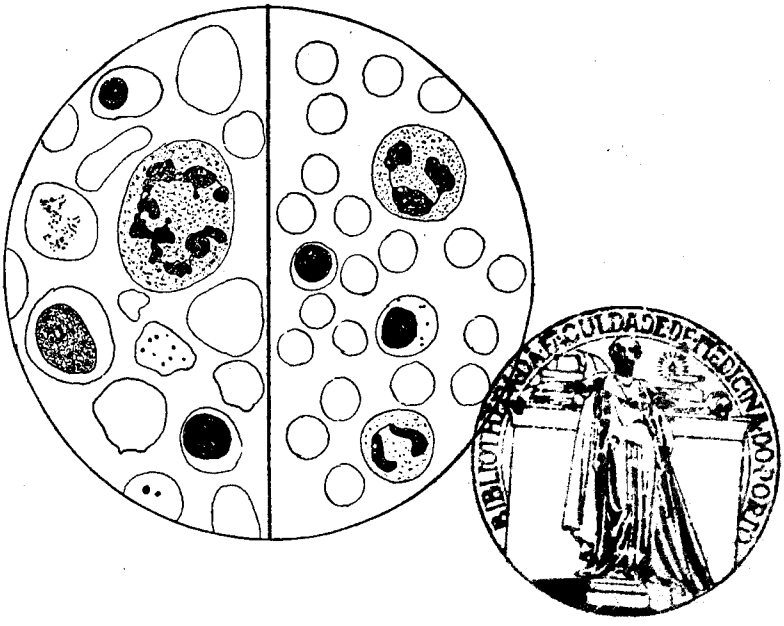
ALVARO BORGES DE AGUIAR

Assistente do grupo de Fisiologia e Quimica Fisiologica

Anemia Perniciosa

DE

Addison-Biermer



PÔRTO — 1935

VOL-CCXXVII
(227)

Anemia Perniciosa de Addison-Biermer

Composto e impresso na Tipografia Leitão,
de Anjos & C.ª, Limitada — R. da Picaria, 73
Telef. 5070 — Porto

ALVARO BORGES DE AGUIAR

Assistente do grupo de Fisiologia e Quimica Fisiologica

A ANEMIA PERNICIOSA

DE

ADDISON-BIERMER

(Observações do Laboratorio Médico
do Prof. Alberto de Aguiar)

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR, APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PÔRTO.

227/1 FMP

PORTO — 1935

CORPO DOCENTE

DA

FACULDADE DE MEDICINA

DIRECTOR

Doutor ANTÓNIO DE ALMEIDA GARRETT

SECRETÁRIO

Doutor JOSÉ DE OLIVEIRA LIMA

PROFESSORES CATEDRÁTICOS

Doutor João Lopes da Silva Martins Júnior	Higiene
Doutor Alberto Pereira Pinto de Aguiar	Patologia geral
Doutor Carlos Alberto de Lima	Patologia cirúrgica
Doutor José Alfredo Mendes de Magalhães	Terapêutica geral
Doutor António Joaquim de Souza Júnior	Medicina operatória
Doutor Joaquim Alberto Pires de Lima	Anatomia descritiva
Doutor Álvaro Teixeira Bastos	Clínica cirúrgica
Doutor José de Oliveira Lima	Farmacologia
Doutor Abel de Lima Salazar	Histologia e Embriologia
Doutor António de Almeida Garrett	Pediatria
Doutor Alfredo da Rocha Pereira	Clínica médica
Doutor Carlos Faria Moreira Ramalhão	Bacteriologia e Parasitologia
Doutor Hernâni Bastos Monteiro	Anatomia topográfica
Doutor Manuel António de Moraes Frias	Clínica obstétrica
Doutor Jorge de Azevedo Maia	Patologia médica
Doutor Amândio Joaquim Tavares	Anatomia patológica
Vaga	Fisiologia geral e Química fisiológica
Vaga	Fisiologia especial
Vaga	História da medicina e Deontologia profissional
Vaga	Medicina legal

PROFESSORES JUBILADOS

Doutor Augusto Henrique de Almeida Brandão
Doutor Thiago Augusto d'Almeida

PROFESSOR HONORARIO

Doutor Oscar Vogt

PROFESSOR LIVRE

Doutor Indaléncio Froilano de Melo

Artigo 48.º, § 3.º — A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.

(*Regulamento da Faculdade de Medicina do Pôrto*, Decreto n.º 19.337 de 29-1-1931).

A Meus Pais

Aos meus Professores de Medicina

e em especial aos Prof.

Doutor Alberto Pereira Pinto de Aguiar
Doutor Alfredo da Rocha Pereira
Doutor Thiago Augusto d'Almeida
Doutor Jorge de Azevedo Maia

Á memoria do Prof. Dr. Manoel Lourenço Gomes

A todos os Meus

Aos meus Condiscipulos

e em especial aos meus companheiros de estudo

Dr.ª D. Carlota Múrias
Dr. Joaquim Pinto Valente
Dr. António Ribeiro Guimarães
Dr. Francisco António Pereira Lage
Dr. Manuel Valente Júnior

A todos os meus colegas e amigos

que me honram com a sua estima e amizade

Desde os primeiros anos de estudante de Medicina me dediquei à Hematologia, capítulo vastíssimo de semiótica, em especial depois que no Laboratório Médico do Prof. Aguiar, fui encarregado dessa secção de Semeiologia Analítica.

Pouco depois de terminado o curso médico, iniciei alguns pequenos trabalhos, apresentados em 2 congressos Nacionais de Medicina (Pôrto e Lisboa), e esbocei os primeiros passos para o trabalho de dissertação, no sentido de estudar «As eosinofilias» sintoma tão curioso e discutido na Hematologia. Mas nem sempre o caminho escolhido de antemão é viável ou de amplitude bastante para se poder alargar os horisontes, e depois de alguns anos assim se me afigurou, ficando perplexo e sem saber se continuar numa senda estreita, já pela exiguidade de observações cuidadas e com seqüência, já pela vastidão obscura dêste sintoma sanguíneo, em que o avanço tem sido lento, quási estabilisado.

Fui por esta altura (1928-1930) forçado a estudar a semeiologia analítica da Anemia Perniciosa, *pelo aparecimento de alguns casos dessa afecção tão cheia de obscuridades e certezas. E a série de factos aprendidos, junto ao número crescente de observações que fui arquivando, e a maravilhosa intervenção terapêutica da hepatoterapia de Whipple, seguida em 1930-31 da gastroterapia de Castle, revolucionando o campo das Anemias, impulsionaram o*

meu espírito de tal modo que desde aí resolvi dedicar-me a êste assunto, com o entusiasmo de que muitas noções colheria dêste estudo, ampliando assim os conhecimentos de Hematologia e Clínica.

Um escôlho porém desde logo apareceu, difícil de transpor nos meios limitados de que podia dispôr: — A formidável bibliografia sôbre a Anemia Perniciosa, *somando já hoje vários milhares de artigos directos e outros tantos indirectos, duma variabilidade de vistas e segmentação de estudos tal, que anos foram necessários para fazer um estudo consciente, anos perdidos antes que no meu íntimo se formasse um critério seguro e justo em face da oposição manifesta de tão numerosas publicações.*

Não me arrependo, antes me regosijo pelo tempo gasto, já que os conhecimentos adqüiridos me ajudarão a bem servir um campo médico tão eivado de dificuldades e incertezas.

Quási poderia dizer que se há doença que tenha abrangido tantos sufrágios, em que cada um dos seus pormenores, por mínimos que sejam, foi objecto de investigações cuidadas, com relações íntimas com numerosas afecções das mais variadas, e em que o síndrome hematológico tem a sua mais alta expressão de perfectibilidade valiosa, é por certo a Anemia Perniciosa, *de horisontes amplos, vastíssimos, aliciantes.*

A Anemia Perniciosa de Addison-Biermer, *doença apenas*

conhecida desde os meados do século XIX, quási simultânea dos primeiros estudos hematológicos de Virchow, acompanha e compartilha de todos os conhecimentos sôbre a Hematologia, em períodos sucessivos de desânimo e esperança numa terapêutica eficaz. Alternadamente considerada síndrome ou entidade clínica, o seu campo de acção alarga-se continuamente pelas investigações clínico-hematológicas de numerosíssimos autores, com um quadro clínico que na sua totalidade se não limita aos órgãos hematopoiéticos, mas aos orgãos digestivos e da assimilação e numa grande maioria ao sistema nervoso central ou periférico; atinge quási todas as idades, ambos os sexos, todas as classes sociais, atribuída a causas múltiplas e desconcertantes, aqui a gravidez ou a botriocefalose, além a gastrectomia, cancerose gástrica ou sprue tropical ou não, tantas vezes classificada criptogenética como consecutiva a infecções locais de foco buco-gastro-entérico, ou gerais como a sífilis e malaria, a estenoses intestinais como a doença celíaca, com interpretações patogénicas variadíssimas desde a insuficiência medular à hemolítica, ora constitucional como condicionada por carências múltiplas ou toxi-infecções, curando donde a onde, mas por via de regra conduzindo à morte quási fatal. Com métodos terapêuticos sucessivamente cercados duma auréola de firme esperança e depois perdidos por ineficácia provada, surge enfim desde 1926 a opoterapia hepática e mais tarde

gástrica, sempre eficaz na maioria dos casos, mesmo os extremos, logo repercutida mundialmente pela sua fama justa de maravilhosa, entusiasmando a todos, provocando — e nisto está a sua maior valia — não só uma completa reviravolta na mortalidade da doença, mas ainda enveredando pesquizas numerosíssimas que findarão por nos fornecer dados precisos sôbre a etio-patogenia não só da Anemia Perniciosa, *problema que em qualquer doença é sempre a aspiração daqueles que trabalham pela ciência, mas ainda de um grande número de afecções anémicas ou não, com ou sem relação com a* Perniciosa de Addison-Biermer.

E neste esboço reside o motivo da minha preferência, do meu entusiasmo ...

* * *

A orientação do trabalho, a que desejei dar o aspecto monográfico, segue encarando sucessivamente os capítulos de Definição, História, Sintomatologia Clínica e Analítica, Anatomia Patológica, Diagnóstico positivo e diferencial, Formas clínicas, Evolução e Prognose, Etio-patogenia e Terapêutica.

A série de 26 observações recolhidas no espaço de 6 anos (1928-1935), incluindo uma do período pre-hepático (1921), número razoável para o nosso meio limitado, pequeno em face de

muitos trabalhos estrangeiros, tem sobretudo valia pela variabilidade não só de formas clínicas, como de evolução e tratamento.

Fiz o possível por recolher a máxima sintomatologia clínica e analítica e se algumas observações são um pouco incompletas sob o ponto de vista clínico, isso é defeito de que não posso ser culpado, mas do modo como as observações foram estudadas, entre a clínica particular, já que o nosso meio ainda se não presta ao internamento dos doentes em clínicas particulares ou hospitais adequados, com excepção dos indigentes que mais raras vezes oferecem material de estudo pois neles a doença é rara. Nem sempre, nestes casos, se pode pois vencer a relutância do doente, e como exemplo frisante está a prova de secreção gástrica, que fiz em alguns doentes, mas que não consegui realisar em todos, como seria meu desejo.

Estas 26 observações, que serviram de base para o meu estudo e com as quais documentarei a exposição, abrem êste trabalho em paginação romana, pois são elas de facto a sua razão de ser, merecendo assim o único lugar de destaque que modestamente lhes posso oferecer.

*

Cumpre-me patentear antes de iniciar, todo o meu reconhecimento profundo aos Ex.mos Clínicos que me cederam as suas obser-

vações de tão bom grado, permitindo que nos seus doentes eu fizesse o estudo hematológico seguido.

Aos meus Professores de Clínica Médica — Ex.mos Prof.es Dr. Rocha Pereira, Dr. Thiago d'Almeida e Dr. Azevedo Maia, que muito me ajudaram com o seu saber, conselhos e incitamentos, nomeadamente como Assistente de 1.ª clínica Médica que fui, a meu pai e Professor de Química Fisiológica e Semiótica Analítica Prof. Dr. Alberto de Aguiar, em cujo serviço Laboratorial particular, e sob a sua direcção, elaborei todo o trabalho — a todos a minha gratidão, os preitos máximos dum discípulo admirador e imensamente reconhecido.

Porto, Abril de 1935.

ALVARO DE AGUIAR.

OBSERVAÇÕES

Observação I — 1921-1922

P. A., 59 anos, casado, negociante-capitalista, do Porto. — (Clinica do Prof. Thiago d'Almeida).

Observação recolhida desde os fins de 1921 até à morte em X-1922:

A par de sintomatologia organo-visceral apagada, de alterações quási nulas, desenvolve-se uma anemia notavel, progressiva, com forte descoloração dos tegumentos e mucosas, acompanhada de astenia e emmagrecimento progressivos (pêso habitual de saúde à volta de 90 quilos, era de 80 em VII-1921 e 72 em I-1922 e desde ai sucessivamente decrescente). Apezar disto, suculencia cutânea com opilação nomeadamente da face e extremidades, dando certa aparencia de boa nutrição.

Fatigabilidade com dispneia de esfôrço e inaptencia que o forçaram a abandonar sucessivamente o trabalho. Febrícula leve donde a onde, até 37°,4. Em Dezembro de 1921, a medicação seroterápica (sôro de cavalo) provocou fenómenos anafiláticos de certa gravidade e duração (15 dias) — febre, dôres articulares, eritema generalizado, púrpura.

Anorexia e crises diarreicas intervaladas com períodos de evacuações quási normais. Ausencia de sintomatologia dolorosa ou hemorrágica. Pequenos edemas maleolares, cedendo nos decúbitos.

Forte, nutrido e saudavel tôda a sua vida, num trabalho incessante, activo e empreendedor, apenas acusa nos antecedentes tendencia nutritiva de tipo artrítico, sem outras anormalidades especiais.

O início da afecção, insidiosa até ao momento em que a anemia e astenia eram já acentuadas (Setembro 1921), foi marcada por período de depressão psico-somática em consequência de desgôstos morais.

Tratamentos dos mais variados, começados em Lisboa e continuados no Porto (medicação férrica — injectavel e oral — e arsenical, seroterapia, transfusões, alimentação cárnea intensiva, etc.) não conseguiram senão equilibrar ou melhorar temporàriamente o seu estado anémico entre Setem-

bro de 1921 e Junho de 1922, mas depois a despeito da terapêutica, em 3 mêses a falência foi progressiva e rápida até à morte em Outubro de 1922.

Exame de fezes (N.o 34.927 em 23-I-1922) revelou apenas leve tricocefalose, com provas de digestibilidade regulares, salvo das fibras musculares, fermentações muito fortes de tipo ácido, positividade leve da reacção de WEBER (sangue do regime cárneo?)

Exames de sangue em 28-III, 3-V e 16-X-1922, para índice antitripsico (GROSS-FÜLD e MEYER) foram sempre negativos (60-40-50 respectivamente).

Exame de urinas (N.º 32 764-em VII-1921), revelava apenas indigúria notável, e pequenos sinais de irritação biligénica, com uricúria e pequena leucocitúria (prostática).

Outro exame de urinas (N.º 34.853 em 16-I-1922) revelou:

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações urológicas	
Volume 24 horas. .	—	1.100	68	Úrico/Ureia	= 4,8
Resíduo orgânico. .	27,150	29,865	62		
» mineral . .	20,540	22,594	87	Ureia/Res. org.	= 51,4
» total . . .	47,690	52,459	70		
Acidês	1,614	1,775	92	R. min./R. Tot.	= 43,0
Ureia.	13,996	15,396	45		
Ácido úrico . . .	0,672	0,739	76	Fosf./ureia	= 13,2
Fosfatos.	1,850	2,035	76		
Enxôfre mineral . .	1,350	1,485	—	Enx ácido/ureia	= 10,4
Enxôfre fenólico . .	0,118	0,130	54		
Enxôfre neutro . .	0,446	0,491	72	Fosf./Enx. ácido	=125,9
Cloretos.	11,992	13,191	82		
Urobilina	0,100	0,110	68	Enx.fenól./Enx.ácido	= 8,0
Enxôfre total . . .	1,914	2,106			
Enxôfre ácido. . .	1,468	1,615	52	Enx. neutro/Enx. tot.	= 23,3

Albumina, glucose, pigmentos e ácidos biliares—nulos. Indigúria abundante, com moderada roseinúria. D15=1,0228. Sedimento pequeno e banal com alguns cristais de oxalato de cálcio e fosfáticos.

A par dêstes exames e melhor que êles, a série de exames hematológicos entre IX-1921 e X-1922, definem bem a marcha evolutiva da Anemia Perniciosa, nos primeiros 7 exames hesitante e em variações alternadas de melhoria e peoria, os 2 últimos denunciando a rapidês e progressividade da afecção até à morte em caquexia anémica extrema:

Alterações citológicas rubras.—Forte anisocitose de predomínio macrocitário, com mègalocitos hipercrómicos. Poiquilocitose, policromatofilia e basofilia atenuadas. No decorrer dos vários exames apareceram glóbulos granulosos, glóbulos com corpos de JOLLY e de CABOT.

Glóbulos rubros nucleados de todos os tipos, com predomínio de mègaloblastos e macronormoblastos, orto, policromatófilos e basófilos, e até nos 1.os exames apareceram gigantoblastos basófilos do tipo hemocitoblástico ou linfoide, de núcleo volumoso finamente reticulado, nucléolado.

Para os últimos exames desapareceram os globulos nucleados, bem como os glóbulos granulosos.

Manteve-se e intensificou-se a anisocitose com macrocitose e poiquilocitose.

Alterações citológicas brancas — Pequena mielemia neutrófila ou eosinófila, num ou noutro exame (mielocitos e metamielocitos). Alguns neutrófilos de núcleo polisegmentado.

Hemogramas:	28-IX-1921		26-X-1921		2-XII-1921 N.o 34.354		14-I-1922 N.o 34 837	
Hemoglobina (por cento)	40 %		45 %		53 %		55 %	
Hemoglobina (em pêso)	5,6 grs.		6,3 grs.		7,42 grs.		7,7 grs.	
Valor globular	1,025		1.145		1,120		1,103	
Glóbulos rubros	1.950.000		1.965.000		2.321.000		2.492.000	
Glóbulos brancos	5.400		5.975		11.000		8.200	
Relação gl. br./rubros	1/361		1/281		1/211		1/303	
Fórmula:	%	mm.³	%	mm.³	%	mm.³	%	mm.³
Neutrófilos	61,3	3.310	72,4	4.326	84,0	9.240	63,0	5.165
Eosinófilos	0,9	48	2,3	137	4,25	468	6,75	554
Basófilos	0,5	27	0,4	24	—	—	—	—
Monocitos	3,9	212	2,8	167	2,25	247	9,75	800
Linfocitos	33,4	1.803	22,1	1.321	9,50	1.045	20,50	1.681
	100,0	5.400	100,0	5.975	100,00	11.000	100,00	8.200

	25-II-1922 N.o 35.374		28-III-1922 N.o 35.766		3-V-1922 N.o 36.678		18-VIII-1922 N.o 38.001		16-X-1922 N.o 38.696	
Hgb. %	50 %		40 %		55 %		45 %		15 %	
Hgb. (pêso)	7,0 grs.		5,6 grs.		7,7 grs.		6,3 grs.		2,1 grs.	
V. glob.	1,201		1,113		1,165		1,691		3,688	
Gl. r.	2.080.000		1.796.000		2.360.000		1.330.000		203.600	
Gl. br.	8.000		6.700		8.000		6.000		6.700	
Rel. gl. br/r.	1/262		1/268		1/295		1/221		1/30	
Fórmula:	%	mm.³	%	mm.³	%	mm.³	%	mm.³	%	mm.³
Neutrófilos	63,5	5.080	55,5	3.718	73,8	5.904	69,5	4.170	77,0	5.159
Eosinófilos	4,0	320	4,5	301	3,2	256	3,0	180	0,2	13
Basófilos	—	—	0,25	17	0,3	24	0,2	12	—	—
Monocitos	7,0	560	10,5	704	7,5	600	3,3	198	1,8	121
Linfocitos	25,5	2.040	29,25	1.960	15,2	1.216	24,0	1.440	21,0	1.407
	100,0	8.000	100,00	6.700	100,0	8.000	100,0	6.000	100,0	6.700

Observação II — 1928

E. J. M. 69 anos, negociante, casado, do Pôrto — (Clínica do Dr. Couto Soares).

Observação em 25-IV-1928:

Intensa palidês da pele, sem vestigios alguns de tom rosado, antes de côr amarela clara generalisada, tom alimonado. Mucosas muito descoradas, exangues e conjuntivas amareladas, hemafeicas, com franca sub-ictericia.

Astenia muito notável. Fatigabilidade extrema e impossibilidade na marcha, quer pela astenia, mas ainda por estado vertiginôso atenuado, constante, com obnubilações visuais, precisando de ser amparado para caminhar ou permanecer a pé.

Emaciação apreciavel, com emmagrecimento progressivo lento (pêso actual 62,5 quilos — quando em saúde pesava habitualmente 73-75 quilos,), sem sinais de conservação da adiposidade sub-cutânea, apenas mascarada agora por leve suculência, opilação geral em especial facial.

Apirexia. Edemas maleolares e pálpebrais. Dispneia contínua e taquicardia, aumentando com os esforços. Sôpros leves, instaveis, de carácter funcional, nos focos da ponta. Ausencia de sintomas do aparelho respiratório.

Anorexia forte, com estado náuseôso, exagerado com as refeições que o repugnam, qualquer que seja o alimento, preferindo a alimentação líquida. Mau estado dentário. Estado lingual regular à data, não sendo interrogado no sentido de apurar a glossite. Ausência de sintomatologia abdominal apreciavel. Diarreia de fezes pastosas, indolores (1 — 3 dejecções nas 24 horas).

Ausência total de dôres e hemorragias, ou de sintomatologia dos órgãos hematopoiéticos.

Nos antecedentes apenas se apura sífilis segura, em novo, insistentemente tratada, quer em solteiro, quer após o matrimónio. De resto antecedentes nulos noutros sentidos, se exceptuarmos colite crónica. Casado (casamento consanguíneo — tio e sobrinha), com bastantes filhos (8) os do sexo feminino saúdaveis, de mentalidade viva e inteligente, e os do sexo masculino (os mais novos) com deficiências mentais acusadas do tipo de imbecilidade com microcefalia.

Foi sempre pálido; calvície precoce, mas de resistência e saúde regular, com vida muito activa de negócios, que ultimamente abandonava um pouco.

Há um ano que teve uma afecção entero-cólica com intensa diarreia de fezes líquidas, de que melhorou um pouco com repouso e regime, sem se desvanecer, passando a ter fezes pastosas, e simultâneamente perda de

apetite com emmagrecimento, astenia e anemia num contínuo e rápido progresso que várias medicações não conseguiram suster.

A suspeita de neoplasia abdominal esboçara-se, tendo feito um exame de urinas em 16-III-1928 (pêso 65,7 quilos), pouco revelando de positivo, até que a intensificação da anemia despertou insistentemente a atenção realizando então a prova hematológica.

Exame de urinas (N.º 58.043) - em 16 de Março de 1928.

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações urológicas 0/0:
Volume de 24 horas.	—	1.500 cc	97	Ac. úrico/ureia = 1,9
Resíduo orgânico. .	22,400	33,600	70	
Resíduo mineral . .	13,200	19,800	75	Ureia/R. orgânico = 63,1
Resíduo total . . .	36,600	53,400	72	
Acidez	1,028	1,542	81	R. mineral/*R.* total = 37,7
Ureia, ...	13,883	20,324	59	
Acido úrico . . .	0,269	0,403	44	Fosfatos/ureia = 6,3
Fosfatos.	0,890	1.335	49	
Enxôfre mineral . .	1,112	1,608	—	Enx. ácido/ureia = 8,4
Enxôfre fenólico. .	0,074	0.111	46	
» neutro . .	0,340	0,510	72	Fosfatos/Enx. ácido = 74,1
Cloretos	8,307	12,461	77	
Urobilina	0,150	0,225	141	Enx. fenol/Enx. ácido = 6,1
Enxôfre ácido. . .	1,526	2,289	—	
» total . . .	1.186	1,779	59	Enx. neutro/Enx. tot.=20,6

Urina amarela avermelhada, Densidade a 15° — 1,0182 sem albumina nem glucose, pigmentos ou ácidos biliares. Franca indigúria e leve roseinúria. Exame microscópico — Raras células das vias urinárias, raros leucocitos, muco e raríssimos cilindros hialinos e granulosos.

Exame hematológico (N.º 58473) — às 11 horas de 25-IV-1928.

		Fórmula:	0/0	mm.3
Hemoglobina (por cento).	25 0/0	Neutrófilos .	68,1	1.566
Hemoglobina (em pêso)	3,75 grs.	Eosinófilos .	—	—
Valor globular	1,602	Basófilcs. .	0,3	7
Glóbulos rubros por mm.3	780.000	Monocitos .	2,3	53
Glòbulos brancos por mm.3. . . .	2.300	Linfocitos. .	29,3	674
Relação glóbulos brancos rubros . .	1/339		100,0	2.300

Alterações citológicas rubras: Anisocitose e poiquilocitose muito acentuadas. Alguns policromatocitos e glóbulos basófilos. Predomínio manifesto de formas agigantadas macrocitose) e megalocitos hipercrómicos. Raros glóbulos rubros nucleados (0,2 0/0 = 7 por mm.3) do tipo megaloblástico.

Alterações citológicas brancas: Imagem nuclear neutrófila (ARNETH): I/0 II/3 III/23,5 IV/46,5 V/21 VI/3,5 VII/1,5 VIII/0,5 IX/0,5 e 0,7 0/0 de mielocitos e metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo de SABRA-

zés — 407,5. Algumas células de Türk e de Rieder (0,7 % e 1,7 %) respectivamente.

Exame sumário da urina da ocasião (25-4-1928): — Urina urobilínica (0,250) sem albumina nem glucose, mas forte indigúria e roseinúria, pequena melanoidúria. Precipitado pequeno de uratos pelo arrefecimento.

Após o exame hematológico, e assim esclarecido o diagnóstico de Anemia Perniciosa o doente iniciou de 2 para 3 de Maio a dieta de Minot-Murphy, ingerindo por dia 250 gramas de fígado de vitela cru, com tolerância gástrica perfeita, apenas com repugnância natural nos primeiros dias, modificando-se sucessivamente à medida que a melhoria se foi tornando apreciavel. Oito dias depois da medicação opoterápica «per os», como o doente diz «já parecia outro homem».

A repetição do exame hematológico em 11-VI-1928 revelou:

Hemoglobina (por cento)	50 %	Fórmula:	%	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	7 grs.	Neutrófilos .	76,7	5 216
Valor globular	0,771	Eosinófilos .	1,5	102
Glóbulos rubros por mm.³	3 240.000	Basófilos . .	—	—
Glóbulos brancos por mm.³	6.800	Monocitos .	4,5	306
Relação glóbulos brancos/rubros . .	1/476	Linfocitos .	17,3	1.176
			100,0	6.800

Alterações citológicas rubras: — Anisocitose ainda acentuada com macrocitose manifesta Muito leve poiquilocitose, sem outras alterações globulares. Ausência de glóbulos rubros nucleados.

Alterações citológicas brancas: Imagem nuclear neutrófila de Arneth: I/5 II/22 III/41 IV/23 V/7,7 VI/1,3 e 4,5 % de mielocitos e metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 310,3. Raras células de Türk (0,25 %).

Exame sumário da urina de ocasião (11-VI-1928):—Urina muito levemente urobilínica (0,140), sem albumina nem glucose, com franca indigúria sem roseinúria.

A' data deste exame hematológico, o doente vinha já bem disposto, com vida e côr, melhoria clínica sob todos os pontos de vista — pêso aumentado (67,8 quilos). apetite regular, faces rosadas, conjuntivas já não sub-ictéricas, fezes donde a onde moldadas, com um ou outro dia de fezes pastosas.

Daqui em diante continuou a melhorar continuamente, até aparente remissão completa, sem que me tivesse sido possível confirmá-la hematológicamente. Durante alguns anos ainda retomou o trabalho, e vive ainda agora em repouso por doença cardíaca e ulceras das pernas, independentes da anemia.

Não consegui obter mais informes.

Observação III — 1928

L. A. C., 38 anos, casado, comerciante, (padaria), de Vilaverde. — (*Clinica do Prof. Thiago d'Almeida*). (1)

Observação em 24-X-1928:

Palidês acentuada dos tegumentos, um pouco encoberta pelo tom escuro da pele, mixto de amarelo-bronzeado e terroso. Mucosas intensamente descoradas.

Forte astenia, sintoma predominânte e único que preocupa vivamente o doente, impossibilitando-o de trabalhar, mais acentuada nos membros inferiores, custando-lhe estar de pé, dificultando-lhe a marcha. Criestesias das extremidades, com algumas disestesias. Estado vertiginoso freqüente.

Face opilada, com as pálpebras nitidamente edemaciadas; por vezes leves edemas maleolares.

Emmagrecimento progressivo mas lento (pêso actual 55 quilos).

Tenue pirexia, irregular (37°,2 à data da observação), não excedendo 37°,5.

Anorexia parcial, manifesta em especial para sólidos, e dêstes sobretudo carnes e gorduras que lhe repugnam, nauseando-o; de resto alimentando-se regularmente com dieta hidrocarbonada quási exclusiva. Estado da língua e dentário não foi notado. Enfarte gástrico com as refeições, sem outra sintomalogia gástrica. Gargolejo cecal e crises diarreicas habitualmente, agora leve obstipação (1-2 dias).

Fígado parecendo um pouco reduzido, baço normal à palpação, não se apurando gânglios hipertrofiados. Ausência de sintomas pulmonares.

Taquisistolia, dispneia constante, exagerada com os pequenos esforços, pulso pequeno, hipotenso e taquicárdico (> 100). Ausência de sopros cardíacos.

Antecedentes de pouca monta — sempre um pouco fraco e pálido desde novo, de tez morena-escura. Estadia por duas vezes no Brasil (Rio de Janeiro) onde não voltou desde 1915. Amigdalectomia e extracção de pólipos nasais há anos. Ausência de venéreos, hábitos alcoolicos ou infecções, nomeadamente a sezonática.

Há perto de 3 anos tinha, de longe em longe, lipotímias com perda de conhecimento durante alguns instantes (a que o doente chama ataques). Há ano e meio entrou nitidamente a astenisar-se, forçando-o a abandonar o trabalho nestes últimos tempos, em que a anemia, emmagrecimento e cansaço se notabilizaram, tendo realisado alguns exames sangue em Braga e Coimbra, sem resultado.

---

(1) Caso publicado pelo Prof. Thiago d'Almeida — Sindroma de Addison — Biermer, etc. — Arquivos de Cli. Méd. — Pôrto — III — n.o 3 VII — 1930, pág. 225.

Exame hematológico — N.º 60.389 — às 16 1/2 horas de 24-X-1928:

Hemoglobina (por cento)	30 %	Fórmula:	%	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	4,2 gr.	Neutrófilos	51,0	969
Valor globular	1 781	Eosinófilos	0,7	13
Glóbulos rubros por mm.³	842.000	Basófilos	1,3	25
Glóbulos brancos por mm.³	1.900	Monocitos	2,0	38
Relação leuco-rubra	1.443	Linfocitos	45,0	855
			100,0	1.900

Anisocitose e poiquilocitose fortes, pequena policromatofilia (quási só metacromasia). Macrocitose predominante e bastantes megalocitos hipercrómicos. Glóbulos rubros nucleados (1 %) do tipo macro e megaloblástico. Plaquetopenia.

Urina da ocasião: — urobilínica, não revelou albumina nem glucose, mas muito forte indigúria.

A partir de Novembro de 1928, o doente começou a fazer uso do regime hepático, comendo 200 gramas diários de fígado crú de vitela (em pequenos pedaços nos caldos), com perfeita tolerância e sem especial repugnância; àlém disto regime alimentar variado e mixto.

Desde então passou a melhorar com rapidês, desaparecendo tôda a sintomatologia clínica, já de si reduzida, com aumento nítido de pêso (10 quilos em quatro mezes — 65 quilos em II-1929), e regresso ao trabalho moderado. A estas melhorias clínicas correspondem no hemograma as seguintes transformações:

	N.º 60.961 — 26-XII-1928		N.º 61.737 — 8-II-1929	
Hemoglobina (por cento)	60 %		70 %	
Hemoglobina (em pêso)	8,4 grs.		9,8 grs.	
Valor globular	1,355		0,946	
Glóbulos rubros por mm.³	2.140.000		3.700.000	
Glóbulos brancos por mm.³	6.600		7.200	
Relação gl. brancos-rubros	1/324		1/513	
Fórmula	%	mm.³	%	mm.³
Neutrófilos	66,8	4.409	47,6	3.427
Eosinófilos	0,5	33	5,6	403
Basófilos	0,2	13	0,6	43
Monocitos	3,8	251	5,0	360
Linfocitos	28,7	1.894	41,2	2.967
	100,0	6.600	100,0	7.200

Alterações citológicas: — 26-XII-1928 — Anisocitose ainda acentuada. pequena poiquilocitose. Macrocitose predominante moderada Ausência de glóbulos rubros nucleados. — 8-II-1929 — Anisocitose franca ainda com macrocitose limitada. Ausência de outras anomalias.

Exames sumários de urina da ocasião: 26-XII-1928 — Urática (barrenta)

sem elementos anormais (albumina ou glucose) — leve urobilinúria, excesso moderado de indican. 8-II-1829 — Normal ao exame qualitativo.

Em abril de 1929 o doente abandonou a hepatoterapia por se sentir já inteiramente bem. Exame clínico em I-1930 nada revelava de anormal e outro tanto se deduz do exame hematológico de 18-I-1930:

Hemoglobina (por cento)	80 °/o	Fórmula:	°/o	mm³
Hemoglobina (em pêso)	11,2 grs.	Neutrófilos .	74,16	6.081
Valor globular	0,814	Eosinófilos .	2,33	191
Glóbulos rubros por mm.³	4.912.000	Basófilos. .	0,42	34
Glóbulos brancos por mm.³	8.200	Monocitos .	4,23	347
Relação gl. brancos/rubros	1/598	Linfocitos .	18,86	1.547
			100,00	8.200

Ausência de alterações citológicas rubras ou brancas apreciaveis.

Observação IV — 1929

F. F. V. J. — 76 anos, casado, prof. primário aposentado, de Manhente — Barcelos (Clínica do Prof. Rocha Pereira e do Dr. Adélio Marinho).

Observação em 8-VI-1929:

Astenia notável com apirexia.

Palidês acentuada dos tegumentos e mucosas, de côr amarelada, sem sub-icterícia, Estado vertiginoso, cansaço fácil com dispneia.

Emaciação forte e progressiva.

Ausência de sintomatologia especial salvo a apontada e a digestiva:

Anorexia nítida, em especial com repugnancia para as carnes e gorduras. Língua regular, mau hálito e mau gôsto. Piorreia alvéolo-dentária e atrofia gengival. Digestões um pouco demoradas e flatulentas, com enfarte. Desarranjo fácil dos intestinos, com fezes diarreicas, donde a onde, e mais frequentemente moles (1 a 2 dejecções nas 24 horas) Pequena sensibilidade à palpação nos pontos solar e pilórico, e lóbulo esquerdo do fígado que parece um pouco reduzido de volume.

Em IX-1928 um eczema quási generalizado, que cedeu deixando-lhe uma anorexia forte para a qual se medicou, melhorando um pouco. A partir de III-1929 a anorexia reapareceu mais acentuada e, rápida e progressivamente o doente caiu no estado actual de pobrêsa geral e hematopoiética em particular.

Sempre saúdavel, não refere passado mórbido especial. Diz nunca ter tomado qualquer medicamento anteriormente ao período em que começou a sua afecção actual.

Casado por duas vezes. Primeira espôsa falecida de parto. Cinco filhos dos quais um abôrto e um morto de dias. Ausência de venéreos.

Exame de sangue: N.º 62.838 às 18 h. de 8-VI-1929.
Reacção de WASSERMANN — negativa (2/12 impedimentos no sôro natural).
Indice antitrípsico de GROSS-FÜLD e MEYER — 30.

Hemoglobina (em pêso)	6,72 grs.	Fórmula:	%	mm.³
Hemoglobina (por cento)	48 %	Neutrófilos	37,2	1.291
Valor globular	1,63	Eosinófilos	10,2	354
Glóbulos rubros	1.472.000	Basótilos	—	—
Glóbulos brancos	3.470	Monocitos	5,6	194
Relação brancos/rubros	1/424	Linfocitos	47,0	1.631

Alterações citológicas rubras: Macrocitose predominante. Anisocitose acentuada, pequena poiquilocitose, leve policromatofilia. Glóbulos rubros nucleados do tipo mégalo e macronormoblástico, basófilos e metacromatófilos (3/500 = 0,6 %). Fórmula de diâmetro globular (em micras por 100):

4,4	6	7,6	9,2	10,8	12,4	14	15,6	micras
1	2	11	44	26	13	2	1	glóbulos

Média de diâmetro globular — 9,904 micras. Microcitos 3 %, Normocitos 11 %, Macrocitos 86 %.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose neutrófila. Imagem nuclear neutrófila de ARNETH: I/2 II/24 III/46 IV/20 V/8. Indice nuclear de SABRAZÉS — 308. Ausência de mielemia e de leucocitos anómalos. Plaquetopenia.

Alterações sanguíneas: Coagulabilidade normal com retractibilidade exagerada de coágulo. Sôro dum amarelo dourado vivo (hiperbilirubinemia).

Exame sumário da urina da ocasião: Francamente urobilínica, sem albumina mas com vestígios de glicose, indigúria e roseinúria fortíssimas, com ténue melanoidúria.

Exame de fezes — N.º 62.964 em 19-VI-1929:
Pastosas e amareladas, com excesso de pigmentos de origem biliar, reacção levemente alcalina, ausência de parasitas ou seus ovos, regular digestão das fibras musculares, mas leve insuficiência da digestão gorda (excesso de sabões e de ácidos gordos).

Diagnosticada dêste modo a Anemia Perniciosa, foi aconselhada a hepatoterapia. Nunca mais houve informes dêste doente.

Observação V — 1929

F. R. C., 66 anos, casado, proprietário-capitalista, natural e residente em Castelo de Paiva — (Clínica do Prof. Thiago d'Almeida e Dr. Mário Bernardes Pereira). (1)

Observação em 4-X-1929.

Palidês fortíssima dos tegumentos, sem vislumbres sequer de tom rosado, mas apenas côr cirosa geral impressionante de leve tom alimonado claro. Descoloração muito intensa das mucosas: lábios quási brancos, conjuntivas palpebrais edemaciadas e com pequena côr amarela de possível sub-icterícia. Apirexia. Emmagrecimento acentuado (pêso actual 61,5 quilos —quando o pêso habitual em saúde oscilava entre 75 e 80 quilos), mas sem emaciação apreciavel, pois os tegumentos estão levemente opilados, em especial na face e extremidades, e parece haver conservação regular da adiposidade sub-cutânea.

Astenia notavel, com inaptência para qualquer esfôrço. Estado vertiginoso atenuado, não lhe permitindo conservar-se de pé muito tempo. Sonolência e apatia psíquica e somática. Pequenas disestesias (formigueiros) das extremidades inferiores, adormecimento dos dedos das mãos. Abolição completa e bilateral dos reflexos rotulianos, aquilianos esboçados, marcha levemente arrastada e cambaleante, sem anestesia óssea ou outras alterações nervosas quer de reflectividade, de sensibilidade ou motricidade.

Polipneia superficial permanente com dispneia de esfôrço, pulso pequeno e hipotenso, taquicardia (90) exagerando-se com os movimentos. Sôpros cardíacos múltiplos, sistólicos, da ponta e base, de caracter anorgânico. Pequenos edemas maleolares, cedendo ao repouso. Forte anorexia, com repugnância pelos alimentos, nomeadamente carnes e gorduras. Dentes em muito mau estado, alguns dos posteriores apenas como raízes, com nítida e acentuada piorreia alvéolo-dentária e atrofia gengival, gengivas aqui e alem um pouco tumefactas. Mau gôsto e mau hálito. Língua um pouco despapilada, lisa e polida nos bordos e dorso (região da ponta), sem camada saburrosa, salvo na parte dorsal posterior, actualmente sem sinais inflamatórios, apenas com leve sensação de ardência com certos alimentos. Enfarte digestivo com náuseas, muito raros vómitos alimentares. Pequena diarreia indolor, de fezes pastosas (1-3 dejecções diárias), às vezes líquidas e post-prandiais.

De resto ausência de qualquer outra sintomatologia digestiva (estômago intestinos, fígado), pulmonar ou hematopoiética (baço, gânglios). Ausência total de sintomatologia dolorosa ou hemorrágica.

---

(1) Caso publicado em parte pelo Prof. Dr. Thiago d'Almeida — Síndroma de Addison-Biermer, etc. — Arquivos de Clín. Méd. — III - n.º 3 - VII - 1930, pag. 225.

Antecedentes insignificantes pessoais e hereditários. Casado um pouco tardiamente, com 3 filhitos saúdaveis (um dêles teve uma paralisia espinal), e um abôrto. Ausência de venéreos ou doutra morbosidade especial.

Ha 10-12 anos (fixa mal a data) teve, sem causa apreciavel, uma entero-colite diarreica persistente, obstinada, duradoira, chegando a atingir 6-10 dejecções líquidas por dia nos períodos de maior intensidade, por vezes matutinas e post-prandiais e donde a onde com alguns vómitos alimentares, afecção absolutamente indolor e apirética que, muito embora o astenisasse, despresou.

Esta diarreia acalmou-se um pouco, após tempo incerto, sem todavia ceder completamente, prolongando-se, emmagrecendo o doente desde então progressivamente com anorexia e anemia, e pequenos sintomas de glossite (ardôr lingual), chegando com o decorrer do tempo a ficar quási tão anémico como se apresenta agora—segundo o doente declara, pois não houve provas clínicas nem hematológicas — e de que melhorou lenta mas completamente, sempre sem intervenção médica, apenas com repouso e alimentação cuidada.

A duração desta afecção, muito semelhante à que actualmente o doente apresenta, é imprecisa, já porque o doente não localisa bem o seu início, embora marcado por fenómenos disenteriformes indolores e apiréticos, mas sobretudo porque a remissão foi lenta, diluindo-se à medida que a melhoria era já apreciavel. Consegue-se fixar todavia em 2-4 anos a duração total desde o início da afecção, seu agravamento com anemia intensa e remissão, pois o doente refere que só ha 7 anos é que atingiu perfeito bem estar e nutrição, reatando só então completamente a sua habitual vida activa de administração das suas propriedades.

Desta afecção ficou-lhe apenas uma tez pálida nitidamente esboçada e a sensibilidade funcional do tubo digestivo, com crises diarreicas de longe em longe, em geral leve obstipação entrecortada de períodos de dejecções pastosas (1-2 por dia), mas sem que o estado geral se resentisse.

Passou bem alguns anos, até que ha 2-3 anos, começou a ter irregularidade no apetite e crises várias de ardôr lingual, já então com zonas nitidamente inflamatórias superficiais da língua, mais sensiveis com certos alimentos ácidos ou salgados, dentes em mau estado e piorreicos, conservação mais ou menos igual no estado funcional entero-cólico.

Mas foi em especial ha 1 ano que a anorexia se intensificou, então com enjôo pelas comidas nomeadamente sólidas e cárneas, e com ela o emmagrecimento, astenia e anemia progressivas, crises varias de glossite hunteriana e de colite diarreica. Persistiu sempre no desprezo pela sua afecção, abandonando aos poucos a sua vida activa, esperando sempre que à semelhança do passado, a evolução se transformasse, regressando, até que o depauperamento se tornou de tal modo acentuado e evidente que conveio em ouvir e seguir os conselhos clínicos.

Exame hematológico em 4 - X - 1929:

Hemoglobina (por cento)	19 o/o	Fórmula:	o/o	mm³
Hemoglobina (em pêso)	2,66 grs.	Neutrófilos .	78,0	2.418
Valor globular	1,114	Eosinófilos .	0,3	9
Glóbulos rubros por mm.³	851.600	Basófilos . .	—	—
Glóbulos brancos por mm.³	3.100	Monocitos .	2,7	84
Relação gl. brancos/rubros	1/274	Llnfocitos .	19,0	589
			100,0	3.100

Alterações citológicas rubras: Muito forte anisocitose com macrocitose predominânte e acentuada, bastantes mégalocitos hipercrómicos. Forte poiquilocitose e policromatofilia. Bastantes glóbulos rubros nucleados, quási todos do tipo megaloblástico (2,3 o/o = 71 por mm³), de núcleo picnótico ou reticulado, e citoplasma ortocromatófilo, policromatófilo ou basófilo.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose branca. Bastantes pléocariocitos (PITTALUGA) ou macropolicitos (COOKE e PONDER) — Imagem núclear neutrófila (ARNETH): I/0 II/4 III/24I V/35,2 V/26,4 VI/8 VII/2,4, e ausência de mielemia. Indice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 417,6.

Exame de urinas (N.º 64.139) — 9-X-1929:

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações urológicas o/o
Volume de 24 horas.	—	1.100	73	Úrico/ureia = 6,4
Resíduo orgânico. .	24,900	27,390	59	
Resíduo mineral . .	8,500	9,350	37	Ureia/R. orgânico = 44,7
Resíduo total . . .	33,400	36,740	51	
Acidês	0,674	0,741	41	R. Mineral/R. total = 25,8
Ureia	11,189	12,307	37	
Acido úrico . . .	0,705	0,775	75	Fosfatos/ureia = 6,4
Fosfatos.	0,750	0,825	31	
Enxôfre mineral . .	1,167	1,283	—	Enx. ácido/ureia = 12,1
Enxôfre fenólico . .	0,183	0,201	87	
Enxôfre neutro . .	0,450	0,495	82	Fosfatos/Enx. ácido = 57,6
Cloretos.	4,972	5,469	36	
Urobilina	0,300	0,330	220	Fenólico/Enx. ácido = 13,5
Enxôfre total . . .	1,800	1,980	—	
Enxôfre ácido. . .	1,350	1,485	49	Enx. neutro/Enx. tot. = 25,0

Urina um tanto urobilínica, transparente. Densidade a 15º — 1,0149. Ausência de albumina, glicose, pigmentos e ácidos biliares. Franca indigúria, muito forte roseinúria. Exame microscópico do sedimento quási nulo — banal com granulações de uratos ácidos.

Exame de fezes (N.º 64145) — 10-X-1929. Fezes pastosas, amarelas, heterogéneas, sem parasitas ou seus ovos.

Esclarecido assim o caso, com o diagnostico de Anemia Perniciosa, o doente iniciou imediatamente a hepatoterapia fresca, na dose de 200 gramas de figado cru diário, tolerando-o perfeitamente, quer sob o ponto de vista gástrico como sob o aspecto do paladar.

O benefício começou em alguns dias a manifestar-se, com melhoria do apetite e da diarreia, cansaço menor, sensação de euforia e sucessivo aumento de pêso (4-XI-1929 — 66 quilos — aumento de 4,5 quilos), tom rosado de pele, atenuação dos sopros funcionais anémicos, desaparição total da glossite e ardor lingual.

A par desta melhoria clínica eis o resultado confirmativo de 4 exames hematológicos:

	N.o 64.184 15-XI-1929		N.o 64.294 25-X-1929		N. 64.395 4-XI-1929		N.o 64 575 25-XI-1929	
Hemoglobina (por cento)	40 o/o		55 o/o		71 o/o		80 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	5,6 grs.		7,7 grs.		9,94 grs.		11,2 grs.	
Valor globular	1,389		1,206		1,402		1,408	
Glóbulos rubros por mm.3	1.440.000		2.280.000		2.460.000		2.840.000	
Glóbulos brancos por mm3	5.500		5.200		5.700		8.000	
Relação leuco-rubra	1/262		1/438		1/378		1/355	
Fórmula:	o/o	mm3	o/o	mm3	o/o	mm3	o/o	mm3
Neutrófilos	62,0	3.410	69,2	3.598	57,5	3.276	47,8	3.824
Eosinófilos	4,4	242	6,8	354	18,2	1.039	32,4	2.592
Basófilos	0,4	22	1,2	62	1,3	74	1,0	80
Monocitos	4,2	231	5,4	229	3,0	171	4,8	384
Linfocitos	29,0	1.595	18,4	957	20,0	1.140	14,0	1.120
	100,0	5.500	100,0	5,200	100,0	5.700	100,0	8.000

15—X-1929—Alterações citológicas rubras—Forte anisocitose com macrocitose predominante e bastantes mégalocitos hipercrómicos (alguns com 14 a 16,4 micras de diâmetro). Poiquilocitose e policromatofilia. Glóbulos rubros nucleados do tipo mégaloblástico e macronormoblástico (0,6 o/o= 33 por mm3.)

Alterações citológicas brancas—Raras células de Türk (0,4 o/o). Imagem nuclear neutrófila de Arneth I/0 II/2 III/12 IV/45 V/26 VI/9 VII/5 VIII/1 e ausência de mielemia.

Indice núclear de Sabrazés — 447. Bastantes mégalopolicitos de Cooke e Ponder. Imagem e índice nuclear eosinófilo de Sabrazés e Muratet. — I/0 II/45,5 III/44,5 IV/10 — 264,5 ausência de mielemia eosinófila.

Exame sumário de urina da ocasião—Urobilínica e urática, sem albumina nem glucose, moderada indigúria, acentuada roseinúria.

25-X-1929 — Alterações citológicas rubras — Anisocitose e poiquilocitose, predomínio macrocítico. Leve policromasia. Raros glóbulos rubros nucleados (0,4 $^{o}/_{o}$ = 20 por mm3). do tipo macroblástico e normoblástico.

Alterações citológicas brancas — Algumas células de Türk (0,6 o/o). Imagem nuclear neutrófila de Arneth — I/1 II/11 III/43 IV/27 V/4 e ausência de mielemia.

Índice nuclear de Sabrazés — 354. Alguns pléocariocitos ou macropolicitos.

Exame sumário de urina da ocasião — Levemente urobilínica, sem albumina mas com vestigios leves de glucose, sem indigúria apreciável mas moderada roseinúria.

4-XI-1929 — Alterações citológicas rubras — Anisocitose, poiquilocitose, macrocitose. Raros normoblastos (0,2 o/o = 11 por mm3)

Alterações citológicas brancas — Raras células de Türk (0,5 o/o). Imagem nuclear neutrófila (Arneth) I/0 II/15 III/36 IV/40 V/5 VI/4, sem mielemia. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 347. Raros macropolicitos de Cooke e Ponder.

Exame sumário da urina da ocasião — sem urobilinúria, ausência de albumina mas vestigios de glucose e moderada indigúria com forte roseinúria.

25-XI-1929 — Alterações citológicas rubras — Moderadas, mas ainda com anisocitose e macrocitose apreciaveis. Ausência de glóbulos nucleados.

Alterações citológicas brancas — Algumas células de Türk (0,6 o/o) — Imagem nuclear neutrófila de Arneth — I/1 II/12 III/39 IV/40 V/7 VI/1 e ausência de mielemia. Indice nucler neutrófilo (Sabrazés) — 343.

Exame sumário da urina da ocasião, — Aspecto normal, sem albumina nem glucose, franca indigúria.

Depois de 25-XI-1929, data do último exame hematológico, a melhoria continua, apenas intervalada por uma bronquite apirética, durante 8 dias, que em nada modificou o estado do doente, continuando a ingerir por dia e com boa tolerância, 200 gramas de fígado de vitela cru. Aparece em seguida uma erupção eritematosa e muito pruriginosa, generalisada, com predominio nos membros e nuca, cedendo à interrupção do regime hepático. Contudo em 15-1-1930 (exame hematológico) o estado geral é ótimo, já mal se notam os sôpros anorgânicos e o pêso aumentou 11,5 quilos (73).

Desde então retoma a dieta hepática, mitigada, quer pela irregularidade como quantidade.

Em 10-III-1930, o hemograma mantem-se, mas o estado geral é bom, com aumento de 15,5 quilos (77), sem fadiga, tom quási normal da pele e mucosas, desaparição dos sôpros funcionais, bem estar, língua limpa, apetite regular, estado gastro-intestinal funcionalmente equilibrado, trabalhando já moderadamente. Retoma com regularidade a dieta de Whipple até 19-V-1930 (exame hematológico) data em que o aumento de pêso é de 18,5 quilos (80) e clìnicamente já não há sintomatologia.

Eis os resultados hematológicos dos 3 exames realizados nestas datas:

	N.o 65.072 15-I-1930		N.o 65.611 10-III-1930		N.o 66.366 19-V-1930	
Hemoglobina (por cento)	80 o/o		80 o/o		85 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	11,2 grs.		11,2 grs.		11,9 grs.	
Valor globular	1,123		1,142		1,194	
Glóbulos rubros por mm.3	3.560.000		3.500.000		3.560.000	
Glóbulos brancos por mm.3	7.100		8.370		7.900	
Relação gl. br./rubros	1/501		1/376		1/450	
Fórmula:	o/o	mm.3	o/o	mm.3	o/o	mm.3
Neutrófilos	53,25	3.781	65,6	5.622	46,0	3.634
Eosinófilos	23,25	1.651	15,6	1.337	23,8	1.880
Basófilos	0,75	53	0,4	34	—	—
Monocitos	7,00	497	3,4	291	5,0	395
Linfocitos	15,75	1.118	15,0	1.286	25,2	1.991
	100,00	7.100	100,0	8.570	100,0	7.900

Alterações citológicas rubras — Moderada anisocitose com macrocitose. Um ou outro glóbulo rubro nucleado do tipo megaloblástico.

Alterações citológicas brancas — Imagens nucleares neutrófilas de ARNETH, e índices nucleares:

15- I-1930 — I/1 II/16 III/37 IV/38 V/6 VI/2, sem mielemia — 338
10-III-1930 — I/0 II/20 III/40 IV/31 V/7 VI/2, sem mielemia — 331
19- V-1930 — I/6 II/29 III/38 IV/19 V/8 VI/0, sem mielemia — 313

Imagens e índices nucleares eosinófilos de SABRAZÉS e MURATET.

15- I-1930 — I/2 II/50 III/41 IV/7 — 253.
10-III-1930 — I/3 II/53 III/38 IV/6 — 247.
19-V-1930 — I/4 II/82 III/13 IV/1 — 224.

Exames sumários da urina de ocasião, à data dos 3 exames hematológicos, nada revelam aparte quantidades exíguas de compostos indoxílicos.

Desde Maio a Novembro de 1930, interrompe em absoluto a hepatoterapia fresca. O estado geral estabilisa, sem sintomatologia clínica, o pêso permanece inalterável, as fezes moldadas, não sentindo o menor incómodo. Todavia à medida que o tempo passa o apetite vai sofrendo redução progressiva, embora pouco apreciável.

Eis as modificações hemáticas dêste intervalo de 7 mezes:

	N.o 67.017 23-VII-1930		N.o 67.487 9-IX-1930		N.o 68 147 29-XI-1930	
Hemoglobina (por cento)	80 o/o		74 o/o		74 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	11,2 gr.		10,36 grs.		10,36 grs.	
Valor globular	1,398		1,275		1,306	
Glóbulos rubros por mm.^{3}	2.860.000		2.900.000		2.832.000	
Glóbulos brancos por mm.^{3}	6.600		7.800		10.030	
Relação gl. br./rubros	1/433		1/372		1/283	
Hematoblastes por mm.^{3}	—		172.500		98.300	
Fórmula:	o/o	mm.^{3}	o/o	mm.^{3}	o/o	mm.^{3}
Neutrófilos	58,8	3.881	59,2	4.617	63,4	6.358
Eosinófilos	10,6	700	8,2	640	17,2	1.725
Basófilos	0,8	53	1,0	78	0,8	80
Monocitos	5,4	356	2,0	156	5,0	502
Linfocitos	24,4	1.610	29,6	2.309	13,6	1.365
	100,0	6.600	100.0	7.800	100,0	10.030

Alterações citológicas rubras: 23-VII-1930 — Anisocitose acentuada com macrocitose. Pequena poiquilocitose. Glóbulos rubros nucleados (0,2 o/o = 12 por mm.^{3}), megaloblasto ortocromatófilo de 16 micras com trilobulação nuclear, alguns corpos de JOLLY e numerosas granulações basófilas. Fórmula do diâmetro globular:

micras	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	microcitos 2 o/o
glóbul.	1	1	9	25	23	16	14	6	3	1	1	normocitos 57 o/o
												macrocitos 41 o/o

Diâmetro globular médio — 8,790 micras.

Alterações citológicas rubras, nos 2 outros exames, 9-IX e 29-XI-1930, sensivèlmente semelhantes, mas ausência de glóbulos rubros nucleados.

Alterações citológicas brancas — Imagens nucleares neutrófilas de ARNETH, e índices nucleares neutrófilos de SABRAZÉS:

23-VII-1930 — I/0 II/11 III/33 IV/34 V/16 VI/5 VII/1, sem mielemia, 374
9- IX-1930 — I/3 II/20 III/39 IV/31 V/6 VI/1 , sem mielemia, 320
29- XI-1930 — I/10,6 II/35,7 III/35 IV/13 V/4,7 VI/1 , sem mielemia, 268,5

Imagens nucleares e índices eosinófilos de SABRAZÉS e MURATET:

23-VII-1930 — 1/3,6 II/69,8 III/22,7 IV/3,9 — 227,1
9- IX-1930 — 1/2,3 II/62,8 III/30,2 IV/4,7 — 237,3
29- XI-1930 — 1/8,7 II/62,5 III/26,3 IV/2,5 — 222,6

23-VII-1930 — Fórmula do diâmetro neutrófilo:

Média do diâmetro neutrófilo — 13,696 micras.

micras. .	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	16,4	17,2	18	18,8
neutrófilos	1	2	2	2	14	16	16	13	10	8	7	4	4	1

microneutrófilos, 7 o/o — normoneutrófilos, 59 o/o — macroneutrófilos, 34 o/o.

Alguns plèocariocitos (1 tipo X com 18 micras) (1 tipo VI com 17,2 micras) etc. Fórmula do diâmetro eosinófilo:

micras . .	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	16,4	17,2
eosinófilos.	2	4	8	10	26	12	16	14	6	2

microeosinófilos, 6 o/o — normoeosinófilos, 56 o/o — macroeosinófilos, 38 o/o

Média do diâmetro eosinófilo, 13,792 micras.

9-IX-1930 — Exame sumário da urina da ocasião:

Urina urobilínica (0,350), límpida D 15 — 1,0233, sem albumina, mas com vestígios francos de glucose, forte indigúria, fortíssima roseinúria e moderada melanoidúria.

Em face da ausência de remissão natural, quebra moderada e conservada do hemograma e anorexia crescente do doente, retomou a hepatoterapia duas semanas antes do último exame hematológico de Novembro de 1930, que manteve até Janeiro de 1931, na dose de 200 gramas diários, abandonando-a desde aí novamente. A melhoria voltou a estabelecer-se em ritmo acelerado, com apetite, aumentando de pêso (84 — acréscimo de 22,5 quilos desde a 1.ª observação) mais forte e corado, tendência para obstipação, fezes moldadas.

Em 23-III-1931 — à data do exame hematológico, tendo abandonado já a opoterapia de WHIPPLE há cerca de 2 meses, mantem ótimo estado geral, mas com diminuição franca do apetite, sobretudo para a noite em que não pode comer mais que um caldo simples, e às vezes comendo apenas 1 vez por dia. O hemograma conserva ainda os benefícios do último período terapêutico de 3 mezes de hepatoterapia:

Hemoglobina (por cento)	75 o/o
Hemoglobina (em pêso)	10,5 grs.
Valor globular	0,917
Glóbulos rubros por mm.^{3}	4.098.000
Glóbulos brancos por mm.^{3}	6 000
Relação gl. brancos/rubros	1/683
Hematoblastes por mm^3	147.000

Fórmula:	o/o	mm.^{3}
Neutrófilos	69,34	4.160
Eosinófilos	5,00	300
Basófilos	1,00	60
Monocitos	4,33	260
Linfocitos	20,33	1.220
	100,00	6.000

Alterações citológicas rubras: Anisocitose moderada com macrocitose atenuada. Ténue poiquilocitose. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Fórmula do diâmetro globular:

micras	5,2	6	6.8	7,6	8,4	9,2	10	10,8
glóbulos	0,8	2,4	5,6	32	36,8	17,6	3,2	1,6

microcitos . 3,2 o/o
normocitos . 74,4 o/o
macrocitos . 22,4 o/o

Diâmetro globular médio = 8,202 micras.

Alterações citológicas brancas: Imagem nuclear neutrófila de Cooke e Ponder: I/35 (8 bastonetes) II/39 III/21,5 IV/4 V/0,5, com 1 o/o de metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear de Sabrazés, neutrófilo — 196. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8
neutrófilos	1	3	23,2	52	13,6	7,2

microneutròfilos . 1 o/o
normoneutrófilos. 91,8 o/o
macroneutrófilos. 7,2 o/o

Diâmetro médio neutrófilo — 13,166 micras. Imagem nuclear eosinófila e índice nuclear (Sabrazés e Muratet): I/5 II/80 III/10 IV/5 — 215. Azurofilia linfocitária (6/42 = 1/7 = 14,3 o/o).

Exame sumário da urina de ocasião (23-III-1931): — Levemente urobilinica (0,140), D. 15. — 1,0171, sem albumina nem glucose, franca roseinúria sem indigúria apreciavel, pequeno precipitado urático.

Dias depois dêste exame surge uma afecção febril com início brusco e temperatura contínua oscilando entre 38°-38°,5 de manhã e 38°,9-39°,1 de tarde, possivelmente gripal, complicando-se de congestão pulmonar de ambas as bases com predomínio ora dum ou doutro lado, desfalecimento cardíaco — taquicardia, hipotensão, extra-sistoles — e agravamento da sintomatologia digestiva, nomeadamente gástrica — anorexia intensa com horror pelos alimentos, náuseas e vómitos mucosos em jejum, obstipação tenaz.

Apresenta-se agora para renovar o exame hematológico (2-VI-1932), já em convalescença, apirético, mas muito emagrecido e até emaciado (69 — queda de 15,5 quilos em dois mêses), profundamente astenisado, com depressão física e torpor intelectual, amnésia, sonolência, trémulos quási generalisados, em especial nítidos nos membros, sudações abundantes frias, palidês amarelada notável dos tegumentos, com descoloração menor das mucosas, tom sub-ictérico conjuntival. Hipotensão, taquicardia, e taquipneia

dispneica com os movimentos. Criestesias, disestesias e parestesias nos membros, mais nas extremidades inferiores, com paresia dêstes últimos — marcha dificultada, arrastada e lenta, quási abolição bilateral dos reflexos patelares, mas ausência de dôres espontâneas ou à pressão. Anorexia forte com náuseas, já sem vómitos, comendo com dificuldade pela plenitude e flatulência provocada pelos alimentos. Repugnância pelos alimentos cárneos, mesmo até pelos caldos de carne. Língua saburrosa, sem ardência. Persiste a obstipação, só cedendo a lavagens intestinais.

Não faz hepatoterapia há quási 6 mêses.

Exame hematológico — N.º 69.695 — às 16 horas de 2-VI-1931.

Hemoglobina (por cento)	60 o/o	Fórmula:	o/o	mm.
Hemoglobina (em pêso)	8,4 grs.	Neutrófilos .	48,0	3.024
Valor globular	1,027	Eosinófilos .	8,33	525
Glóbulos rubros por mm³	2.921.000	Basófilos . .	0,67	42
Glóbulos brancos por mm³.	6.300	Monocitos .	2,0	126
Relação leuco-rubra	1/464	Linfocitos .	41,0	2.583
Hematoblastes por mm³.	110.700		100,0	6.300

Alterações citológicas rubras: Anisocitose declarada, com macrocitose predominante nítida. Poiquilocitose franca e alguns glóbulos com granulação basófilas. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Reticulocitos (granulo-filamentosos) — 0,8 o/o. Fórmula do diâmetro globular:

micras . .	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4
glóbulos .	0,5	0,5	2	3	15,5	28	30	11,5	5	2	2

microcitos, 3 o/o — normocitos, 46,5 o/o — macrocitos, 50,5 o/o.

Diâmetro globular médio — 8,832 micras.

Alterações citológicas brancas: Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder). I/7 (1,6 bastonetes) II/30,5 III/38,2 IV/17,4 V/4,9 VI/1,4, e 0,3 o/o de mielo e metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 285,1. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras . . .	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	17,2
neutrófilos. .	2,1	8,3	32,6	31,9	19,5	3,5	1,4	0,7

microneutrófilos, 2,1 o/o — normoneutrófilos, 92,3 o/o — macroneutrófilos, 5,6 o/o

Diâmetro neutrófilo médio — 13,030 micras.

Imagem nuclear e índice eosonófilo de Sabrazés e Muratet: I/12 II/56 III/24 IV/8 — 228. Bastantes detritos nucleares (37/300). Azurofilia linfocitária (11/123 = 1/11,2 = 8,9 o/o).

Alterações hemáticas: Ureia por litro de sangue = 0,573 gr. — Colesterina por litro de sangue = 0,552 gr. — Coagulação normal rápida (em tubo — 10'), sem coena. Retractibilidade exagerada. Tempo de sangria normal. Sôro sanguíneo amarelo ouro (um tanto colémico).

Exame de urinas — N.o 69.696 — 4-VI-1931:

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações urológicas 0/0:
Volume de 24 horas.	—	600	36	Ac. úrico/ureía = 8,6
Resíduo orgânico. .	28,750	17,250	35	
Resíduo mineral . .	8,700	5,220	19	Ureia/R. orgânico = 38,2
Resíduo total . . .	37,450	22,470	29	
Acidês	1,242	0,745	38	R. min./R. total = 23,2
Ureia	10,967	6,580	19	
Acido úrico . . .	0,944	0,566	56	Fosfatos/ureia = 9,1
Fosfatos.	1,000	0,600	21	
Enxôfre mineral . .	0,802	0,481	—	Enx. ác./ureia = 9,2
Enxôfre fenólico . .	0,202	0.121	48	
Enxôfre neutro . .	0,343	0,205	29	Fosfatos/Enx. ác. = 99,8
Cloretos.	4,680	2,808	17	
Urobilina	1,600	0,960	580	Enx. fenól./Enx. ác. = 20,2
Enxôfre total . . .	1,347	0,828	—	
Enxôfre ácido. . .	1,004	0,602	18	Enx. neutro/Enx. tot.=25,4

Urina fortemente urobilínica, de côr vermelho-acastanhada intensa (acajú), límpida. Densidade a 15° — 1,015, Sem albumina nem pigmentos biliares, vestígios de glicose e de ácidos biliares. Indigúria apreciavel, forte roseinúria, moderada melanoidúria. Exame microscópico do sedimento pequeno — algumas células das vias urinárias, alguns leucocitos, filamentos mucosos.

O doente recomeça então a hepatoterapia fresca, não podendo contudo ingerir as 200 gramas, não só por repugnância, mas por intolerância gástrica, tomando-a em doses menores e irregulares. Volta um mês depois (8-VII-1931) para repetir o exame hematológico já então um pouco melhorado, mas conservando ainda quási tôda a sintomatologia, sómente mais apagada. Aumento de 1,5 quilo apenas no pêso (70.5).

Exame hematológico — n.° 70.032 — às 15 horas de 8-VII-1931.

Hemoglobina (por cento)	60 o/o
Hemoglobina (em pêso)	8,4 grs.
Valor globular	0,938
Glóbulos rubros por mm.^{3}	3.200.000
Glóbulos brancos por mm.^{3}	7.225
Relação glob. br./rubros	1/443
Hematoblastes por mm.^{3}	48.000

Fórmula:	o/o	mm.^{3}
Neutrófilos .	52,0	3.757
Eosinófilos .	11,2	809
Basófilos .	0,8	58
Monocitos .	2,4	173
Linfocitos .	33,6	2.428
	100,0	7.225

Alterações citológicas rubras: Anisocitose macrocitária, leve poiquilocitose. Glóbulos granulo-filamentosos (reticulocitos) — 1,6 °/o — Raros mègaloblastos (0,4 o/o = 29 por mm^3), um basófilo forte, com 11,6 micras e núcleo reticulado. Fórmula do diâmetro globular:

micras. .	4,4	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8
glóbulos .	1	2	3	13	30	30	13	8

microcitos . 3 o/o
normocitos . 46 o/o
macrocitos . 51 o/o

Diâmetro globular médio — 8,800 micras.

Alterações citológicas brancas: Azurofilia linfocitária ($^4/_{84} = {}^1/_{21} =$ 3,6 o/o). Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder): I/18 (4 bastonetes)

II/36 III/31 IV/12 V/3, sem mielemia. Indice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 246. Imagem nuclear eosinófila e índice nuclear (SABRAZÉS e MURATET): I/10,7 II/75 III/10,7 IV/3,6 — 207,2. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras	11,6	12,4	13,2	14	14,8
neutrófilos	2	33	34	27	4

microneutrófilos . 0 o/o
normoneutrófilos . 96 o/o
macroneutrófilos . 4 o/o

Diâmetro neutrófilo médio — 13,184 micras.

Depois disto, o doente começando a tolerar melhor a dieta hepática, melhora sucessivamente do estado geral, hemático, digestivo e nervoso. passando quási um ano sem voltar, aumentando de pêso até cerca de 75 quilos no fim de 1931, mas sem atingir de modo algum um estado hígido de remissão perfeita. Donde a onde surgem crises gastro-entéricas, com pouca tolerância para o fígado, que por fim abandona no início de 1932.

Recaída rápida nos mezes seguintes, com anemia, emmagrecimento (72 em III-1932), anorexia, vómitos e diarreia leve, astenia intensa com mentalidade depauperada, estado vertiginoso acentuado, fenómenos glossíticos.

Conferência médica em Castelo de Paiva, resolve interromper a medicação hepatoterápica e substituí-la por injecções de Hemostra (histidina e triptofano) e uso de dispeptina às refeições. Ineficácia absoluta, após 20 ampôlas de Hemostra; o doente continua a peorar.

Regresso pois ao regime hepático desde os fins de Abril de 1932, irregularisado por inaptência gástrica, vindo o doente renovar o exame hematológico em 19-V-1932, num estado muito semelhante ao da 1.ª observação, mas com estado mental e geral muito decadente e um pêso de 67,5 quilos. Glossite hunteriana típica — língua avermelhada e lisa sobretudo junto do rafe médio (faixa de 1,5 cm. em toda a extensão anterior da língua desde o V lingual), zonas inflamatórias exulceradas nos bordos e ponta, com ardor lingual. Gengivas e face bocal edemaciadas, vermelhas, em especial um pouco para dentro da comissura labial esquerda, local correspondente a um dente inferior esquerdo em muito mau estado piorreico. Os outros dentes com piorreia e atrofia gengival bastante intensa (o doente não tem querido tratá-los, apesar da insistência médica e familiar, pois sabe que a única indicação possível, neste caso, era extraí-los, e recusa-se a fazê-lo). Mau gôsto e hálito fétido. Diarreia moderada de fezes pastosas ou líquidas. Sintomas de paresia moderada dos membros inferiores.

Exame hematológico — N.o 72.223 — às 19 horas de 19-V-1932.

		Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (por cento)	32 o/o			
Hemoglobina (em pêso)	4,48 grs.	Neutrófilos	65,5	4.834
Valor globular	1,258	Eosinófilos	4,3	317
Glóbulos rubros por mm.³	1.288.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos por mm.³	7.380	Monocitos	2,2	162
Relação glob. br./rubros	1/174	Linfocitos	28,0	2.067
Hematoblastes por mm.³	46 600		100,0	7.380

Alterações citológicas rubras: — Forte anisocitose com macrocitose

predominante exagerada. Poiquilocitose e pequena policromatofilia. Glóbulos granulo-filamentosos — (reticulocitos) — 1.6 o/o. Bastantes glóbulos rubros nucleados do tipo mègaloblástico (1,5 o/o = 111 por mm.3), com diâmetro variando entre 11,6 e 19.6 micras, metacromatófilos. policromatófilos ou basófilos, com núcleo em semi-picnose ou volumoso e reticulado, com ou sem granulações basófilas citoplasmáticas. Alguns glóbulos granulosos, outros com corpos de HOWELL-JOLLY. Fórmula do diâmetro globular:

micras .	3,6	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8
glóbulos .	1	2	1	2	12	24	26	18	4	2	2	2	2	2

microcitos, 4 o/o — normocitos, 38 o/o — macrocitos, 58 o/o.

Diâmetro globular médio — 9,208 micras.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose neutrófila, numerosas granulações tóxicas dos neutrófilos. Alguns plèocariocitos (PITTALUGA). Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER): I/29,75 (13 bastonetes) II/32,5 III/21,75 IV/11,5 V/3,25 VI/1,25 e 0,3 o/o de mielo e metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo de Sabrazés — 229,8. Imagem e índice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS e MURATET: I/12 II/53,8 III/30,8 IV/3,4 — 225.6. Azurofilia linfocitária (16/168 = 1/9,5 = 10,5 o/o) e monocitária (3/13 = 1/4,3 = 23 o/o). Monocitos extravagantes (NAEGELI) — (2/13). Bastantes detritos nucleares (47/600), nomeadamente linfocitários.

Exame sumário da urina da ocasião (19-V-1932):

Urina urobilínica forte (0,600) com acentuada deposição urática, aspecto hemafeico, formidavel roseinúria sem apreciavel indigúria, ausência de albumina ou glicose.

Depois desta recaída grave, a evolução clínica e terapêutica dêste caso, já bem longa na sua história, divide-se em duas fases bem distintas.

Uma 1.a fase que vai de Junho de 1932 a Julho de 1933, em que o doente melhora francamente, estabilisando-se contudo, sem atingir uma remissão notavel, num hemograma oscilante entre 2-3 milhões, sem sair dêstes limites, em contínuas alternativas do seu estado geral e orgânico: — com pequenas crises glossíticas, períodos de indisposição gástrica ou desarranjos intestinais, com anorexia persistente (muitas vezes 1 só refeição ao dia; à noite quando muito, apenas um caldo ou um pouco de salada de frutas), pêso oscilando entre 60-65 quilos, sem a melhoria anteriormente observada, astenia moderada com inaptência para o trabalho, mentalidade reduzida e entorpecida, indiferença psíquica, palidês apreciavel, urinas sempre fortemente urobilínicas.

Esta fase caracterisa-se também pela introdução na medicação do doente, de extractos parenterais de fígado (Hepatrat, Campolon) e extractos orais ou injectaveis de estômago (Ventraemon, Mucotrat), já que o fígado natural não pôde ser mantido com regularidade quer pela repugnância do doente, mas em especial pela inaptência digestiva — pois que persistindo no seu uso, aparecem a breve trecho náuseas com vómitos, diarreias críticas. Mas ainda se caracterisa porque estas medicações (hepatoterapia

fresca, extractos hepáticos, extractos gástricos) são dados em períodos irregulares, sem continuidade e sobretudo sem relação com os exames hematológicos, que nesta fase parecem ter apenas o valor não só documentário, mas indicativo da necessidade de novo período terapêutico activo, período este que apenas é mantido por 10-20 dias, seguido de nova interrupção que, não guiada pela hematologia, condiciona nas semanas seguintes a perda do efeito terapêutico obtido.

Eis os hemogramas realisados durante esta fase:

	N.o 72.428 13-VI-1932		N.o 72.807 29-VII-1932		N.o 73.122 24-IX-1932	
Hemoglobina (por cento)	62 o/o		51,5 o/o		63 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	8,68 grs.		7,21 grs.		8,82 grs.	
Valor globular	1,092		1,071		0,971	
Glóbulos rubros por mm.^{3}	2.928.000		2.404.000		3.242.000	
Glóbulos brancos por mm.^{3}	7.230		5.460		6.350	
Relação glób. br./rubros	1/418		1/440		1/511	
Hematoblastes	116.700		58.100		183.000	
Fórmula:	o/o	mm.^{3}	o/o	mm.^{3}	o/o	mm.^{3}
Neutrófilos	52,8	3.818	39,0	2.129	56,0	3.556
Eosinófilos	10,6	766	7,67	419	13,0	826
Basófilos	0,6	43	1,0	55	—	—
Monocitos	4,4	318	2,33	127	3,5	222
Linfocitos	31,6	2.285	50,0	2.730	27,5	1.746
	100,0	7.230	100,00	5.460	100,0	6.350

	N.o 73.356 5-XI-1932		N.o 73 598 16-XII-1932		N.o 74.734 24-V-1933		N.o 75.003 22-VI-1933	
Hemoglobina (por cento)	61 o/o		59 o/o		76 o/o		72 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	8,54 grs.		8,26 grs.		10,64 grs.		10,08 grs.	
Valor globular	1,079		1,226		1,121		1,190	
Gl. rubros por mm.^{3}	2.928.000		2.406.000		3.300.000		3.024.000	
Gl. brancos por mm.^{3}	6.000		4.525		4.320		3.620	
Relação gl. br./rubros	1/488		1/531		1/763		1/835	
Hematoblastes	33.300		69.160		42.000		73.000	
Fórmula:	o/o	mm.^{3}	o/o	mm.^{3}	o/o	mm.^{3}	o/o	mm.^{3}
Neutrófilos	45,0	2.700	53,4	2.416	45,0	1.944	37,7	1.365
Eosinófilos	5,6	336	3,6	163	7,0	302	2,7	98
Basófilos	0,4	24	0,9	41	1,0	43	0,3	11
Monocitos	1,8	108	1,5	68	1,75	76	2,0	72
Linfocitos	47,2	2.832	40,6	1.837	45,25	1.955	57.3	2.074
	100,0	6.000	100,0	4.525	100,00	4.320	100,0	3.620

Alterações citológicas rubras: — Mais ou menos equilibradas nesta série de 7 exames: — anisocitose com macrocitose declarada, pequena poiquilocitose, raros policromatocitos. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — normais (sempre menos que 2 $_o/^o$) — Presença em quási todos os exames de glóbulos rubros nucleados do tipo megaloblástico (entre 0,2 $_o/^o$=

14 por mm.3 e 1,5 o/o=101 por mm.3) variando de diâmetro entre 10,8 e 15,6 micras, orto, meta, policromatófilos ou basófilos, nucleo espesso e picnótico ou jovem e reticulado, com ou sem granulações basófilas do protoplasma, um ou outro com caracter linfo-histioide ou hemocitoblástico, providos de nucléolos vários. Raros glóbulos com corpos de JOLLY. Fórmula do diâmetro globular (13-VI-1932).

micras .	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	microcitos .	4,8 o/o
glóbulos.	1,6	3,2	3,2	11,2	30,2	33	10,4	5,6	1,6	normocitos .	44,6 o/o
										macrocitos .	50,6 o/o

Diâmetro globular médio — 8,747 micras.

Alterações citológicas brancas: — Imagens nucleares neutrófilas (COOKE e PONDER) e índices nucleares neutrófilos de SABRAZÉS:

	I			II	III	IV	V	VI		
13-VI-1932	32,2	(10	bast.)	39,4	19,3	6,8	1,9	0,4	sem mielemia	202
29-VII-1932	24	(7	»)	36	27	10	2	1	1 de metam.	233
24-IX-1932	22	(11	»)	48	21	8	1	—	sem mielemia	218
5-XI-1932	15	(4,5	»)	33	29,5	18,5	4	—	2 de metam.	263,5
16-XII-1932	11,8	(5	»)	25,2	34,1	21,2	5,7	2	0,5 de metam.	289,8
24- V -1933	12	(4	»)	38	31,5	15	3,5	—	sem mielemia	260
22-VI-1933	17	(5	»)	30	31	14	8	—	2 de metam.	266

Em quási todos os exames, anisocitose neutrófila, granulações tóxicas leucocitárias. Um ou outro plèocariocito (PITTALUGA).

Imagens e índices nucleares eosinófilos de SABRAZÉS e MURATET:

	I	II	III	IV	V		
13-VI-1932	22	66	12	—	—	raros metam. eosinófilos.	190
29-VII-1932	4,3	26,1	56,6	13	—		278,3
24-IX-1932	28	64	8	—	—	raros metam. eosinófilos	180
5-XI-1932	14,2	42,9	39,3	3,6	—		232,3
16-XII-1932	8,3	50	33,4	8,3	—		241,7
24 - V-1933	20,8	62	13,8	2,4	1	raros metam. eosinófilos	200,8
22-VI-1933	20	50	20	10	—	alguns metam. eosinófilos	220

Azurofilia linfocitária (respectivamente nos 7 exames) — 1.o — (18/158 = 1/8,8 = 11,4 o/o) — 2.o (18/150 = 1/8,3 = 12 o/o) — 3.o (6/55 = 1/9,2 = 11 o/o) — 4.o (20/236 = 1/11 = 8 o/o) — 5.o (7/135 = 1/19 = 5,2 o/o) — 6.o (36/181 = 1/5 = 20 o/o) — 7.o (56/172 = 1/3 = 32,5 o/o). Monocitos extravagantes (NEAGELI) alguns, em quási todos os exames.

Exames sumários das urinas da ocasião.

13-VI-1932 - Urina urobilínica (0,250), sem albumina mas com vestígios francos de glucose, moderada indigúria e forte roseinúria. Barrenta por uratúria forte, pequenos cristais úricos sedimentados.

16-XII-1932 — Urina urobilínica acentuada (0,400), barrenta por deposição urática, sem albumina nem glucose. Forte roseinúria e melanoidúria, pequena indigúria.

22-VI-1933 — Urina muito fortemente urobilínica (1,200), sem albumina nem glucose, com forte indigúria, roseinúria e melanoidúria muito acentuadas.

Por fim uma 2.ª fase, caracterisada por melhoria mais franca, quási remissão completa da anemia, hemograma sempre acima dos 4 milhões, aumento de pêso acima dos 70 (o último — 76 em IX-1934), melhor apetite e astenia menor, ausência de crises glossíticas, apenas persistindo um estado de leve torpôr intelectual, com indiferença psíquica e inaptência para o trabalho, já pela fatigabilidade como pela astenia cardíaca.

Houve nesta fase uma afecção intercorrente gripal, antes do exame hematológico de 7-XI-1933, que a-pesar-de se acompanhar de adinamia cardíaca de certa gravidade (hipotensão, taquicardia com arritmia extrasistólica), não conseguiu modificar senão levemente o hemograma.

Esta 2.ª fase é ainda caracterisada pela modalidade terapêutica que em vez de ser interrompida por períodos largos, é persistente. Alem disto, esta fase ganha valor pela introdução da opoterapia gástrica (acidòl-pepsina) auxiliar digestiva, como medicação diária e contínua, de que o próprio doente reconhece a utilidade, visto que a sua interrupção ocasiona desde logo certo grau de indigestão crescente. E com esta medida simples, a tolerância para o figado natural, tantas vezes abandonada ultimamente neste doente pela inaptência gástrica, pôde ser retomada, e com ela um sentido mais prático de terapêutica anti-anémica.

Assim o doente desde os últimos exames hematológicos, faz uso de 125 — 200 gramas de fígado cru 4 vezes por semana, 4 comprimidos diários de acidòl-pepsina, e só acidentalmente uma ou outra injecção de extrato hepático ou uma ou outra dose de extracto gástrico anti-pernicioso.

Esta 2.a fase vai desde Julho de 1933 até Setembro de 1934, data da última observação feita neste doente. Eis os 4 exames hematológicos, realisados neste intervalo:

	N.o 75.588 4-IX-1933		N.o 76.034 7-XI-1933		N.o 77.448 12-V-1934		N.o 78.499 12-IX-1934	
Hemoglobina (por cento)	83 o/o		85 o/o		99 o/o		98 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	11,62 grs.		11,7 grs.		13,86 grs.		13,72 grs.	
Valor globular	1,038		1,061		1,131		1,096	
Glóbulos rubros por mm³	4.000.000		4.002.000		4.376.000		4.468.000	
Glóbulos brancos por mm³	5.940		7.400		8.500		9.700	
Rel. glób. brancos/rubros	1/673		1/540		1/514		1/460	
Hematoblastes por mm³	31.000		129.000		140.000		67.000	
Fórmula:	o/o	mm³	o/o	mm³	o/o	mm³	o/o	mm³
Neutrófilos	50,75	3.015	53,75	3.978	48,25	4.101	47,6	4.617
Eosinófilos	8,75	520	8,50	629	19,75	1.679	16,4	1.591
Basófilos	0,75	44	1,50	111	1,25	106	—	—
Monocitos	2,50	148	4,50	333	5,00	425	2,0	194
Linfocitos	37,25	2.213	31,75	2.349	25,75	2.189	34,0	3.298
	100,00	5.940	100,00	7.400	100,00	8.500	100,0	9.700

Alterações citológicas rubras (nesta série de 4 exames) — Moderada anisocitose ainda com macrocitose. Um ou outro raro glóbulo rubro nucleado macronormoblástico ou mègaloblástico (2.o e 4.o exame). Raríssimos glóbulos com corpo de HOWELL-JOLLY. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — normais ou levemente aumentados (até 2,4 o/o no 4.o exame). Fórmula do diâmetro globular (12-IX-1934):

micras .	2,8	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8
glóbulos.	1	1	1	3	24	47	18	4	1

microcitos . 3 o/o
normocitos . 74 o/o
macrocitos . 23 o/o

Diâmetro globular médio — 8.276 micras.

Alterações citológicas brancas. Imagens nucleares neutrófilas (COOKE e PONDER) e índices nucleares neutrófilos (SABRAZÉS):

	I		II	III	IV	V	VI	
4-IX-1933	18,5	(9 baston.)	38	31	11,5	1	—, sem mielemia	238,5
7-XI-1933	16	(6,5 »)	34,5	30	17	2	0,5, sem mielemia	256
12-V-1934	18	(6 »)	43	30	7	2	—, 1 de metam.	232
12-IX-1934	30	(3 »)	41	27	2	—	—, 3 de metam.	201

Imagens e índices nucleares eosinófilos (SABRAZÉS e MURATET):

	I	II	III	IV		
4-IX-1933	8,6	68,6	20	2,8	—	217
7-XI-1933	18,7	71,9	9,4	—,	6,2 o/o de metam. eosinófilos .	190,7
12-V-1934	20	60	19	1	—	232
12-IX-1934	31,5	63,2	5,3	—,	7,9 o/o de » »	173,8

Azurofilia linfocitária — 1.o (52/149 = 1/2,9 = 34,8 o/o) — 2.o (32/127 = 1/4 = 25,2 o/o) — 3.o (11/103 = 1/9,4 = 10,7 o/o) — 4.o (14/85 = 1/6 = 16,4 o/o)

Ausência de apreciavel anisocitose ou granulações tóxicas neutrófilas ausência de monocitos extravagantes (NAEGELI).

Exames sumários de urinas da ocasião: 4-IX-1933 — Urobilinúria franca (0,250), Densidade a 15.o-1,0241, sem albumina mas glicose vestígios francos, leve indigúria, forte roseinúria com moderada melanoidúria.

7-XI-1933 — Forte urobilinúria (0,600), sem albumina, vestígios francos de glucose, fortíssima roseinúria, franca melanoidúria e indigúria atenuada. Urina de aspecto fluorescente.

12-IX-1934 — Urobilinúria franca (0,250), Densidade a 15.o — 1,0197, límpida, sem albumina nem glicose. Muito forte roseinúria, indigúria moderada, leve melanoidúria.

Êste doente passa pois regularmente, sem recaídas há 3 anos, necessitando contudo de tratamento contínuo anti-pernicioso e opoterapia digestiva gástrica para a sua muito provavel aquilia. A propósito de aquilia gástrica, tentei várias vezes propôr ao doente a tubagem gástrica post-histamínica, a qu o doente se recusou sempre.

Agora mantem-se o pêso elevado (76 quilos), o estado geral bom, tez corada, sem acidentes gastro-intestinais apreciaveis. Apenas mantem um péssimo es do dentário por teimosia da parte do doente, sem glossite, um

estado psíquico um pouco inferiorisado, inaptência para o trabalho, coração asténico necessitando de vários tonicardíacos e repouso (o doente já tem 72 anos), urinas constantemente urobilínicas e indoxilúricas, um hemograma a-pesar-de tudo sub normal. Revela ainda por último, um leve estado parético dos membros inferiores, com diminuição da reflectividade e parestesias, marcha levemente arrastada.

Observação VI—1929

H. S. A. A. C., 50 anos, casada, doméstica, de Mêda, residente no Pôrto. (Clínica dos Profs. Drs. Rocha Pereira e Carlos Ramalhão, e Dr. Espregueira Mendes).

Observação em 12-X-1929:

Hipertermia irregular de tipo contínuo, pequena no início (1.ª semana de Outubro) com exacerbações vesperais, elevando-se depois aos poucos, oscilando agora entre 37,5-38,5. Forte astenia. Suores abundantes. Emmagrecimento. Anemia acentuada e progressiva, mascarada por tom um tanto pigmentado e sub-ictérico dos tegumentos, com acentuação da côr nas pregas cutâneas, em especial nas mãos. Mucosas muito descoradas, leve côr ictérica conjuntival. Estado vertiginoso freqúente, com tonturas e zumbidos, leves obnubilações visuais. Algumas cefaleias leves.

Depressão nervosa intensa, preocupação moral angustiosa.

Maus dentes, regularmente tratados. Gengivas atróficas. Ardor lingual, com zonas de vermelhidão e papilite na ponta e bordos da língua, outras de glossite atrófica, despapiladas e lisas, abundância de sulcos profundos da mucosa, dolorosas.

Sintomas gástricos de tipo aquílico. Anorexia muito pronunciada, com repugnância pelos alimentos, nomeadamente sólidos e cárneos, digestões difíceis com enfarte doloroso, erutações freqúentes, náuseas e vómitos alimentares muitas vezes.

Fígado aumentado de volume, excedendo o rebordo costal, doloroso à palpação.

Dôres à palpação abdominal, sobretudo ao nível do ceco e colon descendente, menores expontâneas. Gargolejo e timpanismo no flanco e fossa direitas. Obstipação e diarreia alternadas, esta mais freqúente ultimamente, com mucosidades, membranas, e por vezes sanguinolentas (hemorroidas).

Palpitações, dispneia de esfôrço, angústia precordial, dôres precordiais em picada, às vezes irradiando para o hombro e membro superior esquerdo até aos dedos. Ruídos cardíacos velados, mitral desdobrado. Pulso pequeno e taquicárdico, hipotenso. Ausência de sintomatologia pulmonar. Adormecimento dos dedos dos pés e mãos, com criestesias e formigueiros. Oligúria e urobilinúria. Leves edemas maleolares.

Baço impalpavel, parecendo normal à palpação. Ausência de hipertrofias gânglionares.

Em período de menopausa, donde a onde com perturbações correlativas locais e gerais (alguns períodos amenorreicos, outros menorrágicos moderados ou prolongados, fogachos, acréscimo dos sintomas de distonia neuro-vegetativa nítidos desta doente).

Saudavel em nova e durante a maior parte da sua vida matrimonial.

Obstipada antiga. Casada, 5 filhos saudaveis. Heredo-luética com duas reacções de WASSERMANN, uma em 1926 suspeita, outra em 1929 levemente positiva.

Predomínio de perturbações gastro-entero-hepáticas. Vivendo freqùentemente em região palustre do Alto-Douro, a doente não refere porém o sezonismo nos seus antecedentes.

Em 1926, intervenção cirúrgica ginecológica por pólipo uterino e, desde então, agravamento da obstipação com colite muco-membranosa e acentuação da insuficiência gastro-hepática, com astenia e bronzeamento da pele, motivando estações anuais em Vidago, Caldelas e Gerez.

Em 1928, durante a sua estada no Alto-Douro, surge pela vez primeira uma crise aquílica gástrica grave, com intolerância alimentar e digestiva, anorexia intensa, depressão orgânica e moral, vómitos muito freqùentes alimentares, temperatura oscilando entre hipertermia moderada ou hipotermia, de que melhorou lentamente, graças ao uso de preparados de suco gástrico (dispeptina) e opoterapia biliar.

Vários exames de urinas estabelecem as alternativas de melhoria e peoria a que esteve subordinada nessa altura, marcando com nitidez uma atonia de nutrição sintomática de perturbações gastro-entéricas acentuadas, com repercussão e participação hepática e geral.

Exames de urinas:

	N.º 57.120 — 12-XII-1927			N.º 57.298 — 3-I-1928		
	Litro	24 horas	R. urográfico	Litro	24 horas	R. urográfico
Vol. 24 horas	—	900 cc.	72	—	1.540 cc.	120
Resíduo orgânico	10,800	9,720	23	9,650	14,475	37
Resíduo mineral	2,950	2,655	13	11,400	17,100	85
» total	13,750	12,375	20	21,050	31,575	55
Acidez total	0,532	0,478	32	0,160	0,240	16
Ureia	2,045	1,841	7	4,914	5,371	20
Acido úrico	0,202	0,182	24	0,168	0,252	36
Fosfatos	0,160	0,144	7	0,050	0,075	3
Enxôfre mineral	—	—	—	0,980	1,470	—
» fenólico	—	—	—	0,079	0,118	66
» neutro	—	—	—	0,367	0,551	106
Cloretos	1,755	1,580	12	8,424	12,636	102
Urobilina	0,080	0,072	58	0,080	0,120	97
Enxôfre total	—	—	—	1,426	2,139	—
» ácido	—	—	—	1,059	1,588	65

	N.º 58.915 — 4-VI-1928			N.o 60.326 — 18-X-1928		
	Litro	24 horas	Resumo urográfico	Litro	24 horas	Resumo urográfico
Vol. 24 horas	—	1.200 cc.	80	—	1.000 cc.	71
Resíduo orgânico	23,900	28,680	64	12,800	»	29
Resíduo mineral	16,250	19,500	81	17,400	»	76
» total	40,150	48,180	70	30,200	»	47
Acidez total	0,975	1,170	65	0,621	»	36
Ureia	13,773	16,527	53	6,202	»	21
Acido úrico	0,336	0,403	44	0,168	»	19
Fosfatos	1,400	1,680	67	0,680	»	28
Enxofre mineral	1,161	1,393	—	—	—	—
» fenólico	0,166	0,199	90	—	—	—
» neutro	0,415	0,498	83	—	—	—
Cloretos	9,945	11,934	79	11,583	»	82
Urobilina	0,100	0,120	80	0,100	»	71
Enxôfre total	1,742	2,090	—	—	—	—
» ácido	1,327	1,592	57	—	—	—

Relações o/o:	12-XII-1927	3-I-1928	4-VI-1928	18-X-1928
Acido úrico/ureia	9,9	3,3	2,4	2,8
Ureia/Res. orgânico	18,9	51,2	57,3	48,3
R. mineral/R. total	21,3	54,2	40,5	58,0
Fosfatos/ureia	8,3	1,1	10,1	4,7
Enxôfre ácido/ureia	—	21,1	9,6	—
Fosfatos/enxôfre ácido	—	4,7	107,6	—
Enx. fenólico/enx. ácido	—	7,4	12,7	—
Enx. neutro/enx. total	—	26,1	22,6	—

Ex. microscópico	banal	banal	cristais úricos	banal
Densidade a 15º	1,0079	1,0127	1,0189	1,015
Albumina e glucose	nulas (Alb. vt.)	nulas	nulas	nulas
Ac. e pigmentos biliares	nulos	nulos	nulos	nulos
Compostos cetónicos	francos	nulos	nulos	nulos
Diazotúria	nula	nula	nula	nula
Indigúria	pequena	abundante	abundante	abundante
Roseinúria	moderada	abundante	moderada	abundante

Durante 1929, o estado da doente, um pouco melhorado do aspecto gástro-entérico, graças ao uso quási contante de digestivos, colagogos, diuréticos, tónicos e mercuriais, agravou-se progressivamente, aumentando a astenia, palidês e emmagrecimento, até que em Outubro de 1929 acamou com hipertermia e a sintomatologia digestiva e geral apontada na observação clínica.

Evolução: — 17-X-1929 — Estado geral permanece sensivelmente igual. A hipertermia que é ainda contínua apresenta algumas oscilações térmicas elevadas, com arrepios, sem regularidade quer nos intervalos que as separam, na duração do acesso, ou no acme a que ascende. No entanto conduzem a pensar no sezonismo.

15-XI-1929 — A-pesar-da negatividade da pesquiza parasitológica

sangúinea, instituiu-se um moderado tratamento quinínico, que em nada modificou a temperatura, nem o estado da doente, cuja astenia e anemia em especial, peoraram.

Nestas datas e ainda em 17-XI-1929, fizeram-se esfregaços sangúineos para fórmula leucocitária e hematozoários de LAVERAN, cujos resultados foram:

	17-X-1929	15-XI-1929	17-XI-1929
Leucocitos mm.^{3}	3.600	—	—
Neutrófilos	56,4 o/o—2.031 mm.^{3}	52,0	54,49
Eosinófilos.	2,0 o/o— 72 »	2,3	3,0
Basófilos	0,4 o/o— 14 »	—	—
Monocitos	4,0 o/o— 144 »	5,7	7,08
Linfocitos	37,2 o/o—1.339 »	40,0	35,43
Hematozoários	Ausência	Ausência	Ausência

Citologia geral = 17-X-1929 = (temp. da colheita — 37o,1) — Forte anisocitose com bastantes macrocitos. Poiquilocitose franca e acentuada policromatofilia. Alguns glóbulos rubros nucleados do tipo macro e mègaloblástico (0,8 o/o). Bastantes detritos nucleares (8 o/o).

15-XI-1929 = (Temp. da colheita = 37,°7) = Anisocitose e poiquilocitose fortes, basofilia e policromatofilia. Macrocitose. Ausência de glóbulos nucleados. Detritos nucleares (4,1 o/o) — Imagem nuclear neutrófila de ARNETH = I /0 II /7 III/33 IV/40 V/17 VI/3 — Indice nuclear de SABRAZÉS — 376.

17-XI-1929 = (Temp. de colheita = 37o,9) = Anisocitose com macrocitose, poiquilocitose e policromatofilia. Ausência de glóbulos nucleados. Bastantes detritos nucleares. Imagem nuclear neutrófila de ARNETH = I/0 II/13 III/35 IV/39 V/10 VI/3 — Indice nuclear de SABRAZÉS = 355.

5-XII-1929 = Repetiu-se neste intervalo a medicação pelo quinino, interrompido 8 dias depois por novo insucesso. Surgem 2 abcessos no membro superior direito provocados por injecções de óleo conforado. O agravamento da sintomalogia digestiva — intolerância alimentar com forte anorexia, vómitos e diarreia — e volume hepático, associado a estado geral profundamente decadente, fazem pensar em infecção tifoide atípica, grave, mas a Reacção de WIDAL (T. A. B.) realizada neste mesmo dia foi negativa.

8-XII-1929 — A astenia e anorexia são extremas, os vómitos frequentes. Prostração e indiferença. A temperatura febríl reduziu-se bastante nos últimos dias, embora a sintomalogia se mantenha. Opilação da face e tegumentos em geral, edemas das extremidades. Palidês muito acentuada, mucosas intensamente descoradas, com conjuntivas amareladas, forte urobilinúria. Aparição de numerosas manchas purpúricas petéquiais na parede abdominal. A prognose é extremamente sombria, quási fatal.

Fez-se neste dia o exame hematológico completo e com ele a diagnose de A. P. de ADDISON-BIERMER, iniciando no dia seguinte a terapêutica hepática. Eis o resultado do exame hematológico (8-XII-1929):

Hemograma:

Hemoglobina (por cento)	21 o/o	Fórmula:	o/o	mm.^{3}
Hemoglobina (em pêso)	2,94 grs.	Neutrófilos .	52,9	1.164
Valor globular	1,08	Eosinófilos .	2,5	55
Glóbulos rubros por mm.^{3}	980.000	Basófilos .	—	—
Glóbulos brancos por mm.^{3}	2.200	Monocitos .	2,5	55
Relação glóbulos brancos-rubros . .	1/445	Linfocitos .	42,1	926
			100,0	2.200

Ausência de hematozoarios de LAVERAN. Citologia geral — Anisocitose com macrocitose predominante (e bastantes mègalocitos hipercrómicos), poiquilocitose, policromasia e basofilia, raros mègaloblástos (0,8 o/o). Algumas células de TÜRK (1,6 o/o) — Imagem nuclear neutrófila de ARNETH — I/0 II/1,5 III/24,6 IV/46,1 V/15,5 VI/12,3 — Indice nuclear de SABRAZÉS — 413 — Plaquetopenia. Ausência de leucocitos anómalos.

16-XII-1929 — O estado geral está muito levemente melhorado. Há uma semana que iniciou a hepatoterapia fresca e em extractos (5 dias por semana 200-300 gramas de fígado cru de vitela, raspado nos caldos ou com sumo de laranja — 2 dias de extracto hepático oral (Hepatrat em pó) nos dias em que não é facil arranjar figado fresco) com 10 unidades de insulina diárias e injecções de nuclearsitol. A tolerância tem sido não só perfeita, mas os vómitos até ai freqüentes, alimentares, suspenderam-se. De resto sintomatologia igual.

23-XII-1929 — Melhoria sensivel de todo o estado geral, em especial da anorexia e hipertermia. O ardor lingual desapareceu completamente e com êle os sinais de glossite. A depressão física e moral é menor. Fenómenos digestivos diminuidos, não tendo aparecido mais sinais cutâneos de discrasia hemorrágica. Diarreia moderada.

10-I-1930 — Das temperaturas anteriores apenas persistem uns decimos para a tarde. O aspecto somático e psiquico da doente vai progredindo para melhor, tolerância gástrica regular, evacuações diárias moldadas. Desaparição dos edemas das extremidades e opilação geral. Aumento sensível do pêso, astenia e palidês bastante atenuadas, conservando as petequias abdominais, que nunca mais se reproduziram. Euforia relativa. Quási desaparição do estado vertiginôso acentuado a que esteve sujeita nas últimas três semanas, chegando a impedi-la de sentar-se no leito.

3-II-1930 — Remissão sucessiva até há poucos dias, em que tentando levantar-se pela primeira vez, foi acometida de elevação térmica súbita e irregular com oscilações de tipo quasi intermitente, suores e arrepios, acentuação da astenia e mal estar.

Nestas 4 datas, os exames hematológicos, confirmando e fortificando as melhorias clínicas, nomeadamente observadas no decorrer dêste útimo mez, forneceram os seguintes resultados:

	16-XII-1929		23-XII-1929		10-I-1930		3-II-1930	
Hemoglobina (por cento)	28 o/o		37 o/o		60 o/o		62 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	3,92 grm.		5,18 grm.		8,4 grm.		8,68	
Valor globular	1,594		1,08		0,98		0,974	
Glóbulos rub. por mm.³	877.800		1.720.000		3.056.000		3.180.000	
Glóbulos bran. por mm.³	6.400		6.200		4 000		3.100	
Relação gl. br. /rubros	1/2 56		1/277		1/764		11.025	
Fórmula:	o/o	mm.³	o/o	mm.³	o/o	mm.³	o/o	mm.³
Neutrófilos	54,7	3.501	63,00	3.906	45,50	1.820	46,9	1.454
Eosinófilos	—	—	2.50	155	7,25	290	7,3	226
Basófilos.	0,25	16	0,2	12	—	—	0,3	9
Monocitos	9,95	637	1,8	112	8,25	330	5,0	155
Linfocitos	35,1	2.246	32,5	2.015	39,0	1.560	40,4	1.256
	100,00	6.400	100,00	6.200	100,00	4.000	100,0	3.100

Citologia geral: Em todos os exames ausência de hematozoário de LAVERAN. Alterações sucessivamente decrescentes dos glóbulos rubros — anitocitose com macro e mégalocitose, poiquilocitose, policromatofilia e basofilia. Em 16-XII-1929 numerosíssimos glóbulos rubros nucleados (9 o/o) de todos os tipos: mègalo, macro e normoblástico, orto, meta, policromatófilos e basófilos e numerosos glóbulos com granulações basófilas. Algumas células de TÜRK (2 o/o) e raras células mieloides neutrófilas (promielocitos). Em 23-XII-1929 ainda bastantes glóbulos nucleados de tipos variados mègalo e normoblásticos (1,75 o/o) e ainda numerosas hematias granulosas.

Imagens nucleares neutrófilas de ARNETH e índices nucleares de SABRAZÉS.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	Indices
16-XII-1929	0,7	9,3	38,6	35,4	12	2,6	1,4	363
23-XII-1929	2	7	28	40	18	5	—	380
10 - I - 1930	3	28	44	20	4	1	—	297
3 - II - 1930	3	21	46	26	4	—	—	307

6-II-1930 — Persiste a peoria, com temperaturas elevadas intermitentemente. Reaparição da diarreia de fezes moles ou líquidas e escuras (em borra de café) de aspecto tendente a admitir a existência de enterorragias. Pequena intolerância gástrica.

Exame de fezes neste dia = fezes difluentes, escuras e esverdeadas. Ausência de parasitas ou seus ovos. Reacção de WEBER — muito positiva (regime hepático cru mal digerido e por trânsito acelerado?).

Repetiu-se o exame de fezes em 15-II-1930, tendo a doente interrompido neste intervalo a hepatoterapia crua, substituindo-a pelos extractos orais de fígado em pó. = Fezes semi-moles, acastanhadas. Ausência de parasitas ou seus ovos. Reacção de WEBER — negativa.

Depois desta data a doente continuou a peorar, persistindo na substituição do fígado natural pelos extractos *per os*. Exacerbação sucessiva do seu estado digestivo e geral. As temperaturas que se mantinham irregulares, ora baixas, ora elevadas, numa desordem desanimadôra, afectaram a breve

trecho um tipo intermitente muito nítido: um dia de apirexia, no dia seguinte alguns décimos acima de 37o e ao 3.º dia acesso febril elevando-se até 40o e mais, com arrepios intensos e depois sudação profusa, recordando plenamente a forma sezonática terçã. Um exame de sangue (PROF. CARLOS RAMALHÃO — Hospital Joaquim Urbano) realizado ao segundo acesso típico, no ocasião do arrepio e máximo de temperatura revelou o hematozoário de Laveran (plasmodium malariae).

A medicação quinínica imediatamente iniciada, dominou com rapidez a temperatura e a doente sentiu renovar-se desde ai a sua melhoria progressiva, com sensação de bem estar, permitindo que abandonasse o leito pela primeira vez, depois de quási 6 mêses. Exame hematológico em 29-III-1930 revela bem os benefícios:

Hemoglobina (por cento)	75 o/o	Fórmula:	o/o	mm³
Hemoglobina (em pêso)	10,5 grs.	Neutrófilos	58,2	2.910
Valor globular	0,94	Eosinófilos	10,0	500
Glóbulos rubros por mm³	4.000.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos por mm³	5.000	Monocitos	6,0	300
Relação globular brancos/rubros	1/800	Linfocitos	25,8	1.290
			100,0	5.000

Ausência de hematozoários de LAVERAN. Pequenas alterações cito-rubras, mas ainda macrocitose predominânte. Imagem nuclear neutrófila de ARNETH I/6 II/34 III/39 IV/14 V/7 — Indice nuclear de SABRAZÉS — 282. Imagem nuclear eosinófila — I/8 II/62 III/26 IV/4 — Indice nuclear — 226.

Até 8-IV-1930, as temperaturas reapareceram, um pouco irregulares, mas realisando ainda no total o tipo intermitente, se bem que em grau muito menor em relação aos acessos anteriores. Reaparição de alguns sintomas de decadência. Um esfregaço colhido neste dia, sob a temperatura de 38o,3 para fórmula e hematozoário, revelou:

Fórmula:	o/o
Neutrófilos	67,16
Eosinófilos	7,0
Basófilos	—
Monocitos	7,67
Linfocitos	18,17

Pesquiza de hematozoário de LAVERAN — revelou bastantes formas de plasmodium malariae (formas em anel e sobretudo corpos amiboides endoglobulares). Citologia geral: pequena anisocitose com macrocitose. Algumas células de TÜRK. Imagem nuclear neutrófila de ARNETH = I/9 II/42 III/35 IV/13 V/1 — Indice nuclear 245. Imagem nuclear eosinófila I/7,1 II/64,3 III/28,6 — Indice nuclear — 221.

Nova medicação pelo quinino, mais demorada, acompanhada sempre da hepatoterapia fresca ou em extractos, foi seguida de abaixamento sucessiva da curva térmica, desaparição lenta dos fenómenos inficiosos e funcionais gastro-intestinais, embora entrecortados donde a onde por algum

incidente térmico ou digestivo, tambem influenciado pela evolução de 4 abcessos provocados por injecções de óleo canforado, que se eternizaram pelo depauperamento da doente.

Mantém sempre a hepatoterapia fresca, ou em extractos à falta da 1.ª, agora de novo com tolerância perfeita, e sem repugnância. As petéquias abdominais conservam-se ainda, nitidamente atenuadas, sem aparição doutras.

A regressão foi-se fazendo até ser completa, e o repouso numa estância de águas completaram a sua cura actual.

Decorreram três anos, durante os quais a doente se sentiu bem, apenas incidentado o seu bem estar por algumas perturbações gastro-intestinais. Continuou sempre com a hepatoterapia, de início fígado cru, e aos poucos modificado para bifes mal passados na dose média de 100-200 gramas por dia (5 vezes na semana) ou de longe a longe um pouco de extracto hepático em pó. Em meados de 1933, começa a irregularisar e por fim a abandonar a dieta hepática.

Em Setembro de 1933 acama de novo com leve elevação térmica, astenia, mal estar, anorexia e evacuações moles ou diarreicas, preocupação psíquica angustiosa e reaparição da glossite que até aqui se mantivera completamente ausente, sob a forma de zonas de descamação e vermilhidão dolorosa no dorso, bordos e ponta da língua.

Exame hemocitológico = N.o 75.751 em 30-IX-1933:

		Fórmula:	o/o	mm³
Hemoglobina (por cento)	79 o/o			
Hemoglobina (em pêso)	11,06 gr.	Neutrófilos	42,4	2.256
Valor globular	1,099	Eosinófilos	22,4	1.192
Glóbulos rubros por mm³	3.592.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos por mm³	5.320	Monocitos	2,4	127
Relação globular brancos-rubros	1/676	Linfocitos	32,8	1.745
Hematoblastes por mm.³	71.670		100,0	5.320

Ausência de hematozoários de LAVERAN. A repetição da pesquiza hematozoárica feita após reactivação, no dia seguinte, foi igualmente negativa. Anisocitose franca, com macrocitose predominânte. Reticulocitose 1 o/o. Glóbulos rubros nucleados (1,6 o/o — 4/250) — 2 do tipo mègaloblástico basófilo e de núcleo reticulado — 11,6 e 13,2 micras — 1 macroblasto ortocromatófilo de 10,8 micras e um normoblasto metacromatófilo.

Fórmula do diâmetro globular:

micras	3,6	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	14	14,8
glóbulos	0,5	1	0,5	1,5	6,5	26	37	20	3	1,5	0,5	1	0,5	0,5

Microcitos—3,5 o/o. Normocitos—69,5 o/o. Macrocitos—27 o/o. Diâmetro globular médio—8,332 micras. Imagem nuclear neutrófila de COOKE e PONDER: I/24 (8 bastonetes) II/33 III/23 IV/14 V/4 VI/1 VII/1. Indice nuclear de SABRA-

zés — 248. Imagem nuclear eosinófila e índice nuclear (Sabrazés e Muratet): I/12 II/64 III/20 IV/4 — 216.

A hepatoterapia renovada condicionou nova remissão anémica, e até ao presente (IV-1935) a doente tem passado bem, apenas com crises fugases gastro-intestinais.

Observação VII — 1930

A. F., 65 anos, casado, proprietário, de Amarante.— (Clínica do Prof. Rocha Pereira e Dr. Antero Brochado).

Observação em 16-I-1930:

Palidês muito acentuada dos tegumentos e descoloração notavel das mucosas.

Forte astenia, com estado vertiginôso quási constante e lipotímias freqúentes, zumbidos e obnubilações. Emaciação muito pronunciada (51 quilos).

Febrícula ligeira habitual (2 a 4 décimos), uma ou outra vez subindo a 38. Na ocasião 36,8 (11 h. da manhã). Ausência de arrepios e de suores.

Alguma tosse, sem expectoração. Rudêsa respiratória e congestão das bases à auscultação pulmonar.

Sons cardíacos enfraquecidos, notando-se um sôpro extracardíaco. Taquicardia moderada (90) e tensões arteriais (12/7) ao Vaquez-Laubry, humeral esquerda.

Alimentação de colite nos últimos mêses. Apetite muito reduzido. Língua esbranquiçada. Ligeiro enfarte com as refeições, mas sem sintomatologia dolorosa, quer subjectiva ou objectiva, do epigastro. Obstipação, desde que acamou há dois mêses, embora as fezes continuem semi-moles ou pastosas, amarelo claras e fétidas. Fígado descido e um pouco aumentado, com sensibilidade moderada à palpação.

Antecedentes pessoais apenas denunciam a sífilis, tratada em novo, e uma broncopneumonia há 5 anos. Colite antiga.

Filhos e irmãos regularmente saudáveis, apenas um irmão falecido, já de idade, de tuberculose pulmonar.

Até há seis mêses passava menos mal, quando teve em Lisboa um esbôço de broncopneumonia (?) e, depois disto uma diarreia com cólicas durante alguns dias. A decadência deu-se desde aí principalmente, com períodos de dieta rigorosa por causa da colite, embora com uma dejecção diária pastosa ou líquida até acamar por perda de fôrças, anoréxico e anemiado, há 2 mêses.

Exame quantitativo de urina — N.º 64.874 em 26-XII-1929. — Pêso 51,5 — Idade 65 — Altura 163 cm. — Coeficiente urológico 64.

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações o/o:	
Volume de 24 horas.	—	1750 cc.	122	Aci. úri./Ureia	= 2,6
Resíduo orgânico. .	16,950	30,510	69		
Resíduo mineral . .	11,300	20,340	85	Ureia/Res. org.	= 68,8
Resíduo total . . .	28,250	50,850	73		
Acidês	alcalina		—	Res. min./Res. tot.	= 40,0
Ureia.	11,639	20,950	68		
Ácido úrico . . .	0,302	0,543	61	Fosf./Ureia	= 6,4
Fosfatos.	0,750	1,350	55		
Enxôfre mineral . .	0,795	1,431	—	Enx. áci./Ureia	= 7,9
Enxôfre fenólico. .	0,131	0,235	108		
» neutro . .	0,281	0,506	81	Fosf./Enx. ácido	= 80,8
Clorêtos.	7,020	12,636	86		
Urobilina	0,100	0.180	122	Enx. fenól./Enx. áci.	= 14,1
Enxôfre total . . .	1,207	2,172	—		
» ácido. . .	0,926	1,666	59	Enx. neut./Enx. tot.	= 23,3

Urina amarela, turva, D. a 15 — 1,0149, com vestígios ténues de albumina, mas sem glucose nem pigmentos ou sais biliares. Indigúria franca, com roseinúria acentuada, sem melanoidúria. Diazotúria negativa. Exame microscópico sôbre sedimento um tanto abundante, revelou apenas como anormalidade, excesso franco de granulações de fosfatos amorfos.

Exame citológico do sangue — N.o 65.086 em 16-I-1930 às 11 horas:

		Fórmula:	o/o	mm.3
Hemoglobina	—	Neutrófilos .	44,3	1.019
Valor globular	—	Eosinófilos .	1,3	30
Glóbulos rubros	876.000	Basófilos. .	—	—
Glóbulos brancos	2.300	Monocitos .	3,7	85
Relação brancos-rubros.	1/381	Linfocitos .	50,7	1.166

Alterações citológicas rubras: Macrocitose predominante. Anisocitose, poiquilocitose e policromasia acentuadas. Alguns glóbulos com granulações basófilas. Alguns glóbulos rubros nucleados (2/300 = 0,67 o/o = 14,7 mm.^{3}) do tipo macronormoblástico ortocromatófilo com núcleo em picnose. Fórmula do diâmetro globular:

micras. .	4,4	6	7,6	9,2	10,8	12,4
glóbulos .	1	7	25	41	22	4

Diâmetro globular médio, 9,008 micras. Microcitos — 8 o/o. Normocitos — 25 o/o. Macrocitos — 67 o/o.

Alterações citológicas brancas: Ausência de leucocitos anómalos e de mielemia. Imagem nuclear neutrófila de ARNETH: I/1 II/3 III/25 IV/40 V/19 VI/10 VII/2. Indice nuclear neutrófilo de SABRAZÉS — 411. Imagem e índice nuclear eosinófilo: I/0 II/0 III/100 - 300. Alterações hemáticas: Retractibilidade exagerada do coágulo com coena nítida, sôro francamente hiperbilirubinémico. Reacção de WASSERMANN — absolutamente negativa. Indice antitrípsico de GROSS-FÜLD e MEYER — 40.

Logo após esta observação clínica e hematológica, surge uma infecção broncopneumónica, que leva o doente, já tão empobrecido de resistência, em poucos dias, sem que o diagnóstico de anemia de ADDISON-BIERMER o tenha beneficiado em alguma coisa, visto que nem sequer chegou a iniciar a hepatoterapia. Visto em 16 de Janeiro, falecia a 21 do mesmo mês.

Observação VIII—1930

M. D. L., 59 anos, solteira, doméstica, de Sernache do Bomjardim. (Clínica do Prof. Rocha Pereira).

Observação em 17-III-1930:

Palidês ntensa dos tegumentos, de tom amarelo alimonado, ausência de côr rósea malar. Descoloração acentuada das mucosas e tom franco sub-ictérico conjuntival.

Forte astenia, com fatigabilidade facil acompanhada de dispneia de esfôrço, podendo dificilmente conservar-se de pé, não só por fraqueza como por dôres nos membros inferiores, obrigando-a a sentar-se. Estado vertiginoso atenuado com obnubilações visuais e leves zumbidos.

Emmagrecimento acentuado (51,7 quilos) mas lento, embora progressivo (oscilava à volta de 65 quilos há mais de 3 anos), sem emaciação notavel pois há conservação de certa adiposidade sub-cutânea. Febrícula ligeira (à data 37o,4) ignorada. Alguns suores nocturnos. Opilação geral, mais acentuada na face e mãos, pequenos edemas maleolares e palpebrais. Ausência de sintomatologia dolorosa ou hemorrágica.

Ruidos cardíacos normais, sem sôpros funcionais. Taquicardia apenas com os movimentos, pequenas palpitações. Pulso mole e hipotenso.

Anorexia notavel, com repulsa especial pelos alimentos cárneos, e ultimamente por quási todos os alimentos, tolerando apenas fàcilmente a alimentação bebida. Regime alimentar habitual de colite (hidrocarbonados em excesso, azotados poucos e bem cosidos, isenção de vegetais, apenas frutas cosidas). Língua um pouco saburrosa na parte posterior, limpa à frente, pálida e com apreciavel diminuição das saliências papilares, sem ser lisa e sem zonas inflamatoriais. Refere apenas raro e moderado ardor lingual, e quási só com alimentos ácidos ou salgados. Dentes regularmente conservados, sem sinais de piorreia alveolò-dentária, apenas atrofia gengival atenuada, mais pronunciada nos dentes posteriores (grandes e pequenos molares.) Pequeno enfarte gástrico, sem vómitos, às vezes flatulência. Ausência de sintômas apreciaveis no exame das vísceras abdominais. Perturbações diarreicas indolores, freqüentes e antigas, intervindo sem causas apreciaveis, com periodos de acalmia, sem chegar a ter fezes moldadas ou obstipação. Não há sintomatologia genital. Em menopausa há mais de 10 anos, isenta de acidentes. Baço normal à percussão. Ausência de hipertrofias gânglionares.

Pequenas disestesias (formigueiros) das extremidades inferiores. Algumas dôres nas pernas em posição erecta, cedendo logo que se senta. Reflexos tendinosos dos membros inferiores normais. Cabelos bastante raros, sêcos e lisos, grisalhos.

Desde há três anos que começou a enfraquecer, com emmagrecimento moderado e apenas com leves perturbações diarreicas, sempre despresadas. Astenia, emmagrecimento, anorexia e anemia, acentuaram-se com progressividade manifesta e rápida em especial nos últimos seis mezes, sintômas estes acompanhados de exarcebação dos desarranjos intestinais diarreicos. Os primeiros edemas datam de um mês.

Sempre regularmente robusta e saudavel, vivendo na aldeia, abastadamente, sem preocupações, salvo as de dona de casa. Foi sempre nutrida, demasiado para a sua altura, não referindo doenças de gravidade especial nos antecedentes, nem passado genital. Ausência de hemorragias. Apenas se apuram duas infecções intestinais, precedendo de alguns anos o início da decadência actual.

Exame hematológico — N.o 65.691 — às 16 horas de 17-III-1930:

Hemoglobina (por cento)	31 o/o	Fórmula:	o/o	mm³
Hemoglobina (em pêso)	4,34 grs.	Neutrófilos.	65,4	1.700
Valor globular	1,027	Eosinófilos .	—	—
Glóbulos rubros por mm³	1.510.000	Basófilos . .	—	—
Glóbulos brancos por mm3	2.600	Monocitos .	2,2	57
Relação leuco-rubra	1/581	Linfocitos. .	32,4	843
			100,0	2.600

Alterações citológicas rubras: Forte anisocitose e poiquilocitose, predomínio macrocitário manifesto e com mègalocitos hipercrómicos, policromatofilia moderada. Raros glóbulos rubros nucleados (0,4 o/o) 1 mègaloblasto ortocromatófilo e um núcleo livre, picnótico, de normoblasto.

Alterações citológicas brancas: Imagem nuclear neutrófila (ARNETH) I/1 II/15 III/49 IV/27 V/7 VI/1 e ausência de mielemia. Indice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 327. Plaquetopenia acentuada. Alterações hemáticas: Indice antitrípsico (GROSS-FÜLD e MEYER) — 30. Irretractibilidade do coágulo. Sôro levemente colémico. Coagulação normal, tempo de sangria subnormal.

Exame sumário da urina da ocasião (17-III-1930) — Urina um tanto urobilínica (0.180) sem albumina nem glucose, revelando forte roseinúria sem indigúria concomitante apreciavel.

Diagnosticada a Anemia Perniciosa foi instituida a dieta hepática de WHIPPLE, na dose inicial de 100 gramas diários, associada a gôtas estomáquicas e injecções de Nuclearsitol.

Mas se estas 2 últimas indicações foram desde logo iniciadas, outro tanto não aconteceu com a hepatoterapia fresca, pois a doente sentia repulsa instintiva, mais psíquica do que gástrica, e só depois de muito

instada pela família, cedeu, começando-a 13 dias após o exame hematológico (I-IV-1930), sem intolerância digestiva.

26-V-1930 (17 horas) — Exame hematológico — N.o 66.449:

Hemoglobina (por cento)	70 o/o	Fórmula:	o/o	mm³
Hemoglobina (em pêso)	9,8 grs.	Neutrófilos	64,0	2.560
Valor globular	0,931	Eosinófilos	5,25	210
Glóbulos rubros por mm³	3.760.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos por mm³	4.000	Monocitos	4,5	180
Relação branco/rubra	1/940	Linfocitos	26,25	1.050
			100,00	4.000

Alterações citológicas rubras: Moderada anisocitose, ainda predominantemente macrocitária, tenue poiquilocitose. Ausência de glóbulos rubros nucleados.

Alterações citológicas brancas: Raras células de Türk (0,25 o/o). Imagem neutrófila nuclear (Arneth): I/18 II/45 III/31 IV/6. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 225.

Á data dêste 2.o exame hematológico, a doente apresentava sensível melhoria clínica; aumento de pêso, mais apetite, menos asténica, as faces já rosadas. Fezes ainda moles, mas donde a onde dias de obstipação. Continua a repugnância irreductivel pela dieta hepática que só muito a custo suporta, tendo ùltimamente comido 150 grs. por dia (5 vezes por semana).

Na segunda semana de Julho de 1930, a doente já inteiramente bem, em remissão completa, de que me não foi possível obter a prova hematológica, retirou-se para Sernache do Bomjardim, onde reside, já com o pêso de 57,2. A partir desta data abandona em absoluto a dieta hepática, pelo nôjo que lhe provocava, mas em especial porque se sentia bem, não fazendo qualquer outra medicação.

Em resumo tomou 24 ampolas de Nuclearsitol, um estomáquico em gotas, e cêrca de 8,5 quilos de fígado de vitela cru.

Decorrem 2 anos.

Em Maio de 1932, reaparece a doente com tôda a sintomatologia anterior.

A observação em 12-V-1932, revela anorexia forte com repugnância sólida especial, a despapilação lingual com leve ardor, a diarreia — como perturbações do tracto digestivo. De resto, anemia franca com tegumentos de côr amarelada, tom subictérico conjuntival, inaptência somática e mental, fatigabilidade forte com dispneia de esfôrço, leve estado vertiginoso, opilação facial sem edemas. Estado nutritivo regular (55,5 quilos) apezar de teemmagrecido bastante, mas conservando aspecto de boa distribuição adiposa.

Ausência de dôres ou outra sintomatologia visceral, além da apontada. Tendo engordado bastante, em benefício progressivo do estado geral após o seu regresso à aldeia em 1930, começou novamente a declinar num depau-

peramento igualmente progressivo, um ano depois, a partir do outono de 1931.

12-V-1932 — (10 horas) — Exame hematológico — N.o 72.161:

			o/o	mm.3
Hemoglobina (por cento)	46 o/o	Fórmula:		
Hemoglobina (em pêso)	6,44 grs.	Neutrófilos	60,8	1.788
Valor globular	1,248	Eosinófilos	0,8	23
Glóbulos rubros por mm3.	1.844.000	Basófilos	0,4	12
Glóbulos brancos por mm.3	2.940	Monocitos	0,8	23
Relação glóbulos brancos/rubros	1/627	Linfocitos	37,2	1.094
Hematoblastes por mm.3	103.300		100,0	2.940

Alterações citológicas rubras: Forte anisocitose com micro e macrocitose, esta última em manifesto predomínio. Fórmula do diâmetro globular:

micras	2	2,8	3,6	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14,8
glóbulos	1	0,5	1	1,5	3	5,5	10	26,5	23	13,5	6,5	4	2	1	0,5	0,5

Microcitos, 12,5 o/o — normocitos, 59,5 o/o — macrocitos, 28 o/o.

Diâmetro globular médio — 8,068 micras.

Ausência de glóbulos rubros nucleados. Glóbulos granulo-filamentosos (reticulocitos) = 0.2 o/o. Um glóbulo de 9,6 micras com granulações basófilas e corpo de CABOT.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose neutrófilas acentuadas, com numerosas granulações tóxicas (97 o/o). Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras	10,8	11,6	12,4	13,2	14,0	14,8	15,6	16,4	17,2
neutrófilos	0,8	5,4	8	25,4	20,8	23,4	11,4	4	0,8

Diâmetro neutrófilo médio = 14,005. Microneutrófilos — 0,8 o/o, normoneutrófilos — 49,6 o/o, macroneutrófilos — 49,6 o/o. Alguns poiquilocitos neutrófilos (20,4 x 10,8; 20,4 x 15,6; 18,8 x 11,6 micras etc.) Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER). I/50 (numerosos bastonetes) II/34 III/12,6 IV/1,7 V/1,7 e ausência de mielemia. Indice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 171,1. Azurofilia linfocitária (10/93 — 1/9,3 = 10,7 o/o).

Alterações hemáticas: Sôro sangúineo francamente colémico, pequena retractibilidade do coágulo, tempo de sangria um pouco alongado (8'), coagulação normal. Reacção de WASSERMANN — negativa (ténues impedimentos no sôro natural). Indice antitrípsico 55. Ureia sangúinea 0,388 grs. por litro. Clorêtos sangúineos (directo) 6,735 grs. por litro.

Exame sumário da urina da ocasião (12-V-1932):

Urina urobilínica franca (0,280), com ténues vestígios de albumina e vestígios de reducção de glucose, pequena indigúria, moderada melanoidúria e forte roseinúria.

Em 23-V-1932 (exame hematológico) a doente conservava o mesmo estado. Sinal do laço (RUMPFEL-LEEDE) levemente positivo, por aparição abaixo do cotovêlo comprimido de pequenas petéquias punctiformes. Nêste intervâlo de 11 dias, iniciou injecções de Nuclearsitol e o regime de fígado de

vitela cru, irregularmente seguido pela repugnância com que a doente o encara. Das 100 gramas de fígado que devia tomar como dose inicial, apenas conseguiu aproveitar 5-6 doses de 50 gramas, porque as restantes, quer por vómitos náuseosos ou recusa da doente, não poderam conservar-se.

Em vista disto foi-lhe instituido extracto hepático em pó (Hepatrat) durante alguns dias, em dose correspondente a 100 e depois a 200 de fígado natural, até que se manifestou melhor tolerância gástrica e psíquica da doente, renovando a hepatoterapia fresca com 100 gramas diários, aumentando progressivamente para 200 gramas, e abandonando o extracto hepático.

Em 19-V-1932 (exame hematológico) a doente revela apenas melhoria parcial limitada. Persiste a astenia e palidês anteriores, apetite levemente beneficiado com certo agrado já pelo regime mixto e por alguns alimentos que até aqui não consentia, atenuação dos fenómenos diarreicos — fezes ora moldadas por tendência obstipante, ora pastosas, em períodos alternados de leves desarranjos intestinais. Tem-se conservado quási sempre no leito. O aumento de pêso foi apenas de 1 quilo (56,5 quilos).

Nestas 2 datas fizeram-se exames hematológicos confirmando a quási inalterabilidade da sintomatologia clínica da doente, nêste interválo de 5 semanas, e a prova de secreção gástrica post-histamínica, revelando boa secreção clorídrica gástrica.

	N.º 72 248 — às 11 h. de 23-V-1932		N.º 72.483 — às 10 h. de 19-VI-1932	
Hemoglobina (por cento)	46 %		50 %	
Hemoglobina (em pêso)	6,44 grs.		7 grs.	
Valor globular	1,231		1,231	
Glóbulos rubros por mm.³	1.868.000		2.030.000	
Glóbulos brancos por mm.³	3.015		4.940	
Relação gl. brancos-rubros	1/621		1/410	
Hematoblastes	66.700		163.300	
Fórmula:	%	mm.³	%	mm.³
Neutrófilos	48,9	1.475	60,6	2.994
Eosinófilos	1,8	54	6,9	341
Basófilos	—	—	0,3	15
Monocitos	2,1	63	2,1	103
Linfocitos	47,2	1.423	30,1	1.487
	100,0	3.015	100,0	4.940

23-V-1932 — Alterações citológicas rubras: — Anisocitose forte com micro e macrocitose, esta última em predomínio. Leve poiquilocitose. Glóbulos granulo-filamentosos (reticulocitos) = 9,7 %. Glóbulos rubros nucleados (2,1 %) todos do tipo mègaloblástico e macronormoblástico, de protoplasma orto ou metacromatófilo (apenas um policromatófilo), de núcleo espesso e picnótico único (1 com núcleo duplo, outro além do núcleo com 2 corpos de Jolly). Diâmetro destes glóbulos nucleados (11,6 — 12,4 — 12,4 x 8,4 — 10,8 x 7,6 — 11,6 — 12,4 x 10,8 — 12,4 x 7,6 micras).

Alterações citológicas brancas: — Anisocitose e poiquilocitose neutrófila, com granulações tóxicas numerosas (96 %) Imagem nuclear neutró-

fila (Cooke e Ponder): I/40,6 (bastantes bastonetes) II/39,8 III/14,1 IV/4,9 V/0 VI/0,6. Pequena mielemia (0,6 o/o) de mieloblastos e promielocitos, 0,6 o/o de mielocitos e alguns metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 185,2. Algumas células de Türk (0,6 o/o). Azurofilia linfocitária (8/157 = 1/19,6 = 5,1 o/o). Detritos nucleares (6,9 o/o) sobretudo de linfocitos. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras . .	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6
neutrófilos.	2	3	31	29	25	8	2

Diâmetro neutrófilo médio = 13,232 micras. Microneutrófilos — 2 o/o, Normoneutrófilos — 88 o/o, Macroneutrófilos — 10 o/o. Diâmetro de alguns poiquilocitos neutrófilos (18,8 X 10) (2 de 17,2 X 10) (2 de 15,6 X 10) (3 de 17,2 x 12,4) micras, etc.

19-VI-1932 — Alterações citológicas rubras: — Forte anisocitose com micro e macrocitose, predominando esta. Leve poiquilocitose. Fórmula do diâmetro globular:

micras .	2,8	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2
glóbulos.	1	1	2	4	6	12	14	32	15	8	2	2	1

Diâmetro globular médio — 8,832 micras. Microcitos — 8 o/o, Normocitos — 32 o/o. Macrocitos—60 o/o. Glóbulos rubros nucleados (3 o/o), um megaloblasto basófilo de 12,4 micras. Glóbulos granulo-filamentosos (reticulocitos) — 1,7 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Pequena anisocitose e poiquilocitose neutrófila, raros neutrófilos com granulações tóxicas. Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder): I/53 (16,5 bastonetes) II/34,5 III/10 IV/2,5 e ausência de mielemia. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 162. Imagem nuclear eosinófila (Sabrazés e Muratet): I/25 II/66 III/7 IV/2 e 9 o/o de metamielocitos eosinófilos, 2 o/o de mielocitos eosinófilos. Indice nuclear eosinófilo: 186. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	micras.
1	5	8	33	26	17	7	3	neutrófilos.

Diâmetro neutrófilo médio, 12,984 micras. — Microneutrófilos — 6 o/o, Normoneutrófilos—84 o/o—Macroneutrófilos—10 o/o. Azurofilia linfocitária, (27/100 = 1/3,7 = 27 o/o).

Alterações hemáticas: — Sôro levemente colémico. Pequena retractibilidade do coágulo. Ureia por litro de sangue = 0,366 grs.

Exames sumários de urinas da ocasião. 23-V-1932 —. Urina um tanto urobilínica (0,200) sem albumina nem glucose, roseinúria e indigúria acentuadas. 19-VI-1932. Urina pálida, hipourobilínica (0,070) sem glucose nem albumina, nem excesso de compostos indoxílicos.

Prova de secreção gástrica post-histamínica: — (Injecção subcutânea de 1 miligrama de cloridrato de histamina Roche, após extracção do suco gástrico em jejum — sondagem de Einhorn):

	Antes — jejum	1|2 h. após injecção	1 h. após injecção	1 1|2 h após injecção
Volumes .	14,5 c. c.	36 c. c.	12 c. c.	6,5 c. c.
Caracteres	Um tanto viscôso, translúcido, com sedimento	Aquôso, menos mucoso, mais transparente	Aquôso e côr levemente acastanhada (sangue)	Aquôso e mais acastanhado (sangue)
Cl H livre	0,063 gr. o/o	0,410 gr. o/o	0,274 gr. o/o	0,301 gr. o/o
Acidês tot.	0,072 gr. o/o	0.420 gr. o/o	0,292 gr. o/o	0,320 gr. o/o

Dados estes resultados clínicos e hematológicos, a medicação opoterápica hepática foi intensificada para 250 gramas por dia e reforçada com 15 gramas aproximadamente de medula óssea fresca de boi, por dia.

Desde então começou francamente a melhorar. Pêso em 1-VII-1932, 58,5 quilos.

Em 28-VII-1932 (exame hematológico) — Pêso 60. Apetite muito melhorado, sem enfarte, língua já coberta de enduto branco e regularmente papilada. Tom rosado da pele e mucosas, astenia quási desaparecida, sem cansaço com os serviços domésticos, aos quais se dedica já sem dificuldade. Fezes já moldadas, por vezes semi-moles, ausência de perturbações diarreicas. O sinal do laço volta a ser levemente positivo.

Em 1-XI-1932 (exame hematológico) — Vai retirar-se de novo para a sua terra natal, já perfeitamente restabelecida e sem sintomatologia clínica. Pêso 66,7. E' instada para que persista no regime hepático, embora com moderação. Persiste a repugnância pelo figado cru, bem como por bifes mal passados.

Em resumo, neste intervalo de 6 meses que gastou até remissão completa da sua 1.ª recaída anémiça, tomou 24 injecções de Nuclearsitol, cêrca de 24 quilos de fígado e um pouco mais que 1,7 quilos de medula óssea crua de boi, além de um pouco de extracto hepático oral em pó.

Eis o resultado dos dois exames hematológicos realizados nestas 2 datas:

	28-VII-1932		1-XI-1932	
Hemoglobina (por cento)	69 o/o		90 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	9,66 gr.		12,6 grs.	
Valor globular.	0,928		0,880	
Glóbulos rubros por mm.3	3.716.000		5.110.000	
Glóbulos brancos por mm.3	5.520		12.800	
Relação gl. br./rubros	1/673		1/400	
Hematoblastes	87.000		177.000	
Fórmula:	o/o	mm.3	o/o	mm.3
Neutrófilos	61,2	3.378	62,0	7.936
Eosinófilos	9,2	508	15,5	1.984
Basófilos.	—	—	0,25	32
Monocitos	3,6	199	6,75	864
Linfocitos	26,0	1.435	15,5	1.984
	100,0	5.520	100.00	12.800

28-VII-1932 — Alterações citológicas rubras: — Franca anisocitose com

macrocitose predominânte. Pequena poiquilocitose. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Glóbulos granulo-filamentosos (reticulocitos)—1,3 o/o. Fórmula do diâmetro globular:

micras .	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6
glóbulos .	0,5	2,5	8	19	33	26,5	8	2	0,5

Diâmetro globular médio — 8,448 micras. Microcitos — 3 o/o. Normocitos — 60 o/o. Macrocitos — 37o/o.

Alterações citológicas brancas: — Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder): I/57 (28 bastonetes) II/34 III/8 IV/1, e 2 o/o de metamielocitos, 0,7 mielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 153. Imagem nuclear eosinófila (Sabrazés e Muratet): I/24 II/68 III/8 e 5 o/o de metamielocitos eosinófilos. Indice nuclear eosinófilo — 184. Azurofilia linfocitária (31/114 = 1/3,6 = 27,2 o/o).

Alterações hemáticas: — Moderada retractibilidade do coágulo. Tempo de sangria e coagulação normais. Sôro muito levemente colémico.

Exame sumário da urina da ocasião (28-VII-1932) — Pálida, D a 15° — 1,0058, hipourobilínica (0,085), sem albumina mas com vestígios ténues de glicose, franca indigúria sem roseinúria.

1-XI-1932 — Alterações citológicas rubras: — Ausência de alterações citò-rubras, salvo ténue macrocitose residual. Fórmula do diâmetro globular:

micras .	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10
glóbulos .	1	11	54	22	11	1

Diâmetro globular médio — 7,872 micras. Microcitos — 1 o/o. Normocitos — 87 o/o. Macrocitos — 12 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder): I/67 (41 bastonetes) II/30 III/3 e 7 o/o de metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 136. Imagem nuclear eosinófila (Sabrazés e Muratet): I/24 II/71 III/5 e 2 o/o de metamielocitos eosinófilos. Indice nuclear eosinófilo — 181. Azurofilia linfocitária (18/62 = 1/3,4 = 29 o/o) e monocitária (13/27 = 1/2,1 = 48,1 o/o). Raros detritos nucleares (3 o/o).

Alterações hemáticas:—Sôro sangúineo de aspecto normal, não colémico. Boa retractibilidade e coagulabilidade.

Exame sumário da urina da ocasião (1-XI-1932) — Límpida e de tom amarelo citrino normal, sem elementos anormais (albumina, glicose, ou compostos indoxílicos) — D 15 — 1,0119.

Decorre mais 1 ano e meio...

E em Março de 1934, vem a doente com 2.ª recaida anémica e a repetição monotona da sintomatologia já descrita: Anorexia, palidês, emmagrecimento e astenia progressivas. Leve dispneia de esfôrço, inaptência, dejecções moles com leve obstipação, pequena opilação geral, nomeadamente na face; pequeno ardor lingual e leve despapilação, sem camada

saburrosa, de aspecto um tanto polido e liso. Dentes bem conservados, atrofia gengival. Pêso 54 quilos, suculência e conservação de adiposidade cutânea. Ausência de dôres ou hemorragias. Sinal do laço negativo. Exame do sistema nervoso nada revela, salvo leves disestesias das extremidades, e estado vertiginôso atenuado.

Conservada até Outubro de 1933, foi desde aí que começou a decadência. Desde Novembro de 1932 que não voltou a ingerir fígado, e nem mesmo tentou ensaiá-lo, vendo-se em estado semelhante ao que já por 2 vezes a atingiu, e tendo sobretudo apreciado o benefício total a que a conduziu outras tantas vezes.

Recomeçou em 10 de Março de 1934 o regime de MINOT e MURPHY, com 125 grs. que foi progressivamente aumentando até 250 grs. por dia (5 a 6 vezes por semana), acompanhado de injecções de Nucleinol e um pouco de estricnina em gotas.

A-pezar-da repulsa sistemática pela dieta, não houve desta vez intolerância gástrica.

A remissão completa fez-se em 4 meses, com desaparição sucessiva da sintomatologia, sem acidentes, e numa continuidade melhor, quando comparada com o período inicial da 1.ª recaída.

O pêso de 54 quilos, passou sucessivamente por 55,2 (17-III), 58,5 (31-III) e 60,9 em 26-VI-1934. Em princípios de Julho de 1934, retirou-se para Sernache do Bomjardim, uma vez mais em completo restabelecimento.

Tomou neste intervalo de 4 meses perto de 17 quilos de fígado cru de vitela e 24 ampolas de Nucleinol, além de um pouco de estricnina no início.

Os exames hematológicos realisados em 10, 17 e 31-III-1934, e o último dias antes do regresso à aldeia (26-VI-1934), marcam como a remissão clínica, a marcha progressivamente decrescente do processo pernicioso anémico:

	N.º 76.946 10-III-1934		N.º 77.009 17-III-1934		N.º 77.108 31-III-1934		N.º 77.824 26-VI-1934	
Hemoglobina (por cento)	48,5 o/o		50,5 o/o		62 o/o		80 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	6,83 grs.		7,07 grs.		8,68 grs.		11,2 grs.	
Valor globular	1,233		1,077		1,110		0,875	
Glóbulos rubros por mm.³	1.966.000		2.344.000		2.702.000		4.582.000	
Glóbulos brancos por mm³	1.700		6.740		7.140		8.530	
Relação leuco-rubra	1/1.156		1/347		1/378		1/537	
Hematoblastes	65.000		92.000		342.000		127.000	
Fórmula:	o/o	mm³	o/o	mm³	o/o	mm³	o/o	mm³
Neutrófilos	48,0	816	67,2	4.530	72,6	5.184	41,5	3.540
Eosinófilos	0,75	13	0,8	54	3,2	228	22,0	1.877
Basófilos	—	—	—	—	0,8	57	1,0	85
Monocitos	0,5	8	6,0	404	3,6	257	3,8	324
Linfocitos	50,75	863	26,0	1.752	19,8	1.414	31,7	2.704
	100,00	1.700	100,0	6.740	100,0	7.140	100,0	8.530

10-III-1934 Alterações citológicass rubras—Forte anisocitose, nomeàdamente macrocitária. Moderada poiquilocitose. Glóbulos granulo-filamentosos (reticulocitos) < 0,1 o/o Glóbulos rubros nucleados (1,25 /.)—do tipo mègalo e macronormoblástico, orto, meta e policromatófilos, quási todos de núcleo espesso e picnótico, unico (1 com núcleo trilobado, outro com núcleo jovem reticulado), quási todos com granulações basófilas protoplasmáticas, medindo desde 10,8 a 13,2 micras, com uma média de 11,867 micras, e núcleos medindo entre 4,4 e 7,6 micras, com uma média de 5,920 micras. Alguns raros glóbulos com granulações basófilas espessas.

Alterações citológicas brancas:—Anisocitose e poiquilocitose neutrófila acentuada, numerosos neutrófilos com granulações tóxicas (68 o/o), distribuição cromatínica nuclear irregular, alguns com espinhas nucleares. Imagem nuclear neutrófila de Cooke e Ponder I/50 (25 bastonestes) II/27,5 III/17 IV/4 V/1,5 e ausência de mielemia. Índice nuclear neutrófilo (Sabrazés) —179,5. Azurofilia linfocitária (49/203 = 1/4,14 — 24,1 o/o). Bastantes detritos nucleares (9,75 o/o) sobretudo linfocitários.

Alterações hemáticas: — Sôro sangúineo nitidamente bilirubinémico. Retractibilidade exagerada do coágulo.

Exame sumário da urina da ocasião (10-III-1934): — Urina fortemente urobilínica (urobilinúria pura) (0,750) sem albumina nem glicose, mas com forte exagero de compostos indoxilúricos: indigúria, melanoidúria e roseinúria.

17-III-1934 — Alterações citológicas rubras: — Anisocitose forte com macrocitose predominânte. Pequena poiquilocitose, sobretudo ovais ou alongados, leve meta e policromasia. Bastantes glóbulos rubros granulosos. Glóbulos rubros com corpos de Jolly (0,6 o/o)i Glóbulos rubros granulo-filamentosos (reticulocitos) — 9,2 o/o. Numerosos glóbulos rubros nucleados (5 o/o) de tipo predominânte mègalo (2,4 o/o) e macronormoblástico (2 o/o) orto, meta, policromatófilos, e alguns gigantoblastos (0,6 o/o) basófilos do tipo linfoide ou hemocitoblástico, com núcleo volumoso e finamente reticulado, provido de vários nucléolos. Variação de diâmetro entre 10,8 e 17,2 micras, com diâmetro médio de 13,2 micras, variações do diâmetro nuclear entre 5,2 e 11,6 micras. Fórmula do diâmetro globular:

micr.	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6
glób.	1	1	2	2	8	20	28	18	9	4	3	1	1	1	1

Diâmetro globular médio — 9,400 micras. Microcitos — 4 o/o, Normocitos — 30 o/o. Macrocitos — 66 o/o.

Alterações citológicas brancas:—Menores alterações tóxico-neutrófilas (anisocitose e poiquilocitose, granulações tóxicas). Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder). I/34,3 (11 bastonetes) II/34,3 III/19,7 IV/7 V/3,7 VI/1 e 2,3 o/o promielocitos, 2 o/o mielocitos e 3 o/o metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 214,5. Algumas células de Rieder. Azurofilia linfocitária (22/130 = 1/5,91 16,9 o/o) e monocitária (16/30). Imagem nuclear eosinófila (Sabrazés e Muratet) — I/8 II/52 III/32 IV/8 e 8 o/o de metamielocitos eosinófilos. Indice nuclear eosinófilo—240.

Exame sumário da urina da ocasião (17-III-1934): Urina urobilínica franca (0,300), avermelhada e barrenta (fortemente urática), sem albumina nem glucose, fortíssima roseinúria, forte indigúria e moderada melanoidúria, deposição de cristais úricos no dia seguinte.

31-III-1934—Alterações citológicas rubras:—Anisocitose e macrocitose predominânte. Pequena poiquilocitose e policromasia. Bastantes glóbulos rubros com granulações. Glóbulos granulo-filamentosos (reticulocitos)= 9,5 o/o. Glóbulos rubros nucleados (0,2 o/o)—Mègaloblasto do tipo linfoide ou hemocitoblástico de 14 micras, com forte basofilia, núcleo de 10 micras reticulado e com nucléolos. Fórmula do diâmetro globular:

micras . .	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6
glóbulos . .	2	1	3	2	14	21	33	14	9	1

Diâmetro globular médio - 8,808 micras. Microcitos — 6 o/o. Normocitos — 37 o/o. Macrocitos — 57 o/o.

Alterações citológicas brancas: Pequena anisocitose neutrófila. Raros plèocariocitos de PITTALUGA (1 de tipo IV com 16,8 micras). Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER). I/67,5 (23,5 bastonetes) II/24 III/6,5 IV/1,25 V/0,5 VI/0,25 com 2,25 o/o metamielocitos e 0,5 o/o mielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 144. Azurofilia linfocitária (9/99 = 1/11 = 9,1 o/o) e monocitária (4/18 = 1/4,5 = 22,2 o/o). Raros detritos nucleares (2,8 o/o). Imagem nuclear eosinófila — I/18 II/74 III/8 e metamielocitos eosinófilos. Indice nuclear eosinófilo — 190.

Exame sumário da urina de ocasião (31-III-1930). Levemente urobilínica (0,150). D. 15° — 1,0117, sem albumina nem glucose, com abundante indigúria e leve roseinúria.

26-VI-1934 — Alterações citológicas rubras: — Leve anisocitose, moderadamente macrocitária, com tenue poiquilocitose. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Fórmula do diâmetro globular:

micras . . .	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10
glóbulos. . .	1	3	32	40	20	4

Diâmetro globular médio — 8,290 micras (microcitos — 1 o/o, normocitos — 75 o/o, macrocitos — 24 o/o).

Alterações citológicos brancas: — Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER). I/60 (23 bastonetes) II/29 III/9 IV/2 com 7 o/o de metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 153. Bastantes detritos nucleares (13 o/o). Azurofilia linfocitária (19/190 = I/10 = 10 o/o) e monocitária (8/23 = I/3,48 = 27,8 o/o). Imagem nuclear eosinófila (SABRAZÉS e MURATET): I/35 II/62 III/3 com 11 o/o de metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear eosinófilo — 168.

Alterações hemáticas: — Coagulação e retractibilidade normais. Sôro de aspecto normal, não colémico.

Exame sumário da urina da ocasião (26-VI-1934). Urina de tom normal, urobilina (0,120), D. 15 — 1,0102, límpida, sem albumina nem glicose, indigúria franca, ténue roseinúria.

Observação IX — 1930

J. A., 48 anos, comerciante, de Valença do Minho, residente no Pôrto (Clínica do Dr. Araujo Teixeira).

Observação em 30-V-1930:

Astenia moderadamente progressiva, emmagrecimento muito leve — pêso 68,75, ùltimamente sem grandes oscilações, cansaço facil, com sensação de fadiga permanente. Apirexia habitual.

Facies acabrunhado e pálido. Descoloração das mucosas.

Anorexia moderada, caprichosa, com leve desgôsto pelos alimentos, especialmente carnes. Língua limpa, sem indícios de glossite. Enfarte com as refeições, atonia gástrica revelada por digestões demoradas e dificeis, sem dôr ou azia, flatulência e náuseas, sem vómitos. Abdomen flácido, bem deprimivel. Diarreia freqúente nestes últimos mêses, de 2 a 3 dejecções líquidas ou semi-moles, indolôres.

Fígado e baço normais à percussão e palpação.

Exame radiológico digestivo com sinais de ptose abdominal, nomeadamente do transverso e ângulo cólico direito. De resto, aerofagia e aerocolia, estômago um pouco alongado, dilatado e hipotónico.

Aparelho respiratório normal quer ao exame clínico como radiológico.

Ruidos cardíacos ensurdecidos, leve bradicardia habitual, tensões arteriais 11/7 ao VAQUEZ-LAUBRY, humeral direita.

Manifestações psíquicas mentais acusadas. Temperamento preocupado e depressivo, com crises repetidamente freqúentes de excitação e irritação. Zumbidos e hiperacusia alucinatória. Qualquer ruido o enerva, manifestando que o seu maior desejo seria viver só e isolado dos ruidos, pela excitação que lhe produzem. Diminuição notavel do sentido genésico.

Gerente duma casa comercial com muito movimento, trabalha em excesso, inquietando-se demasiadamente com as mais leves dificuldades, alimentando-se irregularmente.

Dispéptico de longa data (há mais de 20 anos) com crises de aerofagia e sem horário de refeições, associadamente com perturbações psíquicas de tipo neurasténico. Desde há 9-10 anos, fadiga progressiva revelando-se nos menores esforços. A história da doença dilue-se, como se vê, no passado digestivo e psíquico do paciente, contudo foi nestes últimos seis mêses que a quebra se acentuou, e nomeadamente com a aparição da diarreia há 4 mêses.

Gripe pneumónica em 1928. Não contraiu doenças venéreas nem hà suspeitas de heredo-lués (Reacção de WASSERMANN absolutamente negativa. N.o 34.846 em Janeiro de 1922).

Pais falecidos de velhice depois dos 80 anos. Casado por 2 vêses. Da primeira espôsa um abôrto e 4 filhos vivos, considerados heredo-sifilíticos

(por parte da mãi?). Do segundo matrimónio 2 filhos, falecidos de mêses, com meningite e difteria.

Exame hemocitológico — N.º 66.503 — às 12 horas de 30-V-1930:

Hemoglobina (por cento)	75 °/o	Fórmula:	°/o	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	10,5 gr.	Neutrófilos .	53,10	1.912
Valor globular	1,465	Eosinófilos .	3,15	113
Glóbulos rubros por mm.³	2.560.000	Basófilos . .	—	—
Glóbulos brancos por mm.³	3.600	Monocitos .	5,65	203
Relação leuco-rubra	1/711	Linfocitos .	38,10	1372
			100,0	3.600

Alterações citológicas rubras: Macrocitose predominânte. Anisocitose acentuada, poiquilocitose e policromatofilia pequenas. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Fórmula do diâmetro globular:

5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	micras
1	3	3	6	10	31	27	11	5	1	2	glóbulos

Diâmetro globular médio — 9,446 micras. Microcitos — 4 o/o. Normocitos — 19 o/o. Macrocitos — 77 o/o.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose brancas. Plaquetopenia. Ausência de mielemia ou de leucocitos anómalos. Imagem nuclear neutrófila de ARNETH: I/2 II/20 III/42 IV/29 V/5 VI/2. Indice nuclear de SABRAZÉS 321. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	16,4	17,2	18	micras
1	4	9	16	22	24	14	5	3	2	neutrófilos

Diâmetro médio neutrófilo — 14,112 micras. Microneutrófilos — 5 o/o; normoneutrófilos — 47 o/o; macroneutrófilos — 48 o/o. Diâmetros médios neutrófilos segundo a segmentação nuclear: I — 12,4; II — 13,44; III — 13,867; IV — 14,607; V — 15,44; VI — 17,2 micras. Imagem e índice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS e MURATET: I/0 II/50 III/37,5 IV/12,5 — 262,5.

Exame sumário da urina da ocasião (30-V-1930). Urina um tanto urobilínica, sem elementos anormais (albumina e glucose), mas com forte excesso de indican (mais indigúria que roseinúria, melanoidúria nula).

Esclarecido o caso clínico com os resultados hematológicos, logo nos primeiros dias de Junho de 1930, o doente iniciou a hepatoterapia frêsca, começando por 25 gramas de fígado de vitela cru que aumentou ràpidamente até 200 gramas e de Julho em diante 300 grs. por dia (embora com interrução às segundas e sextas-feiras de cada semana, por impossibilidade de obtenção de fígado frêsco), bem tolerado sob a forma raspada, acompanhando os caldos. Associadamente 10 unidades diárias de insulina. Porte de cinta abdominal apropriada à sua ptose.

Em 10-VI-1930, quási no início da sua dieta hepática, realisou-se um exame de fezes — N.o 66.634: Fezes líquidas, descoradas, amareladas, com

gôtas oleosas volumosas (de clister?) e reacção ácida. O exâme microscópio revelou numerosíssimos cristais de ácidos gordos, bastantes granulações gordas (emulsão), com gôtas e massas amorfas de gordura amarelada, fibras musculares mal digeridas. O exame parasitológico, negativo ao exame directo, revelou após prova de enriquecimento, raros ovos de ascaris lumbricoides (60 por gr. de fezes) e alguns de tricocéfalo triquiuro (200 por gr. de fezes). Prova de coloração normal, digestão hidrocarbonada regular, prova de fermentações negativa com persistência de reacção ácida. Conclusão: Esteatorreia com despresivel helmintíase.

Observação em 2-VIII-1930: (2 mêses e 4 dias após o 1.º exame):

Sente-se um tanto melhor do estado geral, menos asténico sobretudo, com atenuação da sintomatologia gástrica e extinção da diarreia que passou a 1-2 dejecções diárias, pastosas, indolôres e voluntárias, com diminuição notavel da flatulência gástrica e entero-cólica.

Não houve melhoria de pêso — em pesagens semanais oscilações entre 68-69 quilos. Contudo os tegumentos e nomeadamente as mucosas estão agora muito melhor coradas. Quanto ao estado psíquico, permanece o mesmo.

A urina da ocasião, de côr e aspecto normal, além de não revelar elementos anormais, já não denuncia indoxilúria, quer indigúrica ou roseinúrica.

O benefício foi especialmente do hemograma:

Exame hemocitológico — N.º 67.133 às 15 h. de 2-VIII-1930:

Hemoglobina (por cento)	87 %	Fórmula:	%	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	12,18 grs.	Neutrófilos .	70,4	5.597
Valor globular	1,054	Eosinófilos .	5,8	461
Glóbulos rubros	4.126.000	Basófilos. .	1,4	111
Glóbulos brancos	7.950	Monocitos .	3,0	239
Relação brancos/rubros	1/518	Linfocitos .	19,4	1.542
Hematoblastes	490.000		100,0	7.950

Alterações citológicas rubras: Macrocitose predominânte. Anisocitose moderada. Ausência de outras alterações e de glóbulos rubros nucleados. Fórmula do diâmetro globular:

6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	micras
1	2	9	18	38	23	8	1	glóbulos

Diâmetro globular médio — 9,114 micras. Microcitos — 1 o/o. Normocitos — 29 o/o. Macrocitos — 70 o/o.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose branca. Ausência de mielemia. Bastantes detritos nucleares (7,6 o/o). Raras células de Türk (0,4 o/o). Imagem nuclear neutrófila de Arneth: I/11 II/41 III/39 IV/8 V/1. Índice nuclear neutrófilo de Sabrazés — 246. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

10,8	11,6	12,4	13,2	14,0	14,8	15,6	16,4	17,2	micras
1	5	14	21	21	22	12	3	1	neutrófilos

Diâmetro neutrófilo médio, 13,928 micras. Microneutrófilos — 6 o/o. Normoneutrófilos — 56 o/o. Macroneutrófilos — 38 o/o. Médias dos diâmetros

neutrófilos segundo a segmentação nuclear: — I — 12,691; II — 13,405; III — 14,493; IV — 15,156 micras. Imagem nuclear eosinófila de SABRAZÉS e MURATET. I/6,9 II/79,3 III/13,8. Indice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS e MURATET, 206,9. Diâmetro eosinófilo médio (variações entre 11,6 e 16,4 micras) 14,317 micras. Diâmetro eosinófilo médio segundo a segmentação nuclear: I — 12,8; II — 13,861; III — 14,2 micras. Imagem nuclear basófila: I/28,6 — II/42,9 — III/28,5. Indice nuclear basófilo, 199,8. Diâmetro basófilo médio (variações entre 10,8 e 14 micras): 12,057 micras. Diâmetros basófilos médios segundo a segmentação nuclear: I — 11,6; II — 11,867; III — 12,8 micras.

Observação X — 1930

J. A. S. P. — 36 anos, casada, doméstica, de Guimarães. (Clínica do Dr. Gilberto Pereira).

Em 4 de Junho de 1930, entrou no Laboratório do Prof. AGUIAR, sob o número 66.569 uma urina para análise quantitativa que ofereceu os seguintes dados:

Pêso, 46 — Idade, 36 — Altura, 155 cm. — Coeficiente urológico, 55.

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações urológicas o/o	
Volume de 24 horas.	—	1.100 cc.	87	Úrico/ureia	=9,5
Resíduo orgânico. .	15,330	16,863	44		
» mineral . .	1,920	2,112	2	Ureia/R. orgânico	=41,5
» total . . .	17,250	18,975	32		
Acidês	0,532	0,585	37	R. mineral/R. total	=11,2
Ureia	6,350	6,985	26		
Acido úrico . . .	0,605	0,665	87	Fosfatos/ureia	=6,1
Fosfatos.	0,390	0,429	20		
Enxôfre mineral . .	0,774	0,851	—	Enx. ácido/ureia	=15,0
» fenólico . .	0,193	0,212	113		
» neutro . .	0,284	0,312	58	Fosfatos/Enx. ácido	= 40,3
Cloretos.	0,878	0,965	7		
Urobilina	0,150	0,165	130	Enx. fenólico/E. ácido	=19,9
Enxôfre total . . .	1,251	1,376	—		
» ácido. . .	0,967	1,063	44	Enx. neutro/E. tot.	=22,7

Urina amarelo-avermelhada (levemente urobilínica), transparente e de pequena densidade (D. a 15 = 1,0079). Albumina, glicose, pigmentos e ácidos biliares nulos. Indigúria muito abundante. Roseinúria forte. Melanoidúria nula. Diazotúria moderada. Côr avermelhada com o percloreto de ferro (em uso de salicilatos). Exame microscópico do sedimento: celular uro-genital habitual.

Em face dos resultados e nomeadamente pelas múltiplas discrasias nutritivas, gastro-entéricas e hepáticas, referiu-se ao clínico assistente a possível necessidade dum exame hemocitológico.

Em 12 de Junho de 1930, apareceu a doente para êste exame e simultâneamente eis algumas notas de observação clínica:

Apirexia habitual, mas ùltimamente elevação moderada irregular não atingindo 38, uns dias por outros. Astenia, inaptência e emaciação progressivas. Leves edemas maleolares, cansaço fácil com dispneia, pequeno estado vertiginôso, não se podendo manter de pé ou caminhar sem manifestar sinais de fadiga e tonturas. Ausência total de dôres ou de sintomatologia especial salvo a apontada, a hematopoiética e a digestiva:

Palidês acentuada da pele um tanto encoberta pelo tom geral francamente bronzeado dos tegumentos, mas bem visível nas mucosas, nomeadamente nas conjuntivas, onde se nota ainda coloração subictérica.

Anorexia constante e acentuada, digestões gástricas difíceis com eructações e afrontamento após as refeições, alguns vómitos alimentares.

Fígado parecendo um pouco reduzido de volume. Diarreia de fezes moles ou semi-líquidas, variavel de intensidade.

Amenorreia há três meses, preocupando-a, motivo pelo qual recorreu a conselhos médicos.

Casada, sem filhos nem abôrtos. Não refere nada de notavel nos antecedentes, dizendo ter sido sempre saúdavel, até que há pouco mais de um ano começou a anemiar-se progressivamente, com apetite reduzido e as perturbações digestivas apontadas que por não serem dolorosas, não motivaram consulta médica. Menstruações habitualmente regulares, excederam-se até tomar feição menorrágica franca, há perto de meio ano, enfraquecendo-a um tanto mais, mas foi sobretudo depois da amenorreia, com que está obsecada, que a decadência se tem manifestado com maior intensidade.

Exame hemocitológico — N.o 66.659 — às 11 $^{1}/_{2}$ h. de 12-VI-1930:

Hemoglobina (em pêso)	4,62 grs.	Fórmula:	o/o	mm³
Hemoglobina (por cento)	33 o/o	Neutrófilos .	68,4	3.352
Valor globular	1,044	Eosinófilos .	2,4	118
Glóbulos rubros	1.580.000	Basófilos . .	—	—
Glóbulos brancos	4.900	Monocitos .	5,6	274
Relação brancos/rubros	1/322	Linfocitos .	23,6	1.156

Alterações citológicas rubras: — Macrocitose predominânte. Forte anisocitose. Poiquilocitose e pequena policromatofilia. Bastantes glóbulos rubros nucleados (23/700 = 3,3 o/o = 163 mm.³) do tipo mègaloblástico basófilo, outros do tipo macronormoblástico, orto, meta e policromatófilo em diferentes períodos de elaboração nuclear (no total variando entre 9,2 e 16,4 micras, os mais numerosos entre 10,8 e 13,2 micras). Um dos mègaloblastos (16,4 micras) em divisão mitótica e outro (policromatófilo de 14,8 micras) com núcleo trilobado picnótico e algumas granulações de origem nuclear. Fórmula do diâmetro globular:

5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	micras
3	5	6	7	11	19	17	14	7	5	3	2	1	glóbulos

Diâmetro globular médio—9,536 micras. Microcitos — 8 o/o. Normocitos — 24 o/o. Macrocitos — 68 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Pequena anisocitose e poiquilocitose branca. Ausência de mielemia ou de outros leucocitos anómalos. Entre os monocitos (28/500) só um de núcleo fortemente chanfrado. Alguns plèocariocitos de PITTALUGA (além dos apontados no quadro da fórmula do diâmetro neutrófilo, 5 células do tipo segmentado VII com 14 a 16,4 micras). Imagem nuclear neutrófila de ARNETH: I/3 II/17 III/43 IV/25 V/9 VI/3. Indice nuclear de SABRAZÉS — 329. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	micras
2	10	14	20	27	19	6	2	neutrófilos

Média do diâmetro neutrófilo 12, 808 micras. Microneutrófilos—12 o/o. Normoneutrófilos — 80 o/o. Macroneutrófilos — 8 o/o. Médias dos diâmetros neutrófilos segundo a segmentação nuclear: I — 10,8. II — 11,435. III — 12,66 IV — 13,04. V — 14,178. VI — 14,8 micras. Imagem e índice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS e MURATET: I/3,1 II/53,1 III/40,7 IV/3,1 — 243,8. Média do diâmetro eosinófilo (diâmetro variando entre 10,8 e 16,4 micras): 13,12 micras. Microeosinófilos — 5 o/o. Normoeosinófilos — 75 o/o. Macroeosinófilos — 20 o/o. — Média do diâmetro eosinófilo segundo a segmentação nuclear: I — 10,8 — II — 13,52 — III — 13,2 — IV — 14,8 micras.

Alterações hemáticas — Reacção de WASSERMANN — Negativa (4/12 impedimentos no sôro natural). Coagulabilidade normal, com retractibilidade exagerada e coena extensa, sôro francamente colémico.

Exame sumário da urina da ocasião: Urobilinúria moderada, ausência de albumina, vestígios de glucose, clorúria normal (9,945 grs. por litro), forte excesso de produtos indólicos (indigúria e roseinúria).

Na ocasião de exame de urinas de 4-VI-1930, embora não estivesse a regime descloretado a alimentação era pequena, com excesso de bebidas e simultâneamente diarreia franca, vómitos alimentares, não no próprio dia da colheita, mas nas vésperas.

Nunca mais tendo visto esta doente, soube depois pelo clínico assistente que ela recusara qualquer têrapeutica e nomeadamente a hepatoterapia fresca e, depois duma medicação tónica geral e alguns conselhos alimentares, logo que socegada a crise abdominal gastro-entero-hepática com que apareceu, se retirou de Guimarães para uma propriedade que possue em pleno campo, onde se conserva em estado de equilíbrio, afastada de qualquer médico, fazendo apenas o repouso e um regime alimentar mixto, mantendo-se assim aparentemente num estado de remissão (até que que ponto?) ou pelo menos em estacionamento geral e hematopoiético, durante dois anos e meio depois dêstes exames.

Observação XI — 1930

V. C.ª G., 60 anos, casado, negociante, de naturalidade espanhola, residente no Pôrto.—(Clínica do Dr. Martins Barbosa).

Observação em 4-VII-1930:

Apirexia habitual. Palidês muito notável dos tegumentos, com côr amarelo-alimonada clara e mucosas muito descoradas, conjuntivas levemente sub-ictéricas.

Bastante magro desde sempre, com acentuação do emmagrecimento nos últimos mêses. Emaciação franca, salientando as partes ósseas, sem hidropisia tecidular geral.

Astenia progressiva e forte, mal podendo suster-se em pé. Estado vertiginoso moderado, com náuseas e tonturas, obnubilações.

Anorexia com repugnância pelas comidas, enfarte digestivo, com náuseas e flatulência, sem vómitos. Leve ardor lingual, zonas avermelhadas de superfície irregular, afectando sobretudo os bordos da língua e parte anterior do dorso lingual, de tom eritematoso vivo, contrastando com a palidês geral da língua. Sem enduto saburroso branco. Dentes descarnados, em mau estado.

Diarreia profusa, de 4 a 6 dejecções por dia, desde há mais de um ano, de fezes amarelo claras, líquidas, raras vezes pastosas, indolôres, e as mais das vezes matutinas e post-prandiais.

Ausência total de dôres, mesmo ao exame objectivo, ausência de sintomatologia hemorrágica.

Bronquite de tipo asmático, sem sarridos pulmonares, apenas esclerose de tipo enfisematoso moderado, com crises repetidas de dispneia, ultimamente quási nulas.

Pequena tosse e expectoração insignificânte, apenas mucosa.

Sem palpitações ou outra subjectividade cardíaca. Taquicardia. Edemas maleolares, para a tarde, cedendo com o repouso no leito.

Insensibilidade e entorpecimento dos dedos, em especial da mão esquerda e nomeadamente do indicador, médio e polegar. Leves disestesias das extremidades dos membros inferiores, com criestesias, diminuição dos reflexos rotulianos e aquilianos.

Alopécia total da superfície geral tegumentar.

Casado, seis filhos, todos falecidos em criança, até um máximo de 9 anos, de meningite, garrotilho, enterites. Ausência de venéreos ou de sífilis conhecida. Residente em Portugal há 45 anos.

Bronquite de tipo asmático (essencial?) desde novo, motivando estações anuais em Entre-os-Rios, onde sempre lhe sobrevinha uma entero-colite diarreica que melhorava em seguida do regresso ao Porto. Desde a última vez que lá esteve em 1929, iniciou-se uma colite disentérica que nunca mais o abandonou, enfraquecendo-o desde aí contínua e progressiva-

mente, com reducção dia a dia da côr, apetite e pêso, embora melhorando sensivelmente das crises asmáticas dispneicas, que não voltaram a repetir-se depois que está assim a astenisar-se. Várias baciloscopias, nunca revelaram o bacilo de Koch.

Exame hematológico — N.º 66.866 — às 19 horas de 4-VII-1930:

		Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	5,6 grs.	Neutrófilos	25,6	870
Hemoglobina (por cento)	40 o/o	Eosinófilos	6,4	218
Valor globular	1,219	Basófilos	0,6	20
Glóbulos rubros por mm.³	1.640.000	Monocitos	4,2	143
Glóbulos brancos por mm.³	3.400	Linfocitos	63,2	2.149
Relação leuco-rubra	1/482		100,0	3.400

Alterações citológicas rubras: — Macrocitose predominânte. Forte anisocitose, moderada poiquilocitose e pequena policromatofilia. Alguns glóbulos com granulações basófilas. Glóbulos rubros nucleados (1 o/o = 34 por mm.³), todos do tipo mègaloblástico e macronormoblástico, variando entre 13,2 e 17,2 micras, 2 deles com nucleo multilobado. Fórmula do diâmetro globular:

micras	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	14	15,6
glóbulos	1	2	5	6	13	18	29	12	10	2	1	1

Diâmetro globular médio — 9,604 micras. Microcitos — 3 o/o. Normocitos — 24 o/o. Macrocitos — 73 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Anisocitose e poiquilocitose branca. Raras células de TÜRK (0,4 o/o). Imagem nuclear neutrófila de ARNETH: I/2 II/24 III/36 IV/27 V/9 VI/2 e 0,6 o/o de metamielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) 323. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	16,4	17,2	19,6
neutrófilos	1	1	3	5	7	18	24	19	12	6	3	1

Diâmetro neutrófilo médio: 14,080 micras. Microneutrófilos — 5 o/o, normoneutrófilos — 54 o/o, macroneutrófilos — 41 o/o. Diâmetros médios neutrófilos segundo a segmentação nuclear: I — 10,4; II — 12,6; III — 13,933; IV — 15,096; V — 15,422; VI — 18 micras. Imagem nuclear eosinófila e índice nuclear de SABRAZÉS e MURATET: I/0 II/21,9 III/59,3 IV/18,8 — Indice: 296,9. Diâmetro eosinófilo médio 13,92 micras (variações entre 10,8 e 15,6 micras). Plaquetopenia.

Exame sumário da urina da ocasião — Urina francamente urobilínica, límpida, sem glucose mas com vestígios ténues de albumina, fortíssima indigúria, melanoidúria e roseinúria acentuadas.

Confirmadas as suspeitas de Anemia Perniciosa, o doente iniciou poucos dias depois a medicação com dieta hepática natural, comendo desde então 250 gramas de fígado cru de vitela por dia, tolerando-o muito bem, sem repugnância, cortado em grandes pedaços, mal passados. Além da

hepatoterapia fez uso até 28-VII-1930 de Hemostyl e xarope de Hemoglobina.

Nova observação em 8-VIII-1930 — (1 mês e 4 dias após o 1.º exame) revelou a seguinte sintomatologia:

Face, orelhas e mãos já rosadas. O doente sente-se mais forte, a anorexia desapareceu e com ela os sintomas de glossite e atonia gástrica. Aumento sensível do pêso — de 51 em Junho, passou agora a 56 quilos. A diarreia atenuou-se bastante, constando de 1-2 dejecções pastosas diárias, donde a onde uns dias de obstipação e outro de 3-4 dejecções moles. Edemas maleolares persistem, mas muito reduzidos. Os sintomas parestésicos dos membros diminuiram alguma coisa. Agravamento sensível da bronquite asmática, sem sarridos pulmonares, mas com tiragem respiratória prolongada, sibilante e dispneica, e alguns acessos quintosos de tosse, sintomas que há perto de 2 anos já o não encomodavam. Raras tonturas.

Exame hemocitológico, n.º 67.181 — às 15 horas de 8-VIII-1930:

Hemoglobina (em pêso)	10,92 gr.
Hemoglobina (por cento)	78 %
Valor globular	1,092
Glóbulos rubros por mm.³	3.572.000
Glóbulos brancos por mm.³	7.530
Relação leuco-rubra	1/474
Hematoblastes por mm.³	310.000

Fórmula:	%	mm.³
Neutrófilos	45,2	3.404
Eosinófilos	21,0	1.581
Basófilos	0,8	60
Monocitos	4,4	331
Linfocitos	28,6	2.154
	100,0	7.530

Alterações citológicas rubras: — Anisocitose franca com macrocitose ainda em forte predomínio, leve poiquilocitose, raros policromatocitos, ausência de glóbulos rubros nucleados. Fórmula do diâmetro globular:

micras	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4
glóbulos	2	4	8	25	22	20	12	5	2

Diâmetro globular médio, 8,948 micras. Microcitos — 2 o/o, normocitos — 37 o/o, macrocitos — 61 o/o.

Alterações citológicas brancas — Anisocitose e poiquilocitose branca moderada. Raras células de RIEDER (0,4 o/o). Alguns detritos nucleares (2,4 o/o), Imagem nuclear neutrófila (ARNETH) — I/20 II/59 III/18 IV/2 V/1, e 0,2 o/o de mielocitos neutrófilos. Indice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS), 205. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8
neutrófilos	1	6	13	26	24	16	10	4

Diâmetro neutrófilo médio, 12.172 micras. Microneutrófilos — 7 o/o, normoneutrófilos — 89 o/o, macroneutrófilos — 4 o/o. Diâmetros neutrófilos médios, segundo a segmentação nuclear: I — 11,6; II — 12,142; III — 13,033; IV — 14; V — 14 micras. Imagem nuclear e índice neutrófilo de SABRAZÉS e MURATET: I/10 II/79 III/11 — Indice, 201.

Exame sumário da urina da ocasião (8-VIII-1930). — Límpida e sem urobilinúria franca, ausência de albumina e glucose, revelando ainda indigúria muito abundante e acentuada roseinúria, sem melanoidúria.

Depois disto, o doente persistiu na dieta hepática, melhorando até remissão completa, que parece manter, pois nunca mais me foi possível ver o doente, nem repetir o hemograma.

Observação XII — 1930

L. A., 44 anos, casado, advogado, de Chaves.— (*Clínica do Dr. Angelo das Neves*).

Observação em 14-VIII-1930:

Forte palidês, sobretudo das mucosas, com tegumentos ainda levemente rosados. Tom sub-ictérico franco das conjuntivas. Apirexia.

Emmagrecimento acentuado, 57 quilos. Astenia notavel, tornando-o incapaz de exercer a sua profissão de advogado. Pequeno estado vertiginôso.

Anorexia completa, tolerando apenas, mas com custo, alimentos bebidos (quási exclusivamente caldos de carne). Repulsa por todos os alimentos sólidos, especialmente carnes e gorduras. Lingua limpa, mas com glossite nitida, despapilada, lisa e dum vermelho vivo, em especial na parte posterior e nos bordos, com sensação de ardor lingual. Esta vermelhidão inflamatória estende-se ainda à parte superior dos pilares amigdalinos, mas particularmente à úvula que está tumefacta e com manchas amarelo-rosadas contrastando com o rubor vivo geral. Náuseas freqüentes, sem vómitos. Enfarte com as refeições e erutações. Diarreia (3 a 4 dejecções diárias), quási sempre de fezes líquidas, expulsas sem dor e muitas vezes post-prandiais. Fígado normal à palpação e percussão.

Preocupação mental e fenómenos psíquicos anómalos, com períodos alternativos de depressão e de excitação. Irritabilidade e variabilidade de temperamento. Isola-se e trabalha como único lenitivo, mas a astenia e amnésia de depauperado, ainda mais o preocupam e enervam.

Um exame radiográfico (Dr. Roberto de Carvalho) nada revelou de digestivo nem cárdio-pulmonar, apenas fez nascer a suspeita de neoplasia hepática, pela impermeabilidade ao tetra-iodo.

Ruido mitral duro, pequena taquicardia, dispneia moderada crescendo com o esfôrço. Ausência total de dôres. Nada mais se apura no exame de tôdas as vísceras.

Pai cardíaco e com reumatismos, faleceu sùbitamente aos 69 anos. Mãi também falecida, padecia do estômago. De 7 irmãos que teve, 4 morreram em criança com difteria, um é vivo e saudavel, e duas irmãs sofrem do estômago. A espôsa e 5 filhos do doente são regularmente saudaveis.

Antecedentes pessoais leves — icterícia (catarral?) aos 15 anos, em Coimbra, quando estudante, e uma blenorragia como antecedente venéreo.

Saudavel desde então até ao fim do ano passado (há uns 10 meses), data a partir da qual evitava refeições abundantes pelo enfarte e perturba-

ções diarreicas que lhe causavam. Mas é só a partir de Março de 1930 que o doente se queixa de verdadeiro início da astenia, anorexia, anemia e emmagrecimento (refere que era bastante nutrido, perdendo de pêso últimamente cêrca de 150 a 250 gramas por dia) a par duma sub-icterícia que se instalou desde êsse momento e agora tem diminuido.

Atribui a sua doença a excesso de trabalho e a irregularidade nas horas das refeições, dizendo que estava no escritório sem interrução desde as 8 às 22 horas, comendo em intervalos ocasionais. Foi sempre demasiado cauteloso com as refeições, insistindo na alimentação hidrocarbonada.

Exame de sangue — N.º 67.232, em 14-VIII-1930: Reacção de WASSERMANN — negativa. Indice antitrípsico de GROSS-FÜLD e MEYER — 60; Ureia por litro de sangue — 0,613 grs.

Exame hematológico — às 17 h. de 14-VIII-1930:

Hemoglobina (em pêso)	6,02 grs.	Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (por cento)	43 o/o	Neutrófilos	43,4	2.127
Valor globular	1,134	Eosinófilos	0,6	29
Glóbulos rubros	1.895.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos	4.900	Monocitos	6,8	333
Relação leuco-rubra	1/386	Linfocitos	49,2	2.411
Hematoblastes	242.000		100,0	4.900

Alterações citológicas rubras: Macrocitose predominânte. Anisocitose forte, pequena poiquilocitose e policromatofilia. Glóbulos rubros nucleados (6/500 = 1,2 o/o = 58,8 mm.³) dos tipos mègaloblástico basófilo e macronormoblástico orto e policromatófilo, um destes com 2 núcleos picnóticos (medindo no total, de 9,2 a 13,2 micras). Fórmula do diâmetro globular:

6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	micras
3,2	4,8	9,6	8	28,8	15,2	16	5,6	2,4	3,2	3,2	glóbulos

Diâmetro globular médio — 9,435 micras-Microcitos — 3,2 o/o. Normocitos — 14,4 o/o. Macrocitos — 82,4 o/o.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose branca. Algumas células de RIEDER e de TÜRK (0,4 e 0,8 o/o respectivamente). Alguns detritos nucleares (4 o/o). Bastantes plèocariocitos (15 o/o dos neutrófilos acima de 16 até 19,6 micras do tipo III a VIII da segmentação nuclear neutrófila). Imagem nuclear neutrófila de ARNETH: I/1 II/25 III/36 IV/27 V/8 VI/2 VII/0 VIII/1. Indice nuclear de SABRAZÉS — 327. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	16,4	17,2	18	18,8	19,6
1	5	6	16	16	20	10	11	9	2	1	1	2

Diâmetro neutrófilo médio — 14,008 micras. Microneutrófilos — 6 o/o. Normoneutrófilos — 58 o/o. Macroneutrófilos — 36 o/o. Diâmetro médio neutrófilo segundo a segmentação nuclear: I — 10,8. II — 12,688. III — 13,466. IV — 14,859. V — 16,7. VI — 18. VII — 17,2 micras. Imagem e índice nuclear eosinófilo: I/0 II/50 III/50 — 250. Hipoazurofilia linfocitária (10/246).

Alterações hemáticas: Coagulação em tempo normal. Coágulo pequeno, muito retractil. Sôro hiperbilirubinémico.

Exame quantitativo de urina — N.º 67.233 em 14-VIII-1930: Pêso — 57. Idade — 44. altura — 162 cm. Coefi.te urológico — 64:

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações o/o	
Volume 24 horas. .	—	580 cc.	40	Ac. úri./Ureia	= 4,8
Resíduo orgânico. .	42,900	25,740	58		
» mineral . .	19,200	11,520	49	Ur./Res.º Orgânico	= 51,5
» total . . .	62,100	37,260	55		
Acidês	2,218	1,331	76	Res.º min./Total	= 30,9
Ureia.	22,018	13,210	43		
Ácido úrico . . .	1,075	0,645	72	Fosf./Ureia	= 11,2
Fosfatos.	2,480	1,688	69		
Enx. mineral . . .	1,885	1,131	—	Enx. áci./Ureia	= 9,7
Enx. fenólico . . .	0,269	0,161	73		
Enx. neutro . . .	0,589	0,353	56	Fosf./Enx. ácido	=112,7
Cloretos.	11,115	6,669	45		
Urobilina	0,250	0,150	102	Enx. fenól./Enx. ác.	= 12,2
Enx. total	2,743	1,645	—		
Enx. ácido	2,154	1,292	45	Enx. neut./Enx. total.	= 21,5

Exame microscópico banal — Urina de côr vermelha, urobilínica, límpida e de sedimento quási nulo. Densidade a 15 = 1,0277. Albumina nula. Vestigios de glicose. Pigmentos biliares nulos. Vestigios de ácidos biliares? Indigúria abundantíssima. Roseinúria abundante. Melanoidúria abundante. Diazotúria—nula.

Nunca mais pude voltar a ver êste doente. Por informes clínicos, consegui saber que iniciara a dieta hepática (frêsca e extractos) com êxito, mas com repugnância e irregularidade, especialmente depois que se retirou para a sua terra natal, onde creio que se conserva em altos e baixos do seu estado geral e hemático, a-pezar-de aconselhado por alguns clínicos. O seu estado psíquico especial muito deve ter contribuído para esta instabilidade e relutância terapêutica.

Observação XIII — 1930

A. R. S., 61 anos, pároco, de S. Feliz da Marinha, Granja-Gaia. (Clínica do Prof. Dr. Thiago d'Almeida. Dr. Oscar Moreno e Dr. Alberto Lago).

Observação em 2-IX-1930:

Palidês acentuada da pele, de côr amarelada limão, com descoloração moderada das mucosas, conjuntivas com franca tinta sub-ictérica.

Forte astenia, impedindo os esforços, forçando-o ùltimamente a abandonar os oficios divinos por inaptência física, bem como por depressão moral acentuada, neurasteniforme, com períodos de excitação anormal psíquica; temperamento irritado donde a onde. Estado vertiginoso acentuado, com

tonturas e cefaleias, pêso de cabeça, obnubilações e zumbidos. Apiréxia habitual.

Emmagrecimento lento, mas progressivo e acentuado (pêso actual 65,5 — pesava acima de 82 há ano e meio), com emaciação franca, sem vestígios de hidropisia tecidular sub-cutânea, salvo pequenos edemas maleolares, aparecendo para a tarde, nulos após o repouso nocturno. Dispneia de esfôrço, ruídos cardíacos um tanto apagados, pulso regular, pequeno, levemente hipertenso (16/8,5 - I. O. - 3,5 - Pachon - H. D.). Disestesias das extremidades. Anorexia notável, alimentando-se apenas por obrigação, com repugnância manifesta pelas comidas especialmente cárneo-gordurosas. Glossite hunteriana marcada: língua quási uniformemente vermelha, eritematosa e despapilada, apenas com a parte inferior e algumas areas dorsais poupadas, mormente na parte posterior, próxima do V lingual. Esta vermelhidão eritematosa estende-se também à mucosa labial, que dá a impressão de boa sangúinidade pelo seu tom carminado vivo e brilhante, e ao véu do paladar, pilares amigdalinos, amígdala e faringe. Acentuada sensação de ardência e secura nas áreas de eritema, descendo até ao estômago, encomodando-o às refeições, impedindo-o mesmo de comer certos alimentos condimentados. Dentes um tanto deteriorados, cariados, com nítida atrofia gengival por moderada piorreia alveolò-dentária. Gengivas levemente túmidas e vermelhas.

Enfarte gástrico com digestões demoradas, acompanhadas de marulho subjectivo gástrico horas depois da refeição (« estômago aguado » segundo se exprime o doente), náuseosas e flatulentas, sem vómitos, azia ou pirosis, apenas sensação de ardor, sem relação com as refeições. Fígado parecendo um pouco reduzido de volume, com o bôrdo superior entre a 6.ª costela e 6.º espaço, bôrdo inferior não palpavel, se bem que ventre mole e deprimível, permitindo bom exame. Algumas dôres intestinais espontâneas, sob a forma de pequenas cólicas, sem localisação. Dolorosidade dos cólones, com pequena corda cólica esquerda e gargolejo cecal e ascendente, dor epigástrica moderada à palpação, interessando ainda a zona vesicular, sem significado especial. Diarreia freqúente e habitual de fezes pastosas ou semi-líquidas, acompanhadas de ardência anal, atingindo até 6 dejecções por dia.

Ausência doutra sintomatologia, dolorosa, hemorrágica ou hemopoiética (baço e gânglios normais), estigmas de sífilis nulos, excluindo algumas manchas acinzentadas nas pernas que motivaram leve tratamento mercurial de ensaio, ineficaz.

Passado do doente isento de morbosidade especial, com ausência conhecida de lués. Apenas se apuram freqúentes abusos alimentares e alcoólicos (vínicos e licorosos) desde novo, e uma icterícia sub-febríl, sem cólicas, há 3 anos. Saudavel até há perto de ano e meio, data em que se iniciou a falência do apetite com perturbações intestinais diarreicas e fatigabilidade, em breve acompanhada de ardência lingual com glossite, emmagrecimento e decadência do estado geral e psíquico, anemia, e desde então marcha progressiva da afecção, ainda com oligúria e urobilinúria.

O doente veio ao Laboratório para proceder a exame de sangue (dosagem de ureia e reacção de WASSERMANN), mas a suspeita que alguns dados da sua sintomatologia fez nascer, justificou o estender de algumas gotas de sangue em lâminas, para estudo dos glóbulos rubros:

Exame de sangue — n.º 67.434 — em 2-IX-1930: — Reacção de WASSERMANN — levemente suspeita (impedimentos parciais, paradoxais, só no sôro inactivado). Ureia por litro de sangue — 1,034 grs.

Fórmula leucocitária: — Neutrófilos 63,3 o/o. Eosinófilos 3,2 o/o. Basófilos 0,6 o/o. Monocitos 4,4 o/o. Linfocitos 28,5 o/o.

Alterações citológicas rubras — Anisocitose com macrocitose predominânte, poiquilocitose, raros policromatocitos. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Alterações citológicas brancas: — Alguns plèocariocitos (PITTALUGA) — um de III, um de V e 2 de VI com 16 micras. Anisocitose e poiquilocitose neutrófila. Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER) I/9 (1 bastonete) II/27 III/36 IV/19 V/7 VI/2, sem mielemia. Indice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 294. Imagem e índice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS e MURATET: I/0 II/41 III/59 — Indice 265. Azurofilia linfocitária (1/22=4,5 °/o). Monocitos extravagantes (NAEGELI) (1/9).

Alterações hemáticas — Coagulabilidade normal rápida. Retractibilidade exagerada, com coena, sôro sangúineo levemente lipóide e hiperbilirubinémico.

Exame sumário da urina da ocasião—Um tanto urobilínica (0,160), sem albumina nem glicose, fortíssima indigúria com acentuada roseinúria.

A macrocitose rubra e mais sintomatologia hemática, obrigou-me a pedir um exame hematológico completo, apezar da taxa urémica elevada, ao médico consultante (Dr. OSCAR MORENO), exame que se realisou 8 dias depois, tendo o doente feito neste intervalo regime hipo-azotado (leite, caldos de vegetais, farinhas) apresentando-se mais depauperado, com perda de 1 quilo no pêso (64,5) e uma crise disenteriforme dolorosa, intensa; de resto sintomatologia persistente.

Exame hemocitológico — n.o 67.498 — às 15 horas de 10-IX-1930.
Ureia por litro de sangue = 0,622 grs.

Hemoglobina (por cento)	58 o/o	Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	8,12 grs.	Neutrófilos	81,4	7.269
Valor globular	1,295	Eosinófilos	0,8	71
Glóbulos rubros por mm³	2.240.000	Basófilos	0,4	36
Glóbulos brancos por mm³	8.930	Monocitos	2,8	250
Relação leuco-rubra	1/251	Linfocitos	14,6	1.304
Hematoblastes por mm³	382.000		100,0	8.930

Alterações citológicas rubras: Macrocitose e anisocitose acentuada. Leve poiquilocitose e policromatofilia. Apenas se encontrou 1 mègaloblasto (0,2 o/o = 18 por mm.³) basófilo e de nucleo jovem. Fórmula do diâmetro globular:

micras . .	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9.2	10	10,8	11,6	12,4	13,2
glóbulos. .	0,5	2	3	14	20	35	15	6	2,5	1,5	0,5

Diâmetro globular médio—9,104 micras. Microcitos — 2,5 o/o. Normocitos — 37,0 o/o. Macrocitos — 60,5 o/o.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose neutrófila. Alguns plèocariocitos (PITTALUGA) (1 de VI — 20; 3 de V — 16; 1 de VII — 15,2 micras). Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras . .	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	16,4	17,2	20
neutrófilos.	4	8	9	18	18	26	8	6	1	1	1

Diâmetro médio neutrófilo — 13,212 micras. Microneutrófilos — 12 o/o. Normoneutrófilos — 71 o/o. Macroneutrófilos — 17 o/o. Diâmetro médio neutrófilo segundo a segmemtação nuclear: I — 13,68; II — 12,106; III — 13,013; IV — 13,491; V — 14,688; VI — 16,133; VII — 14,35 micras. Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER); I/4,3 II/16,7 III/42,3 IV/24,7 V/9 VI/1,7 VII/1 VIII/0,3 sem miélemia. Indice nuclear neutrófilo 328. Imagem e índice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS e MURATET: I/0 II/26 III/74 — Indice, 274.

Exame sumário da urina da ocasião (10-IX-1930) — urina urobilínica (0,380), com vestígios ténues de albumina, sem cilindrúria. Densidade a 15.º —1,024, vestígios francos de glucose, fortíssima indigúria com franca roseinúria e melanoidúria.

Depois disto o doente não volta a aparecer por muito tempo, não fazendo qualquer medicação anti-perniciosa, apenas mantendo uma alimentação hipo-azotada, tal como a indicada acima, melhorando alguma coisa, e voltando depois aos poucos a um regime azotado mitigado.

Em V-1931, consulta o Prof. THIAGO D'ALMEIDA que além da sintomalogia anémica, constata ao exame abdominal a presença duma tumefacção nítida epigástrica, dolorosa, que radica no seu espírito a certeza de carcinose gástrica.

Desde o ano anterior, o estado do doente pareceu sofrer um leve remissão, com atenuação de alguns sintomas entre êles a glossite e diarreia, não agravando nada, com conservação do pêso, astenia e anorexia um pouco menores. Só há alguns meses, quási no inicio da primavera de 1931, a sintomatologia reaparece e desde então tudo recrudesce, apresentando-se em estado sensivelmente semelhante ao de IX-1930 e a mais, constatação de tumôr gástrico.

Exame de fezes — n.º 69.606 — em 26-V-1931 — Fezes semi-líquidas, acastanhadas. fermentadas e de reacção acida, com reação de WEBER negativa e ausência de parasitas ou seus ovos. Fibras musculares mal digeridas, abundância de sabões e cristais de ácidos gordos.

Desde então a progressividade de sua afecção anémica acentuou-se, com agravamento de toda a sintomatologia, palidês nitidamente subictérica,

opilação geral, língua atrófica, com menos períodos inflamatórios, anorexia crescente, astenia muito acentuada.

Exame hematológico — n.º 71.171 — às 13 horas de 22-XII-1931:

			o/o	mm.³
Hemoglobina (por cento)	44 o/o	Fórmula:		
Hemoglobina (em pêso)	6,16 grs.	Neutrófilos	73,0	2.869
Valor globular	1,444	Eosinófilos	—	—
Glóbulos rubros por mm.³	1.523.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos por mm.³	3.930	Monocitos	1,0	39
Relação leuco-rubra	1/388	Linfocitos	26,0	1.022
Hematoblastes por mm.³	141.900		100,0	3.930

Alterações citológicas rubras: — anisocitose com macrocitose acentuada, pequena poiquilocitose e rara policromatofilia. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Fórmula do diâmetro globular:

micras.	3,6	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	14
glóbulos	0,7	0,9	2,4	3,8	4,2	9,6	24	28	13,6	6,4	3,2	2,4	0,8

Diâmetro médio globular — 8,920. Microcitos — 7,8 o/o. Normocitos — 37,8 o/o. Macrocitos — 54,4 o/o.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose branca com granulações tóxicas dos neutrófilos. Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder) — I/33 (20 bastonetes) II/33 III/16 IV/14 V/2 VI/1 VII/1 sem mielemia. Indice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 226. Azurofilia linfocitária — (5/52 = 1/10,4 = 9,6 o/o). Alguns plèocariocitos de Pittaluga.

Alterações hemáticas — Hiperbilirubinemia acentuada do sôro sangúineo.

Exame sumário da urina da ocasião — hemafeica, urobilínica (0,550) e com forte deposição urática, sem albumina, apenas com vestígios francos de glucose, revela fortíssima indigúria com forte roseinúria.

Depois disto, tem uma série de dias com melena abundante que um exame ao Raios X com clister rectal, nada revela da parte acessivel, cólica.

Destinou-se exame radiológico gastro-duodenal, que não chegou a fazer-se, pois o doente entra em franca caquexia anémica (e cancerosa?), falecendo durante o 1.º trimestre de 1932.

Observação XIV — 1930

J. C. S., 55 anos, pároco, de Louzada. (Clínica do Prof. Rocha Pereira e Dr. António Meireles).

Observação em 13-XII-1930:

Palidês notavel dos tegumentos, com descoloração fórte das mucosas. Astenia e fatigabilidade facil. Emmagrecimento acentuado (11 quilos em 3 mezes) mas sem emaciação, pois está ainda nutrido e com adiposidade conservada (peso actual 89). Ausência de dôres ou hemorragias. Apirexia.

Estado neurasteniforme, de tipo depressivo. Preocupado com ruidos extranhos que diz sentir no torax, à direita do esterno, na base do pescoço e ouvidos, embora a auscultação pulmonar ou cardíaca nada revele áparte pequeno exagero do 2.o ruido aórtico, sem sôpros cardíacos ou funcionais. Anorexia acentuada, com estado lingual regular à data. Diarreia, presentemente atenuada, indolôr (1-2 dejecções pastosas e amarelas, nas 24 horas). De resto, ausência doutra sintomatologia digestiva, palpação abdominal nada revelando, fígado parecendo um pouco reduzido.

Há trez mêses (VIII-1930), afecção intestinal com diarreia profusa, sem dôres, de dejecções liquidas ou pastosas alternadamente, evoluindo durante 2 mêses, e cedendo depois um pouco para 1-3 dejecções. Despresou inteiramente esta diarreia, alimentando-se sem regime especial. À par disto, instala-se o emmagrecimento (de 100 quilos em Agosto, seu pêso habitual, perde sucessivamente 11 quilos), anorexia, anemia e astenia, progredindo continuamente até agora. Atribue o seu estado ao uso das águas de Canavezes, arsenicação que lhe teria perturbado as funções hepato-entéricas.

Nos antecedentes apuram-se em especial os habitos gastronómicos e conseqüentes perturbações nutritivas — obesidade, manifestações de tipo artrítico, cólicas intestinais—com abuso excessivo vínico e tabágico.

Exame hemocitológico—N.º 68.271 – às 17 horas de 13-XII-1930:

Hemoglobina (por cento)	46 o/o
Hemoglobina (em peso)	6,44 grs.
Valor globular	1,304
Glóbulos rubros por mm.^{3}	1.764.000
Glóbulos brancos por mm.^{3}	4.676
Relação leuco-rubra	1/377
Hematoblastes por mm.^{3}	95.000

Fórmula:	%	mm.^{3}
Neutrófilos	57,2	2.674
Eosinófilos	4,8	224
Basófilos	—	—
Monocitos	4,4	206
Linfocitos	33,6	1.571
	100,0	4.675

Alterações citológicas rubras: — Forte anisocitose, de tipo predominântemente macrocítico, poiquilocitose, bastantes policromatocitos. Glóbulos rubros nucleados (1,6 o/o = 75 por mm.^{3}) do tipo mègaloblástico e macronormoblástico, metacromatófilos e policromatófilos, variando entre 10,8 e 16,4 micras (média de diâmetro 12,7 micras) e núcleos jovens ou picnóticos variando entre 5,6 e 9,2 micras. Alguns glóbulos policromatófilos com corpos de JOLLY (0,6 o/o = 28 por mm.^{3}). Fórmula do diâmetro globular:

micras	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14,0	14,8	15,6
glóbulos	2	2	6	8	15	16	16	12	11	5	3	1	1	1	1

Diâmetro globular médio — 8,968 micras. Microcitos — 10 o/o. Normocitos — 39 o/o. Macrocitos—51 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Anisocitose e poiquilocitose neutrófila, bastantes com granulações tóxicas. Alguns plèocariocitos (PITTALUGA) — (1 tipo VI — 18,4 x 11,2) (1 tipo V de 20) (1 tipo II de 20,8) (1 tipo III — 18,4) (1 tipo IV — 19,2) etc., quási todos estirados ou ovalares. Imagem nuclear

neutrófila (COOKE e PONDER) I/4 II/29,3 III/35,3 IV/22,7 V/6,7 VI/1,3 VII/0,7 e 0,6 o/o de mielo e metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 305,5. Imagem nuclear eosinófila (SABRAZÉS e MURATET): I/2 II/58 III/34 IV/6. Índice nuclear eosinófilo (SABRAZÉS e MURATET) = 244. Monocitos extravagantes (NAEGELI) — (4/22 = 1/5,5).

Exame sumário da urina da ocasião (13-XII-1930): — Urina urobilínica (0,200) e urática forte, sem albumina nem glucose, mas com indigúria muito abundante e franca melanoidúria.

Diagnosticada a Anemia Perniciosa, com esta associação clínico-hematológica, foi instituida a dieta hepática crua, começando o doente por tomar 50 gramas, que aumentou rápida e sucessívamente para 100 e depois para 250 gramas, e associadamente 24 injecções de nuclearsitol.

Em 16-I-1931 (2.º exame hematológico) o doente apresentava um aspecto já muito modificado, com tom rosado da pele e mucosas, boa disposição e apetite, dejecções já regulares e moldadas, estado psíquico neurasteniforme mais atenuado, com desaparição da impressão subjectiva de ruídos extranhos no peito, pescoço e ouvidos. Ha 2 dias (14-I-1931) sobreveio-lhe uma cólica renal esquerda, regeitando rápidamente um cálculo, sem conseqüencias para o estado de apreciável melhoria com que apareceu, já com o pêso habitual quási refeito.

Exame hematológico: — N.º 68.506 — Ás 11 h. de 16-I-1931:

Hemoglobina (por cento)	75 o/o	Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	10,5 grs.	Neutrófilos	63,8	4.000
Valor globular	1,260	Eosinófilos	3,0	188
Glóbulos rubros por mm.³	2.976.000	Basófilos	1,2	75
Glóbulos brancos por mm.³	6.270	Monocitos	8,8	552
Relação glóbulos brancos-rubros	1/474	Linfocitos	23,2	1.455
Hematoblastes	255.000		100,0	6.270

Alterações citológicas rubras: — Moderada anisocitose ainda nitidamente macrocitária. Leve poiquilocitose. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Fórmula do diâmetro globular:

micras	6,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6
glóbulos	1	1	2	13	35	33	11	3	1

Diâmetro globular médio — 8,752 micras. Microcitos — 2 o/o. Normocitos — 50 o/o. Macrocitos — 48 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Pequena anisocitose neutrófila e pequenos sinais tóxicos. Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER): I/9,3 II/42,7 III/32 IV/13 V/3 e ausência de mielemia. Índice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 257,7. Imagem nuclear eosinófila (SABRAZÉS e MURATET): I/8 II/68 III/20 IV/4 e 2 °/o de metamielocitos eosinófilos. Índice nuclear de SABRAZÉS, eosinófilo — 220. Raras células de TÜRK (0,2 o/o). Monocitos extravagantes (15/45 = 1/3).

Exame sumário da urina da ocasião (16-I-1931): Levemente urobilínica (0,140), e com pequena albuminúria (0,500), sem glucose, moderada indigúria e roseinúria. Exame do sedimento — raras células das vias urinárias, alguns leucocitos, bastantes elementos espermáticos, pseudo-cilindros mucosos e muito raros cilindros hialinos (irritação urinária pela eliminação do cálculo). Exame do cálculo revelou composição exclusiva úrica.

Após êste segundo exame hematológico, elevou para 300 gramas a dose diária de fígado cru, que conservou até 20-II-1931, diminuindo para 250 grs. em vista do benefício sucessivo e completo sôbre tôda a sintomatologia apresentada. Não me foi possível confirmar hematològicamente êste resultado final, nem saber mais informes do doente.

Observação XV — 1930

A. S. S., 22 anos, casada, doméstica, natural de Angola (África). (Clínica do Prof. Rocha Pereira).

Observação em 30-XII-1930:

Astenia extrema e emaciação. Cansaço e inaptência, com dispneia ao menor esfôrço. Estado vertiginôso quási contínuo. Forte palidês dos tegumentos e mucosas, de côr amarelada-palha (se bem que nascida em África, pertencia à raça branca). Temperatura elevada e contínua (na ocasião 38,9), sem arrepios nem suores, salvo uma só vez e moderados, dias antes. Sub-delírio. Ausência de edemas.

Anorexia muito acentuada. Enfarte gástrico com digestões demoradas, erutações muito freqüentes, azia e pirosis, vómitos ácidos (subjectivamente).

Diarreia, sobretudo nocturna, cerca de 8 dejecções nas 24 horas, de fezes líquidas e fétidas, castanho-avermelhadas.

Fígado parecendo um pouco volumoso, não doloroso. Área esplénica levemente aumentada, não palpável. Ausência de gânglios.

Tensões arteriais extremamente baixas (< 10), impossíveis de determinar por insuficiência das oscilações do PACHON. Taquicardia acentuada.

Ausência de sintomas pulmonares. Baciloscopia negativa há um mês, em Coímbra, sôbre expectoração incaracterística e pequena.

Menstruada na ocasião do exame, a primeira vez após o parto, realisado há 38 dias. Primípara. Nada de notável de tipo inflamatório do lado da esfera genital, que explicasse a temperatura. Não amamenta a criança.

Em regular estado de saúde antes desta sua primeira gestação, a afecção iniciou-se a partir dum certo período da gravidês. Começada em III-1930, em África (distrito de Benguela), onde residia com o marido, logo na segunda metade do primeiro trimestre se irregularisou por perturbações digestivas e nutritivas, enfraquecendo-a a tal ponto que se resolveu o regresso a Portugal em VI-1930. decorrendo a viagem sem acidentes acrescidos.

Durante a gravidês não houve albuminúria, mas manteve sempre uma alimentação irregularíssima e deficiente, nomeadamente motivada por vómitos freqüentes, por vezes com caracter de incoerciveis, que persistiram até ao momento actual. A diarreia que agora mantém, apareceu-lhe igualmente durante o período gravídico, mas mais atenuada e de fezes semi-moles ou pastosas.

Estas perturbações digestivas, permitiram que chegasse ao último mês de gestação em condições de resistência depauperada, emaciada e anémica. Contudo o parto, tendo lugar em 22-XI-1930, foi feliz para a mãe e para a criança, rápido e sem hemorragias.

Cinco dias após o parto, a temperatura elevou-se, mantendo-se desde aí entre 38-39, com agravamento desde então progressivo da anemia, anorexia e astenia, numa evolução rápida. Apezar da persistência da quinina a temperatura não sofreu alterações.

No passado da doente, apenas se apura, durante a sua permanência em Benguela, o sezonismo agudo com acessos febrís característicos, que cederam bem à medicação quinínica.

Exame hemocitológico — N.o 68.375 às 19 h. de 30-XII-1930 (colhido sob 38,9 de temperatura):

Hemoglobina (em pêso)	2,1 grs.	Fórmula:	o/o	mm.^{3}
Hemoglobina (por cento)	15 o/o	Neutrófilos	54,25	2.995
Valor globular	1,056	Eosinófilos	1,25	69
Glóbulos rubros	710.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos	5.520	Monocitos	3,50	193
Relação brancos/rubros	1/128	Linfocitos	41,00	2.263
Hematoblastes	93.300		100,00	5.520

Exame parasitológico: Ausência de qualquer forma de hematozoário de LAVERAN, apezar de pesquiza cuidadosa.

Alterações citológicas rubras: Macrocitose predominânte. Anisocitose, poiquilocitose e policromatofilia acentuadas. Glóbulos rubros nucleados (8/400=2 %) do tipo mègaloblástico, com núcleo reticulado e protoplasma fortemente basófilo (respectivamente 15,6 — 14,8 — 11,6 — 10,8 micras) e do tipo micro, normo e macroblástico, com protoplasma orto ou metacromático e núcleo em picnose variável (6 — 6,8 — 7,6 — 8,4 micras). Fórmula do diâmetro globular:

micras	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4
glóbulos	1	1	2	4	16	19	22	16	13	4	2

Média de diâmetro globular — 9,040 micras. Microcitos — 4 %. Normocitos — 39 %. Macrocitos — 57 %.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose branca, muitos neutrófilos com granulações tóxicas. Alguns plèocariocitos de PITTALUGA (1 de VI com 19,2 micras). Mielemia franca — Mielocitos e metamielocitos neutrófilos (9/400 = 2,25 %) mieloblastos e promielocitos neutró-

filos (7/400=1,75 °/₀). Hipoazurofilia linfocitária (1 em 164) e monocitária quási total. Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER); I/5,5 II/29 III/34,5 IV/19,5 V/7 VI/3 VII/1 VIII/0,5. Índice nuclear de SABRAZÉS — 309. Imagem e índice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS e MURATET: I/0 II/40 III/60 — 260.

Exame sumário da urina da manhã de 31-XII-1930 — N.º 68.380: Urina urobilínica franca, com vestígios muito ténues de albumina, sedimento pequeno com leucocitúria relativa, sem glicose mas com forte indoxilúria e moderada roseinúria.

Exame de fezes — N.º 68.388 em 1-I-1931:

Fezes líquidas, amarelo-acastanhadas, de reacção alcalina, com insuficiência digestiva nomeadamente gôrda (numerosos sabões sob a forma de grânulos ou pequenas massas arredondadas, coradas pela estercobilina), mas ainda hidrocarbonada (amido intracelular com diferentes graus de reacção ao iodo) e albuminóide (fibras musculares mal digeridas) — Prova de coloração anormal por excesso de pigmentos de origem biliar. Ausência de parasitas ou seus ovos, mas apenas alguns quistos hialinos amorfos levemente pigmentados e parecendo conter glóbulos rubros em inclusão, de protozoários não identificáveis — Cristais de fosfato amoníaco-magnesiano. Reacção de WEBER negativa.

Antes desta observação e exame hemocitológico já a doente estava sob a terapêutica pela quinina, injecções de cacodilato e extrato hepático bucal (Hepatrat).

Assente clínica e laboratorialmente o diagnóstico de anemia perniciosa de ADDISON-BIERMER, foi-lhe instituida, com rigôr, a hepatoterapia (fresca e em extractos orais). Mas desde logo se tornou impossível mantê-la com severidade, quer pela intolerância digestiva mas ainda pela irregularidade mental da doente. Uma primeira transfusão de 50 cc. de sangue foi bem sucedida e tolerada, mas ao tentar-se uma segunda maior, esbarrou-se com um negativismo feroz e delirante da parte da doente que desde aí se tornou quási contínuo, até à morte na 2.ª semana de Janeiro de 1931.

Observação XVI — 1931

A. O. M., 73 anos, casado, proprietário-capitalista, de Lamego. — (Clínica dos Drs. João de Almeida e Mário Bernardes Pereira).

Observação em 23-III-1931:

Palidês levemente terrosa, com as mucosas dum róseo descorado, tom leve sub-ictérico conjuntival. Astenia progressiva contínua. Apirexia. Ausência total de dôres expontâneas. Emmagrecimento acentuado e rápido (perda de 19 quilos em pouco mais de 6 meses).

Forte anorexia, alimentando-se apenas por obrigação, custando-lhe

sentar-se à mêsa pela repulsa que lhe merecem os alimentos, nomeadamente sólidos e dêstes em especial carnes e gorduras.

Língua sem enduto branco saburroso, despapilada e polida nalgumas zonas, noutras com papilite e avermelhamento doloroso, em especial nos bordos e ponta da língua. Sensação de ardor e secura lingual, faríngea e esofágica. Dentes em mau estado, mas perfeitamente tratados, com atrofia gengival.

Digestões demoradas com enfarte gástrico, embora com alimentação reduzida. Ausência de gastralgias, mas apenas erutações e falsa azia freqüentes, náuseas e raros vómitos alimentares. Ardor gástrico, independente das refeições.

Diarreia nocturna e matutina, às vezes post-prandial, de fezes ora disenteriformes ora mais freqüentemente pastosas (4-6 dejecções por madrugada). Fígado e baço normais à palpação e percussão. Dôres à palpação do epigastro e mais particularmente da zona de CHAUFFARD, sem tumefacção ou localisação especial num ponto. Borborismos dos cólones cecal e ascendente. Exame radiológico gastro-intestinal, nada revelou de anormal do lado gastro-duodenal, com evacuação normal rápida, mas apenas estase cólica à direita, com espasmocidade do descendente e sigmóide. O exame rectoscópico alto, não mostrou lesões das porções terminais do tubo digestivo.

Indícios de enfisema pulmonar antigo, conseqüência de bronquite crónica afectando tipo asmático, com leve tiragem respiratória e pequena tosse sem expectoração.

Ruídos cardíacos ensurdecidos, ausência de sopros. Dispneia de esfôrço, palpitações freqüentes, mais nocturnas. Tensões arteriais 17,5/6,5 I. O. 9,5 (PACHON — H. E.). Pulso rápido, levemente taquicárdico, com dicrotismo moderado. Leves edemas maleolares nas últimas semanas, cedendo um pouco com o repouso nocturno.

Depressão moral acentuada, temperamento de preocupado e acabrunhado, com descrença na cura e na eficiência médica, a que se sujeita sòmente pela imperativa vontade de viver. Insónias freqüentes. Adormecimento dos dedos da mão, sensação de formigueiros nos dedos e plantas dos pés, com criestesias. Reflexos normais.

Antecedentes e história da doença:

Residiu no Brazil (Rio de Janeiro) durante largos anos da mocidade, sem qualquer morbosidade especial. Bronquite asmatiforme antiga, motivando estações anuais em Entre-os-Rios, donde regressava melhorado. Abuso desde longa data de purgativos e laxativos variados por obstipação leve. Temperamento depressivo moral antigo, de tipo neurasténico, embora com períodos de excitabilidade psíquica. Reacção de WASSERMANN negativa, há 14 anos e a confirmà-la ausência de aquisição venérea ou sintomas de lués. Àparte estes antecedentes, foi sempre forte, de aspecto saudável e nutrido, com pêso oscilando desde há muito à volta de 90 quilos. Casado por duas vezes, apenas teve um filho do 1.º matrimonio, que faleceu há 4 anos, com 40 anos, de doença indeterminada.

A morte desse filho, seu único herdeiro, foi para êle o início dum período de acabrunhamento moral intenso, a que atribue a sua doença actual, de mistura com o excessivo abuso de derivativos intestinais, pois a partir dessa data instala-se uma diarreia nocturna (2-4 dejecções — às 0, 3, 6 e 9 horas, por via de regra), de que não fez caso, e que persistiu sempre até que há cerca de 2 anos o apetite principiou a diminuír, acompanhado de verdadeiro desgosto pelas refeições. Diarreia nocturna e anorexia foram-se acentuando até que em Setembro de 1930 o emmagrecimento se iniciou num crescendo constante — de 90 quilos está agora reduzido a 71 quilos, perdidos no curto intervalo de 6 mêses. A diarreia nocturna exacerbou-se em Dezembro, com umas 10-12 dejecções, acompanhada de fenómenos glossíticos mais intensos, embora já os sentisse anteriormente. Tratada empiricamente a diarreia cedeu um pouco, até que pela sua rebeldia e associadamente falência progressiva do apetite e estado geral, resolveu vir consultar ao Pôrto.

Exames laboratoriais:

23-III-1931 — Exame do conteúdo gástrico (colhido 1 hora após refeição de EWALD-BOAS): Acidez total nula (reacção neutra à fenolftaleína). Anacloridria. Ausência de ácidos anormais, ou de outros elementos estranhos.

23-III-1931 — Exame seroquímico do sangue (69.046): Ureia por litro de sangue — 0,201 grs. Reacção de WASSERMANN — suspeita (impedimentos só no sôro natural, discrasicos?) (repetida na semana seguinte — absolutamente negativa). Índice antitrípsico — 55.

23-III-1931 — Exame de fezes (69.045): Fezes líquidas, amarelo descoradas, fermentadas, de aspecto emulsionado e de reacção fortemente ácida, com pesquiza parasitológica negativa, revelaram forte insuficiência gorda (numerosíssimas gotículas de gordura neutra, algumas em transformação ácida) com forte excesso de fermentações com persistência de reacção ácida, vestígios de albuminas solúveis e corpos biuréticos (arrastadas pela diarreia?).

Com estes elementos clínicos e laboratoriais, a opinião médica inclinou-se para o diagnóstico clínico de possível neoplasia alta do tubo digestivo, em especial neoplasia pancreática. E nessa conformidade foi posto a dieta e medicação apropriada à sua aquilia gastro-pancreatica — isenção de condimentos e vinho, uso largo de sumo de laranja — peptopancrease — algumas injecções de insulina (10 unidades por dia), elixir paregorico como anti-diarreico e injecções de hectargirio.

Contudo a observação do doente, sugeriu-nos antes a hipotese de «Anemia Perniciosa» e pedi para se fazer um exame hemocitológico, cujos resultados confirmativos arquivo abaixo. A-pezar-de tudo, e como a anemia era ainda atenuada, resolveu-se manter o doente com a medicação e dieta estabelecida, e observá-lo um mês mais tarde, para repetição do estudo hematológico.

Exame hemocitológico (às 16 1/2 de 24-III-1931) — N.o 69.046:

Hemoglobina (por cento)	75 o/o	Fórmula:	o/o	mm.3
Hemoglobina (em pêso)	10,5 grs.	Neutrófilos .	64,00	3.392
Valor globular	1,091	Eosinófilos .	3,75	199
Glóbulos rubros por mm3	3.445.000	Basófilos . .	—	—
Glóbulos brancos por mm3	5.300	Monocitos .	6,75	358
Relação gl. brancos-rubros.	1/650	Linfocitos .	25,50	1.351
Hematoblastes por mm3	83.000		100,00	5.300

Alterações citológicas rubras: Anisocitose, com macrocitose predominante. Fórmula do diâmetro globular:

micras . .	3,6	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10,0	10,8	11,6	12,4	14
glóbulos .	0,5	1,5	4	16,5	24,5	29	12	7,5	3	1	0,5

Diâmetro globular médio — 9,112 micras. Microcitos — 2 o/o. Normocitos — 45 o/o. Macrocitos — 53 o/o. Leve poiquilocitose (em especial glóbulos ovalares e oblongos — 5 o/o). Tenue policromasia, mas ausência de basofilia. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 1,5 o/o.

Alterações citológicas brancas — Anisocitose branca, neutrófila em especial, e pequena poiquilocitose. Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER) I/12 (2 bastonetes) II/28,4 III/37,6 IV/16,4 V/4,8 VI/0,8 (com 0,8 de metamielo e mielocitos neutrófilos). Índice nuclear de SABRAZÉS, neutrófilo — 276. (Encontrei a mais, no decorrer do exame 7 neutrófilos de tipo VI e 2 de VII, sem serem mègalopolicitos, pois tinham diâmetro médio normal). Imagem e índice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS e MURATET: I/16 II/52 III/28 IV/4 (com 6 o/o de metamielocitos eosinófilos) índice 220. Hipoazurofilia linfocitária (10/102 = 1/10,2). Monocitos extravagantes (NAEGELI) (4/28 — 1/7). Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras . . .	9,2	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6	16,4	17,2
neutrófilos. .	0,4	3,6	14	29,6	26,4	19,2	4	2	0,4	0,4

Diâmetro neutrófilo médio — 12,927 micras. Microneutrófilos — 4 o/o. Normoneutrófilos — 89,2 o/o. Macroneutrófilos — 6,8 o/o.

Alterações hemáticas: Coagulação normal lenta. Tempo de sangria sub-normal (Duke 5' - 6'). Sedimentação globular acelerada (coágulo com coena exagerada). Boa retractibilidade. Sôro moderadamente bilirubinémico. Colesterolemia — 1,460 grs. por litro. Resistência hemoglobínica de WÖRPEL — 57".

Urina da micção da tarde de 23-III-1931: Um tanto urobilínica (0,180), sem glucose nem albumina, fortíssima indigúria, forte melanoidúria e pequena roseinúria. Urina da micção da manhã de 24-III-1931 — pálida, hipourobilínica (0,075) apenas com moderada indigúria.

Em princípios de Maio de 1931, o doente voltou ao Porto, e então o

agravamento da anemia megalocítica no 2.o exame hematológico, confirmando e reforçando o primeiro, marcou a diagnose.

Neste intervalo o pêso do doente passou para 67,8 quilos (perda de mais 3,2 quilos — no total 22,2 ou 1/4 do pêso habitual), a anorexia e astenia persistiram, a palidês acentuou-se. A diarreia embora persistente, atenuou-se um pouco; parece ter sido êste o único benefício da medicação, àparte a desaparição do ardor gástrico. Mas por outro lado o doente apresenta agora uma glossite franca: língua dum tom vermelho vivo geral, levemente tumefacta nos bordos, onde há pequenas exulcerações superficiais dolorosas, mais à esquerda, nitidamente despapilada, com algumas zonas de papilite; lesões semelhantes na face bucal dos lábios, e na mucosa das bochechas; ausência de gengivite, salvo atrófica; maior sensação de ardência lingual e labial, com desaparição do ardor faríngeo, esofágico e gástrico que em Março acusava.

Exame hematológico (ás 18 h. de 9-V-1931). N.o 69.462:

			o/o	mm³
Hemoglobina (por cento)	62 o/o	Fórmula:		
Hemoglobina (em pêso)	8,68 gr.	Neutrófilos	62,75	3.282
Valor globular	1,069	Eosinófilos	1,75	92
Glóbulos rubros por mm³	2.908.000	Basófilos	0,25	13
Glóbulos brancos por mm³	5.230	Monocitos	4,25	222
Relação globular brancos/rubros	1/556	Linfocitos	31,00	1.621
Hematoblastes por mm.³	81.200		100,00	5.230

Alterações citológicas rubras — Anisocitose declarada com maior predomínio macrocitário. Fórmula do diâmetro globular:

micras	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14
glóbulos	0,5	1,5	1,5	10	21,5	29	18	13	2	2	0,5	0,2

Diâmetro globular médio 9,272 micras Microcitos — 2 o/o. Normocitos — 33 o/o. Macrocitos — 65 o/o. Glóbulos grânulo-filamentosos — (reticulocitos) — 0,3 o/o. Dois mègaloblastos (0,5 o/o) — Um de 13,2 micras, basófilo e de núcleo reticulado, outro ortocromatófilo (10,8 x 9,2 micras) de núcleo em picnose (4,8 micras).

Alterações citológicas brancas — Imagem nuclear neutrófila de Cooke e Ponder, e índice nuclear de Sabrazés: I/5 (2 bastonetes) II/18 III/44,5 IV/25 V/7 VI/0,5 e ausência de mielemia. Índice 313,5. Imagem nuclear e índice nuclear eosinófilo de Sabrazés e Muratet: I/10 II/38 III/42 IV/10, com 4 o/o de metamielocitos eosinófilos. Índice 252. Hipoazurofilia linfocitária (21/124 — 1/5,9). Monocitos extravagantes (1/8). Anisocitose neutrófila e pequena poiquilocitose. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras	12,4	13,2	14	14,8	15,6	17,2	18
neutrófilos	23	27,5	41,5	3,5	3	1	0,5

Microneutrófilos—0 o/o, normoneutrófilos—92 o/o—macroneutrófilos—8 o/o.

Diâmetro neutrófilo médio — 13,540 micras (além dos neutrófilos polisegmentados apontados na imagem nuclear, encontrei no decorrer do exame 6 de tipo VI, 4 de tipo VII e 1 de tipo VIII).

Alterações hemáticas: Coagulação normal lenta (MILLIAN — 12' — em tubo 27') Sedimentação globular exagerada (coagulação plasmática de 2/3 de altura). Reacção de WASSERMANN (repetição) — absolutamente negativa. Ureia por litro de sangue — 0,339 grs. Colesterolemia por litro de sangue — 1,280 grs.

Urina da ocasião — um tanto urobilínica (0,220), sem elementos anormais (glucose ou albumina) salvo forte indigúria e roseinúria, pequena melanoidúria.

A' data dêste exame hematológico (9-V-1931) já o doente tinha começado há 3 dias a dieta hepática (250 grs. de fígado de vitela por dia, em bifes encruados ou em polpa crua com farinha de pau), e como tópico lingual o sulfato de cobre.

Para acompanhar e demonstrar a melhoria, clínica fizeram-se ainda mais 3 exames, realizados a intervalos de 3 dias desde o 3.o dia de dieta de MINOT-MURPHY:

	N.o 69.487 12-V-1931		N.o 69.508 15-V-1931		N.o 69 539 19-V-1931	
Hemoglobina (por cento)	60 o/o		61 o/o		70 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	8,4 grs.		8,54 grs.		9,8 grs.	
Valor globular	1,059		1,057		1,031	
Glóbulos rubros por mm.^{3}	2.831.000		2.860.000		3.393.000	
Glóbulos brancos por mm.^{3}	4.950		6.125		6.260	
Relação glób. br./rubros	1/578		1/466		1/542	
Hematoblastes por mm.^{3}	91.600		129.000		167.500	
Fórmula:	o/o	mm.^{3}	o/o	mm.^{3}	o/o	mm.^{3}
Neutrófilos	68,0	3.366	63,5	3.889	69,34	4.341
Eosinófilos	8,5	421	8,5	521	5,34	334
Basófilos	0,5	25	—	—	0.33	21
Monocitos	5,0	247	7,5	459	8,33	521
Linfocitos	18,0	891	20,5	1.256	16,66	1.043
	100,0	4.950	100,0	6.125	100,0	6.260

Alterações citológicas rubras:

12-V-1931 — Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 7,7 o/o. — Glóbulos rubros nucleados (0,5 o/o) — mègaloblasto metacromatófilo e com granulações basófilas, de 12,4 micras. Alguns glóbulos com granulações basófilas.

15-V-1931 — Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 7,1 o/o. — Glóbulos rubros nucleados (1 o/o) — Mègaloblasto policromatófilo, normoblasto ortocromatófilo com corpo de HOWELL-JOLLY. Alguns glóbulos com granulações basófilas.

19-V-1931 — Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 4,3 o/o. — Ausência de glóbulos com granulações basófilas e de glóbulos rubros nucleados. Anisocitose com macrocitose, mais moderadas. Leve poiquilocitose. Fórmula do diâmetro globular:

micras .	3,6	4,4	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6
glóbulos .	1	1	3	5	13	17	37	15	7	1

Diâmetro globular médio — 8,792 micras. Microcitos — 5 o/o. Normocitos — 35 o/o. Macrocitos — 60 o/o.

Alterações citológicas brancas:

12-V-1931 — Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER): I/11,2 (2,4 bastonetes) II/29,6 III/38,4 IV/16,8 V/2,4 VI/1,6. Índice nuclear neutrófilo de SABRAZÉS 274,4. Imagem nuclear eosinófila de SABRAZÉS e MURATET: I/18 II/56 III/26. Índice nuclear eosinófilo — 208. Além dos neutrófilos polisegmentados, indicados na imagem nuclear, achei um de tipo VII com 20,4 micras (macropolicito COOKE e PONDER). Detritos nucleares (7 o/o). Azurofilia linfocitária (11/36 = 1/3,3 = 30,6 o/o). Monocitos extravagantes (1/10).

15-V-1931 — Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER) I/12,8 II/35,2 III/30,4 IV/16 V/4 VI/1,6. Índice nuclear neutrófilo — 268. Além dos polisegmentados indicados, encontrei um de tipo VI e um de VII. Imagem nuclear eosinófila (SABRAZÉS e MURATET). I/16 II/52 III/32 — com 4 o/o de metamielocitos eosinófilos. Índice nuclear eosinófilo — 216. Azurofilia linfocitária (13/41 = 1/3,2 = 34,1 o/o). Monocitos extravagantes (NAEGELI) (1/7,5).

19-V-1931 — Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER) I/25 (7,5 bastonetes) II/42 III/20 IV/8 V/4 VI/1. Índice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS)—227. Imagem nuclear eosinófila (SABRAZÉS e MURATET) I/18 II/62 III/20. Índice nuclear eosinófilo — 202. Detritos nucleares (3,7 o/o). Azurofilia linfocitária (9/50 = 1/5,6 = 18 o/o). Monocitos extravagantes (6/25). Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras	10,8	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6
neutrófilos	10	17,5	40,5	15	14	2,5	0,5

Diâmetro neutrófilo médio — 13,212 micras. Microneutrófilos — 10 o/o. Normoneutrófilos — 87 o/o. Macroneutrófilos — 3 o/o.

Exames sumários da urina da ocasião: 12-V-1931 — Urina urobilínica (0,250), D.a15 — 1,0169, sem glucose, vestígios ténues de albumina, com induxilúria e roseinúria fortíssimas.

15-V-1931 — Pequena urobilinúria (0,180), sem albumina, vestígios de reducção de glucose, indigúria abundante, roseinúria franca.

19-V-1931 — Leve urobilinúria (0,140), sem albumina nem glucose, indigúria moderada e dificilmente oxidável, roseinúria leve.

A confirmar a melhoria hematológica, o doente começou nitidamente a beneficiar com o regime hepático. Nestes 10 dias o doente que pesava 67,8 (9-V) passou sucessivamente a 68,8 (12-V) 69,3 (15-V) e 70,3 (19-V). A glossite desapareceu inteiramente em 15-V, já com a opoterapia anti-anémica, já com aplicações locais de sulfato de cobre. Em 11-V teve o doente obnubilações e estado vertiginôso que nunca sentira até aí. Mas depois começou a ter certa sensação de bem estar, e a depressão psíquica modificou-se desde o primeiro aumento de pêso, para quem vinha decrescendo

continuamente. As urinas passaram a ser claras e mais abundantes. Só a diarreia persistia por agora inalterável, com 3-5 dejecções moles, e de horário quási fixo (meia-noite, 3, 7 e 9 ou 10 horas da manhã). Embora o apetite ainda seja quási nulo, as refeições já o não repugnam, e tolera o fígado com facilidade.

Depois disto, o doente regressou a Lamego, não me tendo sido possível repetir o exame hematológico na ocasião da remissão anémica completa, alguns mêses mais tarde, quando pêso, apetite, bem estar, se normalisaram quási em absoluto, com desaparição da diarreia, e retomou a sua vida activa habitual, de que se afastara até aqui progressivamente.

Passaram 4 anos, e eis que de novo o doente aparece, em 18 de Março de 1935, para repetição do exame hematológico, pois sente-se esmorecer desde há pouco, depois de uma infecção gripal.

Historia dêstes 4 anos até ao momento actual:

Quando em V-1931 regressou a Lamego, ainda conservou a hepatoterapia durante algumas semanas, até que a abandonou em absolnto por se sentir completamente bem. A remissão foi total e perfeita, com regresso ao pêso anterior de 90 quilos, bom apetite, ausência de sensação asténica. De diarreia passou novamente a leve obstipação, embora as dejecções persistissem pastosas, às vezes sob o domínio de laxativos (nomeadamente de base magnésica). A glossite nunca mais apareceu. Alimentação variada e mixta, sem isenção de qualidade, nos primeiros tempos, vinha ultimamente recaindo no uso maior de hidrocarbonados, com restrição nos outros alimentos, em especial carnes, frutas e vegetais. Durante êste período a piorreia com atrofia gengival recrudesceu, forçando-o a arrancar mais dentes, conservando agora apenas 10 dentes nas duas maxilas, descarnados e com piorreia, a-pezar-de persistentemente tratados, e uso de 2 placas inferior e superior, para substituição dos indispensáveis à mastigação. A queda dentária começou há cerca de 12 anos, depois dum período largo em que houve piorreia alveolo-dentária com consecutiva atrofia gengival.

O bem estar do doente não sofreu modificações até ao início dêste ano. Mas na primeira semana de Fevereiro acamou com gripe, febril elevada, agravada com participação pulmonar, de tipo bronco-pneumónico. Desaparecida a febre, a bronquite asmatiforme antiga renasceu, com dispneia e expectoração muco-purulenta espessa. Instala-se novamente o emmagrecimento, astenia e crises gástricas nauseosas, anoréxicas e flatulentas.

Em 18-III-1935 a observação clínica revelou — Pêso 84,8 quilos (perda de 5,2 quilos). Ausência de palidês apreciável, mas tom leve sub-ictérico conjuntival. Tensões 17/9 (Pachon). Respiração um pouco sibilante, freqüente, aumentando com os esforços, tosse em crises, com expectoração abundante muco-purulenta. Auscultação pulmonar revela sarridos variados de bronquite e sibilação. Anorexia, sobretudo para os sólidos, crises de flatulência gástrica, por vêses com impossibilidade de se alimentar por náuseas intensas, enfarte digestivo, sem vómitos. Fezes moles embora persistindo a leve obstipação. Preocupação psíquica, astenia física e moral atenuada. Insó-

nias. Adormecimento dos dedos das mãos, com criestesias e crises de acro-espasmocidade arterial (dedos brancos). Formigueiros nos dedos e plantas dos pés. A língua apresenta-se com tom normal no dorso, ponta e bordos, apenas recoberta de leve saburro na parte posterior. Estado perfeito das papilas linguais. Ausência de ardor quer lingual ou das vias digestivas superiores, tanto actualmente como neste intervalo de 4 anos. Reflexos rotulianos e aquilianos um tanto vivos, exagerados, mas sem alterações clónicas.

13-III-1935 — Exame de escarro = escarro francamente purulento, sem bacilos de KOOCK, revelando ao GRAM abundância de parapneumococos assimétricos, bem disseminados, e respectivas formas de involução. Alguns outros agentes banais, não específicos. Exame cultural reveleu colónias de pneumococo e várias formas de associação, com que se fez preparação vacinal.

18-III-1935 — Exame hematológico — n.º 79.918:

Hemoglobina (por cento)	96 o/o	Fórmula:	o/o	mm.3
Hemoglobina (em pêso)	13,24 grs.	Neutrófilos.	62,2	3.247
Valor globular	1,284	Eosinófilos.	4,2	219
Glóbulos rubros por mm3.	3.736.000	Basófilos .	0,4	21
Glóbulos brancos por mm.3.	5.220	Monocitos .	5,6	292
Relação glóbulos brancos/rubros. . . .	1/715	Linfocitos .	27,6	1.441
Hematoblastes por mm.3	149.000		100,0	5.220

Alterações citológicas rubras: — Anisocitose e poiquilocitose moderadas, com macrocitose pequena mas franca. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 0,7 %. Fórmula de diâmetro globular:

micras . . .	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8
glóbulos . .	0,5	1	21	40	30,5	6	1

Diâmetro globular médio — 8,568 micras. Microcitos — 0,5 o/o. Normocitos — 62 o/o. Macrocitos — 37,5 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Tenue anisocitose neutrófila. Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER): — I/21,6 (4,8 bastonetes) II/39 — III/29,8 — IV/8,4 — V/1,2 e 3,3 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 228,6. Imagem nuclear eosinófila (SABRAZÉS e MURATET): I/11 — II/57 — III/29 — IV/2 — V/1 e 5 o/o de metamielocitos eosinófilos. Índice nuclear eosinófilo -225. Monocitos extravagantes (NAEGELI) (4/28 = I/7). Azurofilia monocitária (4/28=1/7=14,2 o/o). Azurofilia linfocitária (16/138 = 1/8,6 = 11,6 o/o).

Alterações hemáticas: — Ureia por litro de sangue = 0,187 grs. Coagulação e tempo de sangria normais. Leve exagero de sedimentação (coena pequena). Boa retractibilidade. Sôro muito levemente bilirubinémico.

Urina da ocasião (18-III-1935) — Levemente urobilínica (0,150), sem glucose, mas com ténues vestígios de albumina, muito forte indigúria e forte roseinúria.

Em 30-III-1935 voltou o doente já melhorado, sem os sintomas pulmonares bronquíticos, por acção da vacina autogénea e do Bronquimar. Apetite já regular, astenia menor, mas por ora inalterabilidade no pêso, persistindo a repugnância pelos alimentos cárneos.

Durante este intervalo de 10 dias tomou extracto gástrico oral em pó (Ventraemon) na dose de 2 colheres de chá por dia às refeições (15 grs. diários) sem ácido clorídrico, e 7 ampolas de 2 cc. de extracto hepático activo intramuscular (Campolon).

Exame hematológico — n.º 80.026 — às 12 horas de 30-III-1935:

Hemoglobina (por cento)	98 o/o
Hemoglobina (em pêso)	13,72 grs.
Valor globular	1,009
Glóbulos rubros por mm.^{3}	4.856.000
Glóbulos brancos por mm.^{3}	6.060
Relação glóbulos brancos-rubros	1/801
Hematoblastes por mm.^{3}	158.000

Fórmula:	o/o	mm.^{3}
Neutrófilos	68,8	4.169
Eosinófilos	2,4	146
Basótilos	0,3	18
Monocitos	4,1	248
Linfocitos	24,4	1.479
	100,0	6.060

Alterações citológicas rubras: — Ténue anisocitose, levemente macrocitária, sem outras alterações. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 2,76 o/o. Fórmula do diâmetro globular:

Micras	5,2	6,8	7,6	8,4	9,2	10
Glóbulos	1	10	34	35	17	3

Diâmetro globular médio — 8,120 micras. Microcitos — 1 o/o — Normocitos — 79 o/o. Macrocitos — 20 o/o.

Alterações citológicas brancas: Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder): I/31,5 (4,5 bastonetes) II/46,6 III/17,1 IV/3,9 V/0,9 e 0,6 o/o de mielocitos, 3 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 196,1. Imagem nuclear eosinófila (Sabrazés e Muratet): I/22 II/63 III/15 e 6 o/o de metamielocitos eosinófilos. Índice nuclear eosinofilo — 193. Monocitos extravagantes (Naegeli) — (2/25). Azurofilia monocitária (4/25 = 1/6,2 = 16 o/o). Azurofilia linfocitária (17/146 = 1/8,6 = 11,6 o/o).

Alterações hemáticas: Coagulação, tempo de sangria e retractibilidade normais. Ausência de coagulação plasmática. Sôro sangúineo de aspecto normal, não bilirubinémico.

Urina da ocasião (30-III-1935) — Ténue urobilinúria (0,140), ausência de albumina e glicose, forte indigúria e pequena roseinúria. Deposição de cristais úricos no dia seguinte.

O doente teve depois disto de retirar-se apressadamente para Lamego, por falecimento da esposa por complicação no decorrer duma infecção gripal.

Observação XVII — 1932

J. S. F., 45 anos, viuvo, comerciante (Clinica do Dr. João de Almeida).

Observação em 7-I-1932:

Mucosas descoradas com franco tom sub-ictérico conjuntival. Tegumentos pálidos, encobertos pelo tom terroso da pele, mais acentuado ùltimamente. Emmagrecimento acentuado (pêso actual 62,5 quilos, quando há um ano pesava 76). Astenia progressiva desde há dois anos. Calvície precoce. Ausência total de dôres espontâneas.

Apetite quási nulo, com repugnância pelas gorduras desde sempre, e agora o mesmo desgôsto pelas carnes. Alimentação nomeadamente hidrocarbonada, ùltimamente quási exclusiva (alimentação de colite). Dentes regulares com atrofia gengival. Língua actualmente sem saburro, pálida, despalidada e lisa, nomeadamente nos bordos e ponta da língua, mas sujeita a períodos em que ha glossite sub-aguda, com zonas de vermelhidão dolorosa, sobretudo nos bordos e ao nivel da ponta, e sensação de ardor com as comidas. Esta sensação de ardência estende-se á faringe, esôfago e estômago, sem pirosis, erutações ou regorgitações ácidas. Enfarte gástrico um tanto flatulento, náuseas, mas ausência de vómitos. Diarreia bantante antiga, indolor, habitualmente de 1 dejecção diária mole ou líquida, outras vezes de 3-4 dejecções líquidas por dia.

Radiografia abdominal nada revelou de anormal, salvo espasmocidade distal, evacuação gástrica normal rápida.

Ausência de sintomatologia pulmonar. Nada cardio-vascular, salvo dispneia de esfôrço e leve taquicardia. Ausência de edemas.

Leves disestesias nos pés e mãos. Reflexos normais.

Diarreia antiga. Trabalho exagerado de aplicação, como modelador de fábrica de calçado. Começou há perto de 2 anos a sentir-se anoréxico e fatigado, mas foi desde há 1 ano que o apetite se reduziu muito, repugnando-lhe os alimentos sólidos, com crises glossíticas e diarreia, emmagrecimento progressivo acentuado (76 - 71,8 — 69,8 — 66,3 e 62,5, respectivamente em 3-XII-1930, 2-VI, 17-IX e 12-XII-1931, 7-I-1932).

Em Abril de 1931, tomou a conselho médico uma injecção de Neosalvarsan, que o peorou bastante, com dôres no hipocôndrio direito e quebranto. Há dois mezes foi obrigado a abandonar o trabalho por inaptência.

Sempre regularmente saudável, sem doenças de gravidade nos antecedentes, excepto uma gripe pneumónica durante a epidemia de 1918. Estadia no Brasil (Rio de Janeiro) como empregado de comércio, durante 11 anos, regressando depois a Portugal, onde se conserva desde 1921. Cancro mole no Brasil. Fazia donde a onde tratamento anti-sifilitico, embora pouco justificado, pois não houve acidente primário nem manifestações que assegurassem a sífilis.

Exame hemocitológico — N.º 71.243 — em 7-I-1932:

Hemoglobina (por cento)	63 o/o	Fórmula:	o/o	mm.3
Hemoglobina (em pêso)	8,82 grs.	Neutrófilos	61,7	1.573
Valor globular	1,042	Eosinófilos	1,5	39
Glóbulos rubros por mm3	3.021.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos por mm3	2.550	Monocitos	2,6	66
Relação globular brancos/rubros	1/1.180	Linfocitos	34,2	872
Hematoblastes por mm3	61.100		100,0	2.550

Alterações citológicas rubras: — Anisocitose franca, com macrocitose moderadamente predominante, tenue poiquilocitose. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Reticulocitos (grânulo-filamentocitos) — 0,4 o/o. Fórmula do diâmetro globular:

micras	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6
glóbulos	1	2	4	21	38	24	7	2	1

Diâmetro globular médio = 8,472 micras. Microcitos — 3 o/o. Normocitos — 63 o/o. Macrocitos — 34 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder) I/18 II/41 III/26 IV/11 V/4 com alguns metamielocitos e raros mielocitos. Índice nuclear neutrófilo (Sabrazés) 242. Anisocitose neutrófila, leve poiquilocitose. Fórmula do diâmetro neutrófilo:

micras	11,6	12,4	13,2	14	14,8	15,6
glóbulos	2	24	33	26	10	5

Microneutrófilos — 0. Normoneutrófilos — 85 o/o. Macroneutrófilos — 15 o/o. Detritos nucleares — (4,3 o/o). Monocitos extravagantes — (1/4). Azurofilia linfocitária — (1/12).

Reacção de Wassermann — absolutamente negativa. Índice antitrípsico 55. Ureia por litro de sangue — 0,544 gr. Colesterol por litro de sangue - 0,675. Ausência de discrasias hemorrágicas (coagulação, retractibilidade e tempo de sangria normais). Pequena bilirubinemia.

Urina da ocasião — Hemafeica e urobilínica (0,500), D 15 — 1,025, com 18,447 grm. de ureia por litro, sem albumina nem glucose. Indigúria e roseinúria abundantíssimas, melanoidúria leve. Sedimento, um pouco abundante, revelou além do habitual, numerosos cristais de oxalato de cálcio e numerosíssimas esférulas de uratos ácidos.

Diagosticada assim a «Anemia Perniciosa» o doente seguiu com regularidade a hepatoterapia fresca, melhorando ràpidamente e conservando-se bem, segundo informe médico, pois não consegui repetir o exame.

Observação XVIII — 1932

C. L., 60 anos, médico, casado, residente em Trancôso. — (Clinica do Prof. Thiago d'Almeida).

Em 12-V-1932 vem o doente ao Laboratório proceder a um exame de sangue (Reacção de Wassermann e dosagem de ureia), tendo regressado há pouco duma das suas viagens à América do Sul, como médico do quadro da emigração a que pertence. Sente leve dispneia, zumbidos e surdez moderada, leves dôres de tipo reumatismal, e apresenta uma hipertensão declarada (23/8 – I. O. — 6 — média 12 — PACHON H. E.).

Não há razões para suspeita luética. Apresenta-se nutrido (86 quilos) e de aparência relativamente saudável, tez um pouco pálida, e há 15 dias está a regime lácteo e farináceo, com caldos de cereais.

Exame de sangue — Reacção de WASSERMANN absolutamente negativa. Ureia por litro de sangue — 0,283. Sôro sangúineo de aspecto normal, levemente lipóide (período digestivo) e um tanto pálido. Urina da ocasião, amarela um pouco pálida, sem elementos anormais, apenas acentuada indigúria.

Decorre mais de mês e meio. Volta então, enviado pelo Prof. Dr. THIAGO D'ALMEIDA, para exame hematológico, num estado de depauperamento orgânico pronunciado.

Observação em 30-VI-1932:

Franca palidês amarelada, subictérica, especialmente nítida nas conjuntivas; anemia das mucosas. Forte emmagrecimento (73 quilos — perda de 13 quilos em pouco mais de mês e meio), com emaciação franca.

Astenia com inaptência para os esforços, nomeadamente por dôres generalisadas fortes de quási todos os músculos, mas especialmente dos músculos dos membros, região lombar e hombros. Dores fortes à palpação das massas musculares, sem dôres no trajecto dos nervos, nem articulares, salvo moderadas nas articulações escapulo-humerais. Músculos actualmente flácidos, parecendo até levemente atrofiados, em especial para a raiz dos membros, e não endurecendo pelas contrações voluntárias. Reflexos conservados, apenas limitação dos movimentos activos por dôres. Formigueiros das extremidades, dedos dos pés e mãos álgidos e brancos, com entorpecimento e embotamento da sensibilidade tactil.

Apirexia constante. Criestesias generalisadas, suores profusos (pelo uso intenso de salicilados?)

Anorexia acentuada com repugnância pelos alimentos de qualquer natureza, nomeadamente sólidos e destes os cárneos. Glossite hunteriana constituída por áreas de rubor lingual com despapilação nos bordos, dorso e face inferior da língua, acompanhadas de sensação de ardência. Este ardor estende-se ainda aos lábios e faringe, onde há pequenas zonas de tom róseo vivo e brilhante, exulceração. Dentes regularmente tratados, com atrofia simples gengival, sem piorreia nítida. Secura da bôca.

Enfarte gástrico com náuseas, borborismos intestinais exagerados. Dôres no colon ascendente e cecal, e na região vesicular, à palpação, com gargolejo cólico. Fígado normal à percussão. Diarreia actualmente de 2-3 dejecções diárias moles, indolôres, fétidas.

Ténue dispneia de esfôrço, sons cardíacos apagados, audição subjectiva dos ruídos cardíacos, leve estado vertiginôso, com sensação de cabeça simultâneamente vasia e pesada, pulso de freqüência normal, persistência da hipertensão (25/9,5 — I. O. — 8, média 13 — PACHON — H. E.).

Baço normal à percussão, ausência de gânglios.

Calvície hipocrática precoce.

Pai falecido de tuberculose pulmonar aos 50 anos, contraída 2 anos antes. Mãe saudável até tempos antes de falecer de uma anemia grave com fenómenos enteríticos acentuados, que não foram esclarecidos, aos 65 anos. De cinco filhos, vivem 2 — o doente e uma irmã com 71 anos, saudável. Os outros faleceram de meningite, miocardite, endocardite reumatismal, todos à volta dos 50 anos.

O doente teve febre tifoide aos 17 anos, sarampo aos 18, várias blenorragias e um cancro mole durante a mocidade. Abstémio de bebidas alcoólicas, fumador moderado, regularidade nas horas de refeições. Casado, com dois filhos de 32 e 26 anos, saudáveis. Foi sempre forte, gosando de esplêndida saude.

Desde 1924 que fez numerosas viagens à América do Sul, passando bem nos primeiros anos. Há 4 anos começou a sentir sêde, um pouco de enfarte gástrico com flatulências e marulho prolongado, sem pirosis, azia ou dôres, e pequenos desarranjos intestinais. Desde aí regula a sua alimentação a bordo, reduzindo as bebidas e abstendo-se de conservas, salsicharia e carnes de frigorífico, fazendo regime francamente hidrocarbonado. Há um ano aparece-lhe uma dermatose perineal, testicular e da face interna das coxas até meia altura do joelho, sêca e rugosa, congeminada, escamosa e não pruriginosa, embora assente sôbre base um tanto rubefacta, a que se seguiu depois uma série de pequenas manchas arredondadas, levemente escamosas e sem prurido, atónicas, de tipo quási psoriásico, por diferentes partes do corpo, que persistiram e ainda hoje apresenta, embora tudo mais atenuado.

Logo depois do exame de sangue em Maio, foi tentado por umas ostras, de que comeu apenas uma. No dia seguinte instala-se diarreia acentuada, com dôres abdominais de predomínio à pressão do colon ascendente e cecal, que persistiu, em breve acompanhando-se de anorexia que se acentuou até à impossibilidade de comer alguma coisa que seja de mastigar, por repugnância. Por essa altura, 12 dias após o início da entero-colite é obrigado a dormir longe de sua casa habitual, entre lençóis que achou humedecidos. No dia seguinte apareceu «têso como um pinheiro» expressão que o próprio doente e colega empregou, dizendo-a burlesca mas exacta, com algias generalisadas e movimentos muito reduzidos por dôres em todos os músculos do tronco e membros, endurecidos e um pouco tume-

factos nessa ocasião, apenas tocando levemente as articulações escapulo-humerais.

Uma série de anti-reumatismais apenas conseguiu moderar as dôres, permitindo-lhe mover-se e encontrar posições melhores para o repouso sentado ou deitado, sem debelar por completo as mialgias. Esta afecção intercorrente, sempre apirética e o uso intenso de preparações saliciladas só veio agravar o seu estado anterior, com aparição quási imediata de forte astenia, anemia progressiva e glossite, com ardência lingual, bucal e faríngea, ao mesmo tempo que o emmagrecimento e emaciação se estabeleciam com rapidês.

Exame hematológico n.o 72.569 — às 12 h. de 30-VI-1932:

		Fórmula:	%	mm.³
Hemoglobina (por cento)	61 %	Neutrófilos	65,67	4.246
Hemoglobina (em pêso)	8,54 gr.	Eosinófilos	3,00	193
Valor globular	0,909	Basófilos	0,16	10
Glóbulos rubros por mm.³	3.352.000	Monocitos	6,17	399
Glóbulos brancos por mm.³	6.463	Linfocitos	25,00	1.615
Relação leuco-rubra	1/518		100,00	6.463
Hematoblastes por mm.³	205.500			

Alterações citológicas rubras — Moderada anisocitose, com macrocitose franca limitada. Leve poiquilocitose. Ausência de policromatofilia e de glóbulos rubros nucleados. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos)—3 o/o. Fórmula do diâmetro globular:

micras	5,6	6,4	7,2	8	8,8	9,6	10,4	11,2	12
glóbulos	0,5	2,5	13	50	21	10	1,5	1	0,5

Diâmetro globular médio — 8,260 micras. Microcitos — 3 o/o. Normocitos — 63 o/o. Macrocitos — 34 o/o.

Alterações citológicas brancas — Moderada anisocitose neutrófila (variações entre 11,6 e 16,8 micras), bastantes granulações tóxicas dos neutrófilos. Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder) — I/21 II/35 III/21 IV/19 V/3 VI/1 e 1 o/o de metamielocitos, e 0,3 o/o de mielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (Sabrazés) 251. Imagem nuclear e índice eosinófilo de Sabrazés e Muratet I/0 II/38,9 III/55,5 IV/5,6. Índice — 266,7. Azurofilia linfocitária (45/150 = 1/3,3 = 30 o/o). Monocitos extravagantes (Naegeli) — (1/4,5).

Alterações hemáticas: coagulação normal, retractibilidade exagerada, coena plasmática, tempo de sangria normal. Sôro sangùineo muito levemente colémico. Resistência hemoglobínica de Wörpel — 75 segundos. Colesterol por litro de sangue — 1,600 grs.

Exame sumário da urina da ocasião: Um tanto urobílinica (0,180), sem albumina, vestígios leves de glicose, forte indigúria e moderada roseinúria. Deposição de cristais úricos no dia seguinte.

Exame sumário de fezes — 2-VII-1932. Fezes amarelas, pastosas, um tanto fétidas, de reacção ácida. Exame parasitológico negativo, franca insuficiência hidrocarbonada (amido intracelular, tom eritrodextrínico geral) —

forte excesso de sabões e cristais de ácidos gordos. Prova de fermentação muito positiva com persistência de reacção ácida. Predomínio e excesso de bactérias de GRAM negativo.

Prova de secreção gástrica post-histamínica (4-VII-1932): 1.ª extracção em jejum, 2 extracções $^1/_2$ e uma hora após injecção de 1 miligrama de cloridrato de histamina «ROCHE»:

	Antes	$^1/_2$ hora	1 hora
Volume	7,5 cc.	51 cc.	1,1 cc.
Acidez total	Levemente róseo à fenolftaleína	0,266 o/o	0,241 o/o
Cl H livre	nulo	0,256 o/o	0,234 o/o

Inicia então a medicação anti-anémica perniciosa, com 100 grs. de fígado de vitela cru por dia e 2 colheres de chá de extracto oral gástrico (Mucotrat) às refeições. Abandona toda a medicação salicilada, salvo um pouco de salicilato de metilo em aplicação externa.

Desde então começa a melhorar francamente. Apetite volta e cresce sucessivamente, permitindo-lhe uma alimentação mixta simples. A glossite e ardor lingual desapareceram completamente, a diarreia substituiu-se por uma ou duas dejecções semi-moldadas e acastanhadas, aumento lento do pêso (74 em 11-VII — 75,8 em 26-VII), mialgias atenuando-se pouco a pouco, astenia moderada, com boa disposição geral e psíquica, apto já para a marcha, esforços e trabalho mental.

Esta evolução regressiva até remissão franca fez-se em 3 semanas, acompanhada de remissão anémica que os exames hematológicos denunciam com clareza bem elucidativa:

Exames hematológicos — ao 5.º dia (11-VII-1932) e 20.º dia (26-VII) de medicação anti-anémica:

	N.º 72.645 de 11-VII-1932		N.º 72.773 de 26-VII-1932	
Hemoglobina (por cento)	60 %		70 %	
Hemoglobina (em pêso)	8,4 grs.		9,8 grs.	
Valor globular	0,971		0,761	
Glóbulos rubros por mm.³	3.091.000		4.600.000	
Glóbulos brancos por mm.³	7.240		8.400	
Relação leuco-rubra	1/426		1/547	
Hematoblastes por mm.³	158.200		119.380	
Fórmula:	%	mm.³	%	mm.³
Neutrófilos	66,4	4.807	71,5	6.006
Eosinófilos	4,6	333	5,5	462
Basófilos	—	—	—	—
Monocitos	9,8	710	8,25	693
Linfocitos	19,2	1.390	14,75	1.239
	100,0	7.240	100,0	8.400

Alterações citológicas rubras: 11-VII-1932 — Bastantes glóbulos rubros nucleados (1 o/o = 72 por mm³), todos do tipo mègaloblástico, de protoplasma basófilo e núcleo volumoso e reticulado, no total variando entre

12,4 a 15,6 micras. Reticulocitos (grânulo-filamentosos) — 10,2 o/o. Reticulocitos em 12-VII-1932 — 13,6 o/o. 26-VII-1932 - Ausência de glóbulos rubros nucleados — Reticulocitos — 6,8 o/o. Fórmulas do diâmetro globular:

	micras .	6,4	7,2	8	8,8	9,6	10,4	12
11-VII-1932	glóbulos.	4	13	26	33	20	3	1
26-VII-1932	» .	3	18	45	23	10	1	0

Microcitos — 4 o/o e 3 o/o. Normocitos - 39 o/o e 63 o/o. Macrocitos — 57 o/o e 34 o/o. Diâmetros globulares médios — 8,528 e 8,176 micras respectivamente.

Alterações citológicas brancas. 11-VII-1932 — Anisocitose declarada neutrófila (variações entre 12,4 e 17,6 micras) e mais moderadas granulações tóxicas neutrófilas. Alguns plèocariocitos de PITTALUGA (um de VI com 16 micras, 1 de III com 17,6 micras, 3 de IV com 16,8 micras, etc.). Imagens nucleares neutrófilas (COOKE e PONDER). 11-VII-1932 - I/19,2 (5,5 bastonetes) II/27 III/32 IV/16,5 V/4 VI/1 VII/0,3 e 1,5 o/o de mielo e metamielocitos neutrófilos. 26-VII-1932 — I/36,5 (16,5 bastonetes) II/37 III/18,5 IV/6,5 V/1 VI/0,5 e 1 o/o de mielo e metamielocitos neutrófilos. Índices nucleares neutrófilos (SABRAZÉS) — 263,3 e 200 respectivamente. Imagens e índices nucleares eosinófilos de SABRAZÉS e MURATET: 11-VII-1932 — I/0 II/27 III/61 IV/12 e 1 o/o de metamielocitos eosinófilos — 285. 26-VII-1932 — I/9 II/50 III/36 IV/5 — 237. Azurofilia linfocitária: 1.º (16/96 = 1/6 = 16,6 o/o) — 2.º (22/60 = 1/3,7 = 27,3 o/o) Monocitos extravagantes (NAEGELI) — 1.º (9/25) — 2.º (10/33).

Exames sumários das urinas da ocasião: 11-VII-1932 — um tanto urobilínica (0,180), sem albumina nem glucose, com forte indigúria e pequena melanoidúria. Deposição de cristais úricos no dia seguinte. 26-VII-1932 — Leve urobilinúria (0,140) — Densidade a 15 — 1,0162, sem albumina nem glucose, indigúria moderada, forte deposição de cristais úricos no dia imediato. (Tem havido forte poliúria, sobretudo com nictúria, mais de 1 litro por noite há umas semanas).

Depois disto, teve uma intercorrência pleurítica sêca, com atritos pleurais à auscultação do seio costo-diafragmático direito e tosse sêca, moderada elevação térmica até 37°,6, forte pleurodinia. Tudo isto durou apenas alguns dias, astenisando-o um pouco, mas sem alteração apreciável do estado geral e hemático.

Exame hemocitológico — 10-VIII-1932. Hemoglobina 72 o/o (em pêso 10,08 grs.), valor globular 0,775, glóbulos rubros por mm3 — 4.644.000 — glóbulos brancos por mm3 — 8.940. Relação leuco rubra — 1/519 — Hematoblastes por mm3 — 205.600. Ureia por litro de sangue = 0,421. Leve coagulação plasmática. Sôro de aspecto normal, não colémico. Retractibilidade um pouco exagerada.

Em meados de Agôsto de 1932, sem esperar remissão mais nítida ou total, retirou-se para a aldeia (Trancôso), nunca mais o tendo visto, abando-

nando por completo a medicação anti-anémica, levando como mau prenúncio, apenas uma hipertensão crescente, de 26/10—I. O. 7,5—(PACHON H. E.) em 10-VIII-1932.

Em Trancôso as melhores acentuam-se e semanas depois sente-se inteiramente bem, parecendo-lhe que regressára à sua antiga e esplêndida saude, tal como se refere numa carta, apenas conservando leve dificuldade na mobilidade do hombro direito.

Animado por êstes resultados, abandona todas as precauções e especialmente come durante alguns dias murcelas de sangue. Não foi preciso mais nada: nos dias seguintes reestabelece-se a diarreia com os mesmos caracteres dolorosos e flatulentos cólicos, anorexia, estado miálgico acentuado e generalisado, astenia e anemia crescentes, emfim, a repetição exacta dos fenómenos mórbidos observados em Junho no Porto. Deixa acentuar-se o seu estado e só em Outubro, quando vê que a sintomatologia não retrocede é que resolve consultar, indo a Coímbra, onde foi visto pelos Profs. Drs. MORAIS SARMENTO e VAZ SERRA. O exame hematológico lá realizado revelou em 27-X-1932:

Hemoglobina (por cento)	75 o/o	Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	10,5 grs.	Neutrófilos	77,5	5.890
Valor globular	1,256	Eosinófilos	2,1	100
Glóbulos rubros por mm.³	2.984.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos por mm.³	7.600	Monocitos	5,7	433
Relação leuco-rubra	1/392	Linfocitos	14,7	1.177
			100,0	7.600

Alterações rubras: Anisocitose, poiquilocitose e hipocromia dos eritrocitos (hipocromia? medição do diâmetro?).

Exame do suco gástrico (prova de REHFÜSS?) — em 27-X-1932 (Prof. Dr. VAZ SERRA):

	HCl livre	Ac. fermentação	H Cl combinado	Acidês total
Amostra n.º 1	—	—	0,365 o/o	0,365 o/o
Amostra n.º 2	1,168 o/o	0,073 o/o	0,365 o/o	1,606 o/o

Ambas as amostras continham sangue

Fez 6 injecções de extracto hepático (Campolon), continuando depois com extracto hepático oral (Hepatrat.). As mialgias atenuaram-se em 24 horas após o extracto injectável. Mas em vez de se demorar, esperando a remissão, como resultado de terapêutica seguida, regressa a Trancôso, abandonando-se de novo à «natura medicatrix». As medicações feitas em Coimbra só lá manifestam a sua acção, melhorando sensivelmente, até que em Dezembro recomeça a peoria com todo o cortejo sintomático já conhecido, voltando de novo a Coimbra no inicio de 1933, onde morre um pouco inesperadamente, no Hospital da Universidade, duma crise edematosa aguda do pulmão, por insuficiência ventricular esquerda durante uma intercorrência pulmonar inflamatória.

Observação XIX — 1932

D. A. F., 60 anos, casado, proprietário, nascido e residente em Guimarães. (Clinica dos Drs. Pinto Leite e Gilberto Pereira).

Observação em 27-XII-1932:

O doente aparece num estado geral extremamente decadente, com palidês muito acentuada dos tegumentos, de tom amarelo franco, subictérico e levemente terroso, forte descoloração das mucosas, côr ictérica conjuntival.

Astenia extrema, com impossibilidade para o menor esfôrço, precisando de ser amparado para andar, estado vertiginôso continuo com frequêntes lipotímias, obnubilações e zumbidos, náuseas e vómitos. Astenia psíquica com decadência mental, não podendo sequer falar, as frases sendo incoerentes, arrastadas, entrecortadas de constantes paragens por taquipneia dispneica. Sonolência.

Emmagrecimento lento mas progressivo (pêso à data, 76 quilos; 83,5 há mêses, pêso habitual em saúde acima de 90). Ausência de emaciação — os tegumentos estão tomados de opilação geral acentuada, com edema nítido dos membros inferiores, pequenos edemas das mãos, face e pálpebras.

Acidentes térmicos irregulares, não excedendo 38°,5, habitualmente apirexia ou alguns décimos de temperatura. Últimamente leves arrepios e sudações profusas.

Anorexia quási absoluta, não se alimentando senão forçado e quási exclusivamente de liquidos (leite e caldos). Língua um tanto saburrosa na parte posterior, pálida, despapilada e lisa em toda a parte anterior, sem nitida ardência lingual, edemaciada e com impressões dentárias sôbre os bordos. Dentes em mau estado, gastos e piorreicos, com atrofia gengival. Gengivas um pouco tumefactas, sangrando ligeiramente. Enfarte gástrico mesmo com os líquidos, náuseas e flatulências numerosas, vómitos relativamente freqüêntes, alimentares (a viagem de Guimarães ao Porto em automóvel exacerbou o estado gástrico, vomitando o leite que bebeu durante o dia). Fígado um tanto aumentado de volume, descendo abaixo do rebordo costal, apenas doloroso à palpação, ventre desenvolvido e timpanisado, parecendo revelar pequena ascite, dificil de apreciar pela espessura da parede, ainda um pouco edemaciada; sem apreciável sintomatologia gastro-entérica — gargolejos cólicos, dôr leve à palpação epigástrica, maior na zona cística. Actualmente pequena obstipação com dejecções moles, habitualmente diarreia leve de fezes pastosas ou semi-líquidas.

Forte dispneia, não cedendo em qualquer posição nem com o repouso, estertorosa e dificil, com pequena rala traqueal. Pequena tosse com expectoração mucosa. Congestão e edema das bases pulmonares. Taquicardia (> 100) e sopros cardíacos anémicos, suaves, mal localisáveis, ruidos cardíacos ensurdecidos.

Antecedentes quási nulos, tendo sido sempre nutrido e saudável, com

abusos alimentares e vínicos. Bronquite e colite cronicas. Passado luético tratado.

História da doença imprecisa, em que domina a astenia e anorexia progressivas desde há 1 ano (inverno passado), com aborrecimento pelas refeições em especial cárneas, emmagrecimento lento e anemia amarelada, subictérica, com pequenos fenómenos diarreicos. Em 4-VI-1932 exame de urinas, altura em que o estado geral estava muito depauperado, côr ictérica e terrosa cutânea, já então com agravamento da sintomatologia digestiva — temperatura leve irregular, náuseas e alguns vómitos, desarranjos intestinais e anorexia notável — e aparecimento de fígado levemente aumentado com urobilinúria, o que fez lembrar ao clínico assistente a possibilidade de hepatite bronzeada. Desde então a decadência foi ràpida, com agravamento contínuo do estado geral e anémico, caindo em breve na caquexia, sem emaciação, referida na observação.

Exame de urinas — n.º 73.347 — Em 4-XI-1932:

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações urológicas o/o	
Volume de 24 horas.	—	600	32	Ac. Úrico/ureia	=4,6
Resíduo orgânico. .	39,050	23,430	42		
» mineral . .	6,650	3,990	13	Ureia/R. orgânico	=57,5
» total . . .	45,700	27,420	32		
Acidês	2,040	1,224	56	R. mineral/R. total	= 14,5
Ureia	22,354	13,412	35		
Acido úrico . . .	1,042	0,625	56	Fosfatos/ureia	= 8,7
Fosfatos.	1,950	1,170	38		
Enxôfre mineral . .	1,611	0,966	—	Enx. ácido/ureia	=8,1
» fenólico . .	0,223	0,134	49		
» neutro . .	0,700	0,420	54	Fosfatos/Enx. áci.	= 101,0
Cloretos.	0,877	0,526	3		
Urobilina	0,250	0,150	80	Enx. fenólico/E. ácido	=12,1
Enxôfre total . . .	2,534	1,520	—		
» ácido. . .	1,834	1,100	32	Enx. neutro/E. tot.	=27,6

Urina avermelhada, urobilínica, barrenta (uratos róseos), densidade a 15º — 1,0181. Ausência de glucose, albumina, pigmentos ou ácidos biliares. Fortíssima indigúria, pequena roseinúria, franca melanoidúria. Exame microscópico do sedimento abundante: Numerosas granulações uráticas róseas pulverulentas, alguns finos cristais oxálicos, raras células das vias urinárias, uma ou outra célula renal levemente urobilínica ou discrómica.

Exame hematológico — n.º 73.668 de 27-XII-1932:

		Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (por cento)	26 o/o	Neutrófilos .	79,0	2.955
Hemoglobina (em pêso)	3,9 grs.	Eosinófilos .	—	—
Valor globular	1,815	Basófilos . .	—	—
Glóbulos rubros	716.000	Monocitos .	1,5	56
Glóbulos brancos	3.740	Linfocitos. .	19,5	729
Relação leuco-rubra	1/191		100,0	3.740
Hematoblastes	37.500			

Alterações citológicas rubras: Notável anisocitose com macrocitose predominante. Forte poiquilocitose, leve metacromasia e policromatofilia. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 0,4 o/o. Fórmula do diâmetro globular:

micr.	2,8	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	14
glób.	1	1	3	5	11	23	25	16	9	2	2	1	1

Diâmetro glóbular médio — 8,992 micras. Microcitos — 5 o/o. Normocitos — 39 o/o. Macrocitos — 56 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder): 1/3 bastonetes II/23 III/42 IV/21 V/8 VI/2 VIII/1 com 1,5 o/o de mieloblastos, mielocitos e metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo — 319. Forte anisocitose e poiquilocitose branca, numerosos neutrófilos com granulações tóxicas. Alguns plèocariocitos de Pittaluga (um de tipo V, outro de tipo VIII, com 16,4 micras). Azurofilia linfocitária (4/40 = 1/10 = 10 o/o) e monocitária (1/3). Monocitos extravagantes (Naegeli) (1/3).

Alterações hemáticas: — Franca hiperbilirubinemia do sôro sangùineo. Boa coagulabilidade, forte sedimentação globular (coagulação plasmática acentuada), retractibilidade exagerada. Tempo de sangria sub-normal. Índice antitripsico de Gross-Füld e Meyer — 60. Cloretos por litro de sangue 6,198 grs.

Exame sumário da urina da ocasião — Urobilinúria, forte indigúria e roseinúria. leve albuminúria com piúria franca e colibacilúria manifesta, ausência de cilindros ou celulúria renal.

Exame sumário de fezes — 73.669 em 28-XII-1932: Fezes moles, difluentes, amarelas, com raras estrias sangùineas, de reacção fortemente ácida. Ausência de parasitas ou seus ovos. Prova de fermentações positiva com persistência de reacção fortemente ácida. Nítida insuficiência digestiva gorda — numerosos sabões e bastantes cristais de ácidos gordos.

O doente não chegou a iniciar a terapêutica anti-perniciosa.

Regressando no mesmo dia a Guimarães, o seu estado agravou-se intensamente, falecendo alguns dias depois.

Observação XX — 1933

L. F. C., 58 anos, casada, doméstica, de Grijó — Gaia.
(Observação pessoal com a coadjuvação do Dr. Sebastião Tavares).

Em 25-I-1933, receberam-se umas lâminas com esfregaço sangùineo para exame citológico:

Fórmula:	o/o
Neutrófilos	41,6
Eosinófilos	4,4
Basófilos	—
Monocitos	5,2
Linfocitos	48,8

Anisocitose franca, com aparente macrocitose (dificil de confirmar porque os esfregaços vinham espessos). Poiquilocitose. Alguns glóbulos policromatófilos. Glóbulos rubros nucleados (1,6 o/o) do tipo macronormoblástico e mègaloblástico (entre 10 e 14 micras) metacromatófilos, policromatófilos e basófilos, de núcleo espesso ou reticulado. Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder) — I/28 (12 bastonetes) II/32 III/20 IV/13 V/7, sem mielemia. Índice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 239. Imagem e índice nuclear eosinófilo (Sabrazés e Muratet): I/18,1 II/27,4 III/54,5 Índice — 237,4. Hipoazurofilia linfocitária (4/122=1/30,5=3,2 o/o) e monocitária (1/13). Aparente leucopenia.

Em face destes resultados que lembravam os da Anemia Perniciosa, pediu-se o exame citológico completo, sem o qual a diagnóse seria imperfeita. Como a doente não pudesse saír do leito, a colheita foi feita em sua casa.

Observação em 2-II-1933:

Palidês acentuada dos tegumentos, de côr levemente amarelada, com conservação de pequeno tom roseo malar. Descoloração notável das mucosas, conjuntivas de tom sub-ictérico moderado. Emaciação nítida, e emmagrecimento acentuado (aparenta menos de 50 quilos—a doente calcula 46 quilos pelos seus pêsos anteriores — em saúde pesava habitualmente á volta de 66), leve opilação, sem edema franco, das extermidades superiores e pálpebras. Pequeno edema dos tornoselos.

Apirexia habitual, de longe em longe alguns décimos acima de 37.o, irregulares.

Astenia notável, com inaptência para o trabalho, obrigada a permanecer no leito dêsde há 4-5 mêses, por extrema fraqueza, nomeadamente nos membros inferiores que se lhe dobravam, impossibilitando a marcha, com dôres nos joelhos e pernas se tentasse reagir ou esforçar-se. Os membros superiores, pode movê-los à vontade, sem grande fadiga, ou apênas fatigabilidade relativa, permitindo-lhe exercer-se em pequenos trabalhos manuais femininos. Dôres à pressão nos musculos dos membros inferiores, aparentemente de tonicidade diminuída.

Forte anorexia, com aborrecimento pelos alimentos, nôjo em especial manifesto para os sólidos e destes as carnes e gorduras principalmente. Quàsi ausência total de dentes — 1 apênas na maxilia superior, bem conservado, e com a gengiva que o rodeia em bom estado — 6 na maxila inferior (3 esquerdos — canino e 2 molares, e 3 direitos — 2.o incisivo, canino e 1.o premolar), êstes em muito mau estado, descarnados, alguns quási totalmente, móveis no seu reduzido alvéolo, com piorreia nítida aglomerada na base dos dentes, e gengivas tumefactas, atróficas, vermelhas. Porte de dentaduras em placas inferiores e superiores, bem toleradas e sem dar lugar a irritação das partes cobertas. Nítida glossite hunteriana, constituida por áreas de vermelhidão exulcerada da mucosa lingual, de superfície lisa e despapilada, esparsas pelo dorso da língua, nomeadamente na ponta e bordos, com pro-

cesso de papilite nos intervalos das zonas inflamatórias. Nos bordos e ponta ainda, zonas de despapilação total, com atrofia lisa e polida da mucosa. Leves áreas inflamatórias na face bucal das bochechas e véu do paladar. Todas estas lesões inflamatórias são acompanhadas de ardor lingual contínuo, exacerbado com as refeições e leve dificuldade á deglutição. Ardência leve faringo-esofágica e gástrica. Bôca sêca, mau gôsto e mau hálito.

Pequeno enfarte digestivo, acompanhado de náuseas, sem vómitos ou quando muito raros vómitos mucosos ou alimentares, flatulência freqüênte, sem dôres ou outra sintomatologia gàstrica.

Exame abdominal revela um ventre levemente timpanisado e desenvolvido, sem exagero de adiposidade ou resistência tónica muscular, antes mole e depressível. Nota-se aqui bem o tom alimonado da palidez amaréla. Pequena sintomatologia abdominal — apenas ténues dôres à pressão no ponto cístico e zona epigástrica, gargolego do ceco e ascendente, corda cólica à esquerda, fígado e baço normais à percussão. Diarreia habitual de fezes líquidas ou pastosas (2-5 dejecções nas 24 horas), heterogéneas, de cheiro acre, muitas vezes acompanhadas de mucosidades, raras membranas e ligeiras estrias sanguinolentas, sem dôres, apenas exagerados borborismos intestinais.

Ausência de sintomatologia pulmonar, apenas sintomas de pequeno enfisema pulmonar consecutivo a bronquite antiga, e leves sarridos de congestão das bases, parte posterior (hipostase). O aparelho cardio-circulatório revela dispneia polipneica moderada (presença no leito, com limitação nos esforços), taquicardia leve (90) exagerada com os movimentos, sôpro mesosistólico suave, não se modificando com as posições, de intensidade máxima acima e para dentro do foco mitral, sem nítida propagação axilar. Aparente alargamento da base aórtica à percussão, 2.º ruído forte e martelado. Tensões normais ao VAQUEZ-LAUBRY (12/7). Ausência total de dôres ou sintomatologia hemorrágica.

Ausência de sintomatologia genital, apenas ténue leucorreia banal. Em menopausa há muitos anos, não acidentada.

Cabelos sêcos e lisos, grisalhos. Ausência quási total de pestanas (arrancamento precoce em virtude de se inflectirem para dentro provocando conjuntivites — e em consequência, blefarite atrófica, com diminuição da fenda papebral).

Antecedentes limitados. Foi sempre relativamente saùdavel, sem afecções de importância, apenas bronquite crónica, blefarite, queda precoce, espontânea e rápida dos dentes, à volta dos 35 anos, por piorreia alveolo-dentária, seguida de atrofia gengival. Dispepsia hipostènica desde nova.

História da doença indefinida, pois que a doente não a sabe localizar. Pequenos desarranjos intestinais, anorexia com certo desgôsto pelas refeições, crises glossíticas, leve emmagrecimento com astenia crescente, fôram os sintomas únicos que a encomodaram dêsde o fim de 1931. Dêsde o verão de 1932 que começou a sentir fraquejar as pernas, joelhos a dobra-

rem-se e dôres musculares, obrigando-a a estar sentada ou mecher-se com certa dificuldade. Entre Setembro e Outubro de 1932 é forçada a acamar pela impossibilidade da marcha, e dêsde então o progresso de afecção tem sido rápida, com exacerbação contínua dos dados semiológicas primordiais da observação.

Mais refere que já há muitos anos se sentia enfraquecida, comendo mal e irregularmente, sem apetite franco, isentando-se sobretudo de carnes que sempre lhe desagradaram, apenas comendo um pouco de peixe e êste mesmo raras vezes. Alimentava-se em especial de hidrocarbonados e hortaliças cosidas, raras frutas.

Exame hematológico — N.º 73.888 — às 9 horas de 2-II-1933:

			o/o	mm.³
Hemoglobina (por cento)	34 o/o	Fórmula:		
Hemoglobina (em pêso)	5,1 grs.	Neutrófilos	45,0	1.539
Valor globular	1,356	Eosinófilos	4,0	137
Glóbulos rubros por mm.³	1.256.000	Basófilos	—	—
Glóbulos brancos por mm.³	3.420	Monocitos	3,0	102
Relação glob. br./rubros	1/367	Linfocitos	48,0	1.642
Hematoblastes por mm.³	85.000		100,0	3.420

Alterações citológicas rubras: Forte anisocitose com predomínio macrocitário nítido. Poiquilocitose, raros metacromocitos. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos)—4,6 o/o. Glóbulos rubros nucleados (3 o/o=103 por mm.³) do tipo mègaloblástico, macronormoblástico e normoblástico, variando entre 6,4 e 12 micras, de protoplasma policromatófilo, meta ou normocromatófilo, com ou sem granulações basófilas, núcleo picnótico ou jovem. Alguns glóbulos com granulações basófilas, 1 glóbulo com vários corpos de JOLLY. Fórmula do diâmetro globular:

micras	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	14
glóbulos	2	3	6	6	16	17	26	12	7	2	2	1

Diâmetro globular médio — 8,624 micras. Microcitos — 11 o/o. Normocitos — 39 o/o. Macrocitos — 50 o/o.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose e poiquilocitose neutrófilas, alguns com granulações tóxicas. Alguns plèocariocitos (PITTALUGA). Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER): I/21,4 (7,1 bastonetes) II/17,9 III/28,6 IV/25 V/7,1 e 4 o/o de mielo e metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear de SABRAZÈS, neutrófilo — 278,5. Azurofilia linfocitária (2/48=1/24=4,1 o/o).

Alterações hemáticas. Coagulabilidade normal, com franca coagulação plasmática (coena), retractibilidade exagerada, com sôro sangùineo francamente colémico, Tempo de sangria normal.

Exame sumário da urina da ocasião — Levemente urobilínica (0,150) e turva (barrenta por franca uratúria), sem albumina nem glucose, com forte indigúria, sem roseinúria apreciável. Cristais úricos sedimentados no dia seguinte.

Exame sumário das fezes — Pastosas e heterogéneas, amarelo-claras, com a superfície exposta mais escura, não fétidas, mas de cheiro acre, reacção

ácida. Ausência de parasitas ou seus ovos. Provas digestivas negativas, salvo a de gorduras (excesso de sabões e ácidos gordos). Prova de fermentações positiva.

A doente, já com o diagnóstico seguro de Anemia Perniciosa, iniciou imediatamente (5-II-1933) a terapêutica anti-perniciosa activa. Desde logo manifestou relutância em comer fígado cru, ou mesmo bifes de fígado, em polpa, mal passados. Por conseqüência permitiu-se uma dose qualquer de fígado, a máxima suportável (que nunca excedeu 100 gramas por dia e esta mesmo irregular — deglutição de pequenos bocados envolvidos em hostia) e iniciou injecções de extracto hepático (1 ampola correspondente a 500 grs. de fígado *per os* (Campolon) e cêrca de 15 grs. de extracto gástrico oral activo (Mucotrat) acompanhado de 2 colheres de chá de soluto decinormal de ácido clorídrico, antes das refeições. Persistência de repouso no leito, alimentação mixta à vontade, introduzindo frutas e azotados.

Ao fim de 15 injecções de extracto hepático, abandonou esta medicação, continuando com o extracto gástrico na dose de cêrca de 30 grs. diários, sempre acompanhado de ácido clorídrico.

A remissão foi rápida. Quatro semanas depois a doente levantava-se do leito, embora com persistência das dores musculares e dificuldade na marcha, mas já mais nutrida e com regular apetite, diarreia moderada.

A's 6 semanas, saiu de casa pela 1.ª vez, para vir repetir o exame hematológico. Foi nessa altura que lhe fiz o exame do sistema nervoso (19-III-1933):

Reflectividade normal, salvo reflexos patelares diminuidos e lentos, aquilianos normais. Ausência de alterações da sensibilidade cutânea ou óssea. Dôres nitidas à pressão dos músculos das coxas e pernas, sem dôres à palpação óssea ou articular, salvo pequenas nas articulações do joelho. Leves dôres à palpação dos músculos do braço, nada no antebraço. Babinski ausente — leve flexão inconstante. Diminuição da fôrça de flexão e extensão dos segmentos do membro inferior direito e esquerdo. Ausência de sintomas pupilares, atáxicos, Romberg, trémulos etc. Dificuldade na marcha, parecendo à doente que tem as pernas pesadas, entorpecidas, além de dôres que a forçam a parar, cedendo ao repouso, sem exacerbação nocturna, e localisadas mais à volta das interlinhas articulares. Não pode suster-se com os joelhos dobrados (foi êste mesmo o primeiro sinal de paresia que sentiu, quando jardinava um pouco, durante o verão passado). Parestesias, disestesias e criestesias das extremidades inferiores, leve adormecimento dos dedos das mãos. Edemas dos membros inferiores (pernas e maléolos, pés) agora mais nítidos, desde que saiu do leito, cedendo ao repouso.

De resto a outra sintomatologia apontada na 1.ª observação, é já muito reduzida. Ausência de glossite, a língua está agora limpa de zonas inflamatórias, coberta de leve enduto saburroso, perfeitamente papilada, salvo à frente (ponta) onde há ainda despapilação e pequeno eritema. Desaparição de ardência lingual, como das vias digestivas superiores, estado

dentário igual. Bom apetite — come agora como há muitos anos não o fazia, sem enjôos nem vómitos, sem enfarte, apenas leve flatulência. A apagada sintomatologia abdominal apontada, persiste. Fezes moles (1 dejecção por dia, de longe em longe dias de pequena diarreia). Faces já rosadas e sem sinais de emaciação, aumento contínuo de pêso (à data 52,5). Sopros cardíacos desaparecidos, leve taquicardia (80) e taquipneia, aumentando com os movimentos.

Aparte a medicação anti-anémica estabelecida, foi indicada a massagem manual dos músculos das coxas e pernas, exercício e movimentação, pequenas doses de estricnina *per os*, com arrenal e protoxalato de ferro.

Eis os exames hematológicos realisados ao 8o, 42o e 115o dia de tratamento anti-pernicioso:

	N.o 73.972 13-II-1933		N.o 74.224 19-III-1933		N.o 74.801 31-V-1933	
Hemoglobina (por cento)	38,5 o/o		63 o/o		88 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	5,39 grs.		8,82 grs.		12,32 grs.	
Valor globular	1,293		0,866		0,937	
Glóbulos rubros por mm.3	1.488.000		3.636.000		4.596.000	
Glóbulos brancos por mm.3	3.020		6.880		8.200	
Relação gl. br./rubros	1/492		1/528		1/560	
Hematoblastes por mm.3	79.000		165.000		127.000	
Fórmula:	o/o	mm.3	o/o	mm.3	o/o	mm.3
Neutrófilos	42,25	1.276	57,75	3.973	48,6	3.985
Eosinófilos	2,50	76	7,0	482	6,6	541
Basófilos	0,25	7	—	—	—	—
Monocitos	4,0	121	2,5	172	7,4	607
Linfocitos	51,0	1.540	32,75	2.253	37,4	3.067
	100,00	3.020	100,0	6.880	100,0	8.200

Alterações citológicas rubras: — 1.o exame — Forte anisocitose macrocítica. Poiquilocitose, alguns policromatocitos. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 12,8 o/o — 2.o exame — Anisocitose macrocitária moderada, leve poiquilocitose, 2 mègaloblastos do tipo hemocitoblástico linfóide de 16,4 micras, núcleo finamente reticulado com 2 nucléolos, 1 núcleo livre picnótico de normoblasto. — 3.o exame — Leve anisocitose com pequena macrocitose. Ausência de glóbulos rubros nucleados. 2 glóbulos com corpos de HOWELL-JOLLY. Fórmula do diâmetro globular:

micras	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8
glóbulos	0,5	2,5	12	28	34	17,5	4,5	1

Diâmetro globular médio — 8,074 micras. Microcitos — 3 o/o. Normocitos — 74 o/o. Macrocitos — 23 o/o.

Alterações citológicas brancas: — 1.o exame — Anisocitose e poiquilocitose brancas, bastantes neutrófilos com granulações tóxicas. Alguns plèocariocitos (macropolicitos) — (1 tipo VIII de 20,8 micras, 1 tipo II de 24 × 17,6 micras). Raras células de TÜRK. Dois linfocitos em divisão directa.

Imagens nucleares neutrófilas de Cooke e Ponder: — 13-II-1933 — I/34,2 (9 bastonetes) II/34,3 III/20 IV/6,1 V/3,8 VI/0,8 VII/0,8 e 2 o/o de mielocitos neutrófilos, 1,6 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice — 217,1 — 19-III-1933 — I/48 (19,5 bastonetes) II/35,3 III/10,4 IV/4,9 V/1,4 e 5 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice — 178,4. — 31-V-1933 — I/44 (8 bastonetes) II/32,5 III/18,5 IV/3,5 V/0,5 VI/1 e 1 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice — 187. — Imagens nucleares e índices eosinófilos (Sabrazés e Muratet): — 19-III-1933 — I/28,6 II/64,3 III/7,1. Índice — 178,5. — 31-V-1933 — I/28 II/72, e 3 o/o metamielocitos eosinófilos. Índice — 172. — Monocitos extravagantes (Naegeli) — 0 — 1/5 e 1/18 (nos 3 exames, respectivamente): Azurofilia linfocitária — 1.o (23/204 = 1/8,9 = 11,2 o/o) — 2.o (20/131 = 1/6,6 = 15,2 o/o) — 3.o (108/187 = 1/1,8 = 57,7 o/o). Azurofilia monocitária — 1.o (1/8) — 2.o (1/10) — 3.o (5/6).

Exames sumários das urinas da ocasião: — 13-II-1933 — Pálida e abundante, depositando uratos após arrefecimento e no dia seguinte bastantes cristais úricos. Sem albumina nem glucoce, leve indigúria. (Tem tido poliuria) — 19-III-1933 — Urina sem elementos anormais, côr normal — 31-V-1933 — Urina um tanto urobilínica (0,160), sem albumina nem glucoce, indigúria franca com moderada roseinúria. O exame do sedimento revela muito raros cilindros hialinos.

À data do último exame hematológico (31-V-1933) a doente aparece astenisada por uma infecção gripal febril e de predomínio amigdalo-faríngea (eritematosa e pultácea), conservando ainda raros pontos purulentos sôbre a amígdala, infecção que se iniciou há uma semana, com temperatura elevada durante dois dias (até 39,5), baixando depois ràpidamente até ao normal.

O estado geral que até ai melhorara sempre, com desaparição das dôres na marcha e apenas conservando leve dificuldade nos movimentos dos membros inferiores, peorou, voltando a anorexia e diarreia fétida moderadas, sintomas paréticos aumentados, leve ardência lingual, cansaço e palpitações, raras extra-sístoles e taquisistolia (100). Tensões 16/11 I. O. = 2 (ao Pachon — H. E.), ruído mitral apagado.

Foi-lhe indicada uma terapêutica mais activa nesta altura, com extracto hepático injectável e tonicardíacos, continuando com o extracto gástrico (15 grs. por dia), alimentação variada, insistindo no fígado de vitela cru, para o qual mantêm igual repugnância.

Obedeceu de início, até que sentindo-se melhor, interrompeu aos poucos a medicação anti-anémica.

Aparece de novo em 12-IX-1933, peorada do estado anémico (exame hematológico) e digestivo (crises glossíticas várias, anorexia, tendência diarreica), mas paraparesia num estado estacionário, não agravada. Emmagrecimento leve (55,5 quilos, tendo já chegado a pesar 61 em Junho).

Foi medicada com 500 gramas de fígado cru, por semana, uma injecção de extracto hepático (Campolon) todos os 2 dias, 15 grs. diários de

extracto gástrico com acido clorídrico, e 12 ampolas ferro-arsenicais alternadas com a hepatoterapia injectável.

O ressurgimento foi rápido. Em 24-XI-1933 (exame hematológico), a-pesar-de ter abandonado há 3 semanas toda a medicação, o pêso é de 70 quilos (aumento de 14,5 em 2 meses e meio, 24 quilos desde o início da observação) e toda a sintomatologia da Anemia Perniciosa desapareceu clìnicamente. Bom apetite, leve obstipação, tez corada. Da paraparesia nada resta, movendo-se à vontade, podendo já manter-se abaixada bastante tempo sem fatigabilidade (volta a ocupar-se das flôres do seu jardim, hábito predilecto que perdera).

Apenas conserva os maus dentes piorreicos, com gengivas tumefactas da maxila inferior, zonas avermelhadas da face inferior da língua e ponta despapilada e vermelha, mas sem ardor lingual, apenas ténue ardor esofago-gástrico nestes últimos dias. Aparte isto há uma hipertensão de 20/9 — I. O. — 5 (H. D. — PACHON), com ruídos cardíacos apagados, mas sem subjectividade cardíaca.

Aconselhada a tomar com regularidade 500 gramas semanais de fígado e 10 gramas de extracto gástrico com ácido clorídrico, a doente, sentindo-se bem, irregularisa a medicação, sem poder atingir uma remissão completa, fazendo períodos alternados de tratamento ou abandono, conservando todavia com regularidade o ácido clorídrico porque a sua interrupção lhe provoca imediatamente ardor lingual com glossite e tendência obstipante.

Mantem-se num estado de franca remissão da última vez em que vi a doente (23-III-1934 - exame hematologico), com apetite regular e dejecções moldadas diárias, pêso conservado (70), trabalhando com facilidade nos serviços domesticos, sem que tenha sentido mais algum sinal de paresia dos membros inferiores.

Persiste todavia, dum lado a má bôca pelo estado dentário, recusando-se a doente a arrancar essas «velhas recordações», e por outro a hipertensão, que aumentou — 21/9 — I. O. — 5. Média 12 (H. D. — PACHON), já com subjectividade cardíaca — palpitações, algumas dôres precordiais e retro-esternais, e pequena dispneia, poliúria pálida, nocturna e matutina.

Para fugir ao excesso de alimentação azotada, a-pezar-de azotemia normal (0,382 por litro), a doente foi medicada com 1 injecção semanal de extracto hepático, persistindo na dose diária de 10 grs. de extracto gástrico com ácido clorídrico. Além disso terapêutica habitual da hipertensão.

Eis os 3 exames hematológicos realisados nestas datas acima indicadas: (em 12-IX, 24-XI-1933 e 23-III-1934):

Alterações citológicas rubras: Ausência de glóbulos rubros nucleados nos 3 exames. Anisocitose moderada com macrocitose, mais acentuada no 1.o exame e com leve poiquilocitose. Reticulocitos no último exame - 0,4o/o.

Alterações citológicas brancas: Imagens nucleares neutrófilas (COOKE PONDER): — 12-IX-1933 — I/32 (14 bastonetes) II/32,5 III/23 IV/10 V/2 VI/0,5 e 2 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 219. — 24-XI-1933 — I/26 (7 bastonetes) II/34,5 III/25,5 IV/12 V/2, sem mielemia — 229,5. — 23-III-1934 — I/39 (5 bastonetes) II/40 III/14 IV/5 V/1 VI/1 e 1,6 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice — 192. Imagens e índices nucleares eosinófilos de SABRAZÉS e MURATET: — 12-IX-1933 — I/29,8 II/64,8 III/5,4 — 175,6. — 24-XI-1933 — I/22,8 II/77,2 — 177,2. — 23-III-1934 — I/32,4 II/64,9 III/2,7 e 8 o/o de metamielocitos eosinófilos 170,3. Monocitos extravagantes (NAEGELI) — 0 — 0 — 1/6 respectivamente nos 3 exames. Azurofilia linfocitária — 1.º (30/140 = 1/4,7 = 21,4 o/o) — 2.º (26/143 = 1/5,5 = 18,2 o/o) — 3.º (30/130 = 1/4,3 = 23,1 o/o) Azurofilia monocitária — 1.º (5/11) — 2.º (3/7) — 3.º (5/6).

Alterações hemáticas. Sôro sangüíneo pálido, sem colemia. coagulabilidade normal com coena moderada (1/3 da altura). Retractibilidade normal. Ureia por litro de sangue — 0,382 grs. (24-XI-1933).

	N.o 75.637 12-IX-1933		N.o 76.162 24-XI-1933		N.o 77.051 23 III-1934	
Hemoglobina (por cento)	77 o/o		86 o/o		90 o/o	
Hemoglobina (em pêso)	10,78 grs.		12,04 grs.		12,6 grs.	
Valor globular	1,243		0,994		0,984	
Glóbulos rubros por mm³	3.098.000		4.322.000		4.570.000	
Glóbulos brancos por mm³	8.340		6.540		8.360	
Rel.ª glób. brancos/rubros.	1/371		1/660		1/546	
Hematoblastes por mm³.	66.000		123.000		139.000	
Fórmula:	o/o	mm³	o/o	mm³	o/o	mm³
Neutrófilos	52,5	4.399	55,0	3.597	64,6	5.400
Eosinófilos	9,25	771	5,5	360	7,4	618
Basófilos	0,50	42	0,25	16	0,8	67
Monocitos	2,75	229	3,5	229	1,2	100
Linfocitos	35,00	2.919	35,75	2.338	26,0	2.175
	100,00	8.360	100,00	6.540	100,00	8.360

Exames sumários das urinas da ocasião: 12-IX-1933 — Urina de côr normal, não urobilínica, D a 15 — 1,0157, sem albumina nem glucose, indigúria acentuada. 24-XI-1933 — Urina pálida, hipourobilínica (0,060), D a 15 — 1,0053, sem elementos anormais. 23-III-1934 — Urina levemente pálida, D a 15 — 1,0077, sem elementos anormais salvo leve indigúria, hipourobilínica (0,060).

A doente não voltou a aparecer, sabendo contudo que continua bem (1935).

Observação XXI — 1933

A. C. T., 67 anos, viuvo, tenente-coronel reformado (quadro de África) nascido em Amarante, residente no Porto. (Clinica do Dr. Cerqueira Gomes).

Observação em 30-X-1933:

Palidês moderada e amarelada da pele, levemente mascarada sob pequena pigmentação cutânea morena, com mucosas descoradas e conjuntivas de tom amarelo, por sub-icterícia. Astenia acentuada e progressiva, leve estado vertiginôso, ténue paresia dos membros inferiores, caminhando com certa dificuldade, a-pezar-de reagir, com dôres nas pernas que sente enfraquecidas, recusando-lhe os movimentos, sem contudo haver nítida sintomatologia nervosa dos membros inferiores, salvo sensações disestésicas e criestésicas.

Emmagrecimento moderado, com emaciação franca, mas já um pouco habitual em conseqüência de regime vegetariano quási estricto.

Anorexia severa, com repugnância pelos alimentos. Alimentação esclusivamente vegetariana, há cêrca de 20 anos, admitindo apenas como alimento de origem animal os ovos, sem leite. Glossite hunteriana franca, caracterisada por zonas de eritema do dorso, bordos e ponta da lingua, sem despapilação apreciável nessas ou nos intervalos — quási apenas papilite — acompanhadas de ardor lingual acentuado, prolongando-se para o véu do paladar, faringe e esôfago, ocasionando-lhe certo grau de disfagia, sem contudo revelar eritema destas últimas regiões, ao exame objetivo, pelo menos no momento da observação. As gengivas estão atrofiadas nítidamente, em especial à volta dos molares e premolares, de resto sem piorreia ou sinais inflamatórios sub-agudos. Dentes em estado regular, com falta de 4 molares, e 2 dentes superiores e anteriores (êstes últimos por queda e substituidos por placa bucal).

Enfarte gástrico, flatulento e nauseôso, absolutamente indolor e sem vómitos. Gargolejo e borborismos dos cólones, não dolorosos, ventre mole, levemente distendido. Diarreia moderada mas persistente, constando apenas de 1-3 dejecções moles ou semi-líquidas por dia.

Ausência de sintomatologia cardíaca, exceptuando moderada dispneia com os esforços e pequenos edemas maleolares, cedendo ao repouso.

Fígado, baço e gânglios normais. Ausência de hemorragias, salvo raras e limitadas, embora desde há muitos anos, hemorroidárias (quási apenas estrias sanguinolentas envolvendo as fezes).

Até há 6 mêzes bem, só desde essa data é que começa a perder o apetite, má disposição digestiva, flatulenta, com leves dôres intestinais, quebranto, náuseas, sintomatologia que o levou a tomar, de motu-próprio, um vermífugo a que se seguiu a expulsão de numerosos ascarideos (42 exemplares). Mas em vez de melhorar, como esperava, após a expulsão,

tôda a sintomatologia até aí sentida se agravou, a par e passo que aparece diarreia moderada, ardência faríngo-lingual com glossite, e leve anemia com emmagrecimento.

Tenta lutar contra o seu mal-estar e depauperamento, saindo no verão para a aldeia, onde faz vida de ar livre e exercícios violentos (marchas forçadas, natação). Por algumas semanas o seu estado melhora alguma coisa, mas a breve trecho a decadência retoma o seu ritmo apressado e por fim resolve consultar.

Passado complexo sobretudo desde os 25 anos, em que foi para África como militar – Guiné e mais tarde várias regiões angolanas. Até essa idade saudável e forte. Desde então febres palustres de vária intensidade, algumas depauperando-o intensamente, mas que conseguiu debelar sempre por completo, uma biliosa hemoglobinúrica em 1911 (aos 45 anos) e algumas disenterias sanguinolentas moderadas.

No total permaneceu 22 anos na África Ocidental, com raros intervalos de mêses passados em licença na metropole, regressando à Europa em Abril de 1913.

Numa das suas estadas em Portugal, em 1906, teve em Mafra uma crise reumatismal intensa, apirética, impedindo-lhe o tirocínio de aperfeiçoamento em esgrima, pois sobretudo lhe afectou o hombro direito. Entre essa data e 1913, várias crises reumatismais sobrevieram, regressando de África com manifestações articulares pronunciadas. A um irmão que tinha deixado em Portugal, sofrendo fortemente de perturbações artríticas graves, com reacções entero-hepáticas e cardíacas alarmantes, veio encontrá-lo num estado perfeitamente hígido, por regime vegetariano estricto a que se sugeitara de motu proprio. Impressionado e sugestionado, o doente inicia igualmente o vegeterianismo puro, a que associa apenas os ovos, sem outra alimentação de origem animal, nem mesmo leite ou derivados. Desde aí as manifestações reumatismais cederam por completo, nunca mais se repetiram, e o seu estado de saúde permaneceu numa higidês relativa, unicamente com leves perturbações intestinais, fezes por vezes com mucosidades, crises hemorroidárias muito atenuadas, e há 13 anos uma glossite semelhante à actual, acompanhada de leve diarreia, durando cêrca de 1 mês, sem outra sintomatologia. Ausência de abusos alcoólicos e de lués conhecida.

Exame hematológico — N.º 75.975 — às 15 horas de 30-X-1933:

Hemoglobina (por cento)	73 o/o	Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	10,22 grs.	Neutrófilos .	75,7	5.934
Valor globular	1,240	Eosinófilos .	2,1	165
Glóbulos rubros por mm³	2.944.000	Basófilos . .	0,3	23
Glóbulos brancos por mm³	7.840	Monocitos .	6,3	495
Relação leuco-rubra	1/375	Linfocitos. .	15,6	1.223
Hematoblastes por mm.³	54.000		100,0	7.840

Alterações citológicas rubras. Anisocitose franca com macrocitose

predominânte, e raros mègalocitos hipercrómicos. Moderada poiquilocitose. Ausência de policromatofilia e de glóbulos rubros nucleados tanto normo como mègaloblásticos. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 0.4o/o. Fórmula do diâmetro globular:

micras . . .	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4
glóbulos . .	1	3	2	9	18	46	13	5	2	1

Diâmetro glóbular médio — 8,992 micras. Microcitos — 4 o/o. Normocitos — 29 o/o. Macrocitos — 67 o/o.

Alterações citológicas brancas: Leve anisocitose neutrófila. Ausência de plèocariocitos. Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder): I/46 (16 bastonetes) II/37,5 III/13,5 IV/2 V/1 e 3 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 174,5. Imagem e índice nuclear eosinófilo de Sabrazés e Muratet: I/14,2 II/42,9 III/42,9 Índice — 228,7. Azurofilia linfocitária (10/52 = 1/5,2 = 19,2 o/o) e monocitária (12/21 = 1/1,75 = 57,6 o/o) Ausência de monocitos extravagantes (Naegeli).

Alterações hemáticas: Coagulação normal rápida, boa retractibilidade, sôro sangùíneo levemente colémico.

Exame sumário da urina da ocasião — levemente urobilínica (0,150), sem glucose nem albumina. Forte indigúria e franca roseinúria.

O doente volta em 23-XI-1933, já com 13 dias de hepatoterapia fresca de Whipple (250 gramas por dia), apresentando já muito melhor aspecto, com aumento de 1 quilo no pêso. Apetite bom, que já não satisfaz completamente às refeições, bem estar, cedência absoluta da glossite, uma única dejecção já moldada, embora semi-mole, sem ardor esôfago-lingual, urinas aclaradas, côr rósea franca da pele e mucosas, sem tom amarelado.

A alimentação, embora persistindo no excesso vegetariano, com que se dá muito bem, além do fígado cru, é agora acompanhada de algum peixe. Tolerância perfeita, repugnância nula.

Dêsde então não mais voltei a observar o doente.

Exame hematologico — N.o 76.158 — ás 12 horas de 23-XI-1934:

		Fórmula:	o/o	mm³
Hemoglobina (por cento)	97 o/o			
Hemoglobina (em pêso)	11,06 grs.	Neutrófilos .	67,0	5.796
Valor globular	1,066	Eosinófilos .	8,0	692
Glóbulos rubros por mm³	3.705.000	Basófilos . .	0,8	69
Glóbulos brancos por mm.³	8.650	Monocitos .	7,6	657
Relação leuco-rubra	1/428	Linfocitos .	16,6	1.436
Hematoblastes por mm³.	179.500		100,0	8.650

Alterações citológicas rubras: Anisocitose moderada com macrocitose limitada, raros poiquilocitos. Ausência de glóbulos rubros nucleados. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 3,5 o/o. Fórmula do diâmetro globular:

micras . .	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8
glóbulos .	1	5	26	36	25	6	1

Diâmetro globular médio — 8,408 micras. Microcitos — 1 o/o. Normocitos — 67 o/o. Macrocitos — 32 o/o.

Alterações citológicas brancas: Imagem nuclear neutrófila de COOKE e PONDER — I/49 (26 bastonetes) II/40,7 III/6,7 IV/2,3 V/1,3 e 2 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 165,2. Imagem e índice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS e MURATET — I/22,5 II/67,5 III/7,5 IV/2,5 — Índice — 190 Azurofilia linfocitária (17/83 = 1/4,9 = 20,5 o/o) e monocitária (20/38 = 1/1,9 = 52,6 o/o).

Exame sumário da urina da ocasião — urina muito levemente urobilínica (0,130) D 15 - 1,0247 — sem albumina nem glucose, ainda com acentuada indigúria e roseinúria.

Observação XXII — 1933

M. J. M. A., 65 anos, casado, proprietário-agricultor, natural e residente em Ermezinde (Clínica do Dr. Godinho de Faria).

Observação em 7-XI-1933:

Palidês acentuada da pele, de tom amarelado, sub-ictérico, mais nítido nas conjuntivas. Conserva ainda um leve tom róseo malar e auricular. Franca descoloração das mucosas.

Emmagrecimento pronunciado, embora ainda nutrido e com aspecto cutâneo de boa adiposidade, sobretudo por suculência da pele (pêso actual 76—ha 3 mezes pesava ainda 86 e o pêso em saúde excedia habitualmente os 90 quilos).

Forte astenia com fatigabilidade, impossibilitando-o de trabalhar e de dispender esforços embora pequenos, agravada pelo estado das articulações dos membros inferiores, um pouco anquilosadas por reumatismo crónico. Pequeno síndrome vertiginôso.

Anorexia intensa, com horror pelas comidas, que lhe provocam náuseas, aborrecendo-o até o aroma dos alimentos preparados, repugnância manifesta em especial para os sólidos e dêstes em primeiro plano para as carnes e gorduras. Mau hálito e mau gôsto. Piorreia alvéolo-dentária avançada e generalisada. Faltam a maior parte dos molares e premolares, e os que conserva estão muito cariados, descarnados, alguns reduzidos às raizes, com gengivas atrofiadas, avermelhadas, tumefactas. Língua saburrosa na parte posterior, um pouco edemaciada, com impressões dentárias, apresentando zonas de despapilação lisa e polida da mucosa por quási tôda a parte anterior, sem eritema, antes uniformemente pálida. Não há ardor lingual apreciável. Enfarte gástrico, flatulento e nauseôso, sem vómitos. Diarreia habitual, agora bastante exacerbada, líquida (3-6 dejecções nas 24 horas), matutina quási sempre, uma ou outra post-prandial, indolôr, apenas com bastantes borborismos. Fígado normal à percussão, sintomatologia nula abdominal.

Taquicardia (88) e dispneia, aumentando com os movimentos. Ausên-

cia de sôpros cardíacos. Leves edemas maleolares, e opilação geral moderada.

Ausência de sintomas respiratórios, hemopoiéticos — baço normal, hipertrofias gânglionares nulas — e hemorrágicos.

Casado, com filhos saudáveis e fortes. Ausência de venéreos ou de lués conhecida. Vivendo constantemente na aldeia, na administração de propriedades. Nos antecedentes apenas refere reumatismo crónico desde novo, apirético, afectando especialmente as articulações dos membros inferiores, com crises repetidas, durante as quais lhe custa mover-se, deformando-lhe aos poucos os movimentos articulares, que hoje são limitados por hiperostose deformante. Caries dentárias e piorreia alveolar desde há muitos anos, despresadas, progressivas.

Em princípios de 1931, foi-lhe descoberta a diabetes, estando nessa altura muito nútrido (> 90 quilos) e com regular polifagia e polidipsia. A restrição alimentar e estação termal em Melgaço, aboliram-lhe a glicosúria.

Contudo desde o verão de 1931, começou a comer mal por repugnância alimentar, com desarranjos leves mas frequentes dos intestinos, astenia crescente e agravamento do estado dentário com mau gôsto e secura bucal constante.

Esta sintomatologia mantem-se, sem nítido emmagrecimento, motivando uma dosagem da glicemia em 1-IX-1932: Glicose por litro de sangue = 2,075. — Duas amostras de urina, uma da manhã pálida, revelava vestígios de glucose, outra da ocasião da colheita de sangue, sem elementos anormais (glucose, albumina ou corpos cetónicos). Densidade a 15º — 1,0165, fortíssima indigúria e ténue roseinúria.

A-pezar-desta leve hiperglicemia, que é corrigida por regime alimentar, o doente continua a peorar da sintomatologia digestiva e geral asténica, durante o primeiro semestre de 1933, começando a emmagrecer. Ainda vai a Melgaço, onde os exames não revelaram hiperglicemia nem glicosúria, fazendo todavia a estação termal, ainda com o pêso de 86. Foi depois de regressar de Melgaço que a decadência se tornou ràpidamente progressiva com emmagrecimento notável (perda de 10 quilos) exacerbação da astenia, anorexia e diarreia, ao mesmo tempo que se desenvolvia um nítido estado anémico, com urinas oligúricas e vermelhas.

A' data desta observação, o doente apareceu para repetir a dosagem glicémica e proceder a um exame quantitativo de urina. Pela sintomatologia e história da doença suspeitei de processo anémico pernicioso, pedindo ao médico assistente para que se procedesse a um exame hematológico, que se realisou dias depois, em 14-XI-1933, com os seguintes resultados confirmativos da hipotese de Anemia Perniciosa:

Exame de sangue — n.º 76.023 em 7-XI-1933: Glicose por litro de sangue = 0,976 grs. Exame de urinas — N.º 76.022:

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações urológicas o/o	
Volume 24 horas. .	—	1.600 cc.	91	Ac. úri./Ureia	= 2,4
Resíduo orgânico. .	15,000	24,000	46		
» mineral . .	15,150	24,240	86	Ur./Res.º Orgânico	= 80,7
» total . . .	80,150	48,240	60		
Acidês	0,390	0,624	30	Res.º min./Total	= 50,3
Ureia.	12,105	19,968	54		
Ácido úrico . . .	0,302	0,483	46	Fosf./Ureia	= 6,7
Fosfatos.	0,810	1,296	44		
Enx. mineral . . .	0,808	1,292	—	Enx. áci./Ureia	= 7,4
Enx. fenólico . . .	0,094	0,150	58		
Enx. neutro . . .	0,270	0,432	59	Fosf./Enx. ácido	= 89,8
Cloretos.	8,775	14,040	80		
Urobilina	0,150	0,240	136	Enx. fenól./Enx. ác.	= 10,4
Enx. total	1,172	1,875	—		
Enx. ácido	0,902	1,443	43	Enx. neut./Enx. total.	= 23,0

Urina amarela-avermelhada, levemente urobilínica. Densidade a 15º — 1,016. Ausência de glucose, albumina, pigmentos e ácidos biliares. Diazotúria leve. Fortíssima indigúria. Forte roseinúria. Exame microscópico do sedimento abundante: deposição fosfo-amoniacal por decomposição exterior.

Exame hemocitológico - N.º 76.079 — às 11 horas de 14-XI-1933:

		Fórmula:	º/o	mm.3
Hemoglobina (por cento)	44 º/o			
Hemoglobina (em pêso)	6,16 grs.	Neutrófilos .	65,8	2.764
Valor globular	1,189	Eosinófilos .	1,5	63
Glóbulos rubros por mm.3	1.830.000	Basófilos. .	0,3	12
Glóbulos brancos por mm.3	4.200	Monocitos .	0,9	38
Relação leuco-rubra	1/435	Linfocitos .	31,5	1.323
Hematoblastes por mm.3	59.000		100,0	4.200

Alterações citológicas rubras: Anisocitose declarada com macrocitose predominante. Poiquilocitose franca. Bastantes glóbulos rubros com granulações basófilas. Apenas se encontraram 2 glóbulos rubros nucleados (0,6 o/o=26 por mm.3), um mègaloblasto do tipo hemocitoblástico linfóide (16x14 micras) de protoplasma fortemente basófilo heterogéneo e núcleo volumoso (13,2 micras) finamente reticulado e nucléolado, e um mègaloblasto de contornos irregulares (14,4x9,2 micras) núcleo reticulado (8,4 micras) e protoplasma basófilo. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) = 1,8 o/o. Fórmula do diâmetro globular:

micras . . .	3,6	4,4	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2
glóbulos . .	1	1	3	2	16	32	28	8	5	2	1	1

Diâmetro globular médio — 8,704 micras. Microcitos — 5 o/o. Normocitos — 50 o/o. Macrocitos — 45 o/o.

Alterações citológicas brancas: Leve anisocitose neutrófila. Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder): I/31,5 (17 bastonetes) II/33,5 III/24,5 IV/8 V/2,5 e 2 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 216,5. Imagem nuclear eosinófila — I/18 II/22 III/60. Índice

nuclear eosinófilo — 242. Azurofilia linfocitária (21/105 = 1/5 — 20 o/o). Ausência de plèocariocitos.

Alterações hemáticas — Coagulabilidade e tempo de sangria normais. Retractibilidade exagerada. Sôro sangùineo francamente hiperbilirubinémico. Reacção de WASSERMANN — negativa (vestigios de impedimentos no sôro natural).

O doente iniciou desde logo a medicação anti-perniciosa com hepatoterapia frêsca associada a extractos injectáveis e soluto clorídrico antes das refeições,

A melhoria foi rápida. Em poucas semanas o doente recuperou o pêso e apetite, começando a comer de tudo, em alimentação mixta habitual, já sem astenia nem desarranjos intestinais, em breve voltando a aparecer a glicosúria, que em face do doente não querer restringir nas suas refeições, obrigou a introduzir a insulinoterapia.

Nunca mais pude ver o doente, que é rebelde a todos os conselhos, tendo tido já, segundo me puderam informar, uma recaída anémica moderada, por abandono absoluto de terapêutica anti-anémica, de que voltou a melhorar com hepatoterapia injectável.

Observação XXIII — 1930

A. M. C., 48 anos, casado, empregado do comércio, nascido em Celorico de Basto, residente no Porto. (Clínica do Dr. Santos Pecegueiro).

Observação em 21-V-1934:

Palidês acentuada da pele, amarelada, subicterícia mais pronunciada nas conjuntivas, franca descoloração das mucosas. Emmagrecimento notável (pêso actual 48, há um mês 50, há 3 para 4 anos oscilando pelos 60 quilos), com emaciação, saliência das partes ósseas, sem opilação cutânea, salvo edemas maleolares, por vezes muito acentuados, subindo acima dos joelhos, cedendo completamente a 1-2 dias de repouso no leito.

Astenia franca com inaptência para o trabalho e esforços, mais pronunciada nos membros inferiores, moderada claudicação intermitente — dôres nas pernas, coxas e virilhas durante a marcha ou na posição erecta, passando logo que se senta, com sensações parestésicas e disestésicas nos pés, pernas e joelhos, obrigando-o a recolher ao leito, onde esta sintomatologia se atenua.

Temperamento de irritado psico-cerebral, excitabilidade neuro-vegetativa de predomínio simpàticotónico, frenético nos seus afazeres, imaginação viva exagerando todas as susceptibilidades, crises de acabrunhamento com depressão moral acentuada.

Apirexia constante ou quási. Estado vertiginôso, com tonturas e obnubilações, por vezes tendências lipotímicas ligeiras e passageiras, tendo de se segurar para não caír.

Anorexia quási absoluta, com repugnância invencível pelas comidas, encomodando-o o aroma dos alimentos; a aproximação das horas de refeição, o sentir mecher em pratos ou talheres, horrorisam-o e arripiam-o—segundo declara — e provocam-lhe crises de irritação, pois sabe de antemão que não vai comer. Alimentação habitual hidrocarbonada, com rara carne de vitela ou um pouco de peixe, tudo meticulosamente cosido, com exclusão quási absoluta de frutas e hortaliças, ultimamente regime líquido (farinhas, caldos, papas) por repugnância pelos sólidos que não consegue mastigar, nem engulir.

Língua actualmente despapilada, lisa e polida, uniformemente róseo-pálida, brilhante, sem áreas de rubor (que já teve durante muito tempo), nem enduto esbranquiçado — lingua atrófica — mas com ardência acentuada, persistente e contínua, exagerando-se com os alimentos e estendendo-se a toda a bôca, faringe, esôfago, até ao estômago. Gengivas atróficas e levemente tumefactas, sangrando com certa facilidade. Dentes cariados mas bem tratados, apenas descarnados, sem nítida piorreia alveolar. Secura na bôca, com mau gôsto.

Pêso gástrico, com meteorismo e flatulências, náuseas e arrancos, sem vómitos ou gastralgias. Exame abdominal sintomaticamente nulo, excluindo gargolejo cólico, espasmocidade do colon descendente, leve timpanismo com pequeno abaùlamento do ventre, nomeadamente hipográstico. Fígado e baço normais à percussão. Diarreia habitual moderada mas persistente (1-3 dejecções nas 24 horas), neste último mês cóm características especiais — pastosas e aderentes, como massa de betume um pouco consistente, amarelas, aparentemente descoradas, escurecendo bastante por exposição ao ar, fétidas, e antes disso líquidas, por via de regra, cóm 1 a 2 dias intervalados de obstipação, mas seguidos sempre de expulsão de fezes moles.

Palpitações, leve dispneia de esforço, taquicardia, ausência de sôpros cardíacos, 2.o ruido aórtico batido.

Pequenas e raras epistaxis ùltimamente.

Alguns gânglios inguinais, hipertrofiados, antigos, endurecidos, cordões linfáticos esclerosados.

Cabelos lisos, sêcos e grisalhos, quando há alguns anos ainda os tinha escuros, anelados e fortes. Unhas em colher — escavadas ou côncavas — um pouco quebradiças e providas de estrias longitudinais, modificação que se iniciou a partir de 1928, como os cabelos.

Casado, esposa e uma filha de 13 anos, saudáveis e fortes, nutridas, esta última apenas com leves estigmas luéticos.

Saudável até aos 16 anos, embarca nessa altura para África, onde trabalha no comércio desde 1903 a 1907 (Benguela e Catumbela). É forçado a retirar-se para Portugal por inaptência e enfraquecimento provocado por periodos de sezonismo intermitente e diarreia de recto-sigmoidite cronica (amibiana?). Na metrópole a melhoria estabelece-se, mas não contente com o trabalho a que se dedica, volta para as mesmas regiões angolanas em 1911, onde se demora apenas 3 anos, regressando de novo a Portugal

pelo depauperamento em que o lançaram novas crises sezonáticas e diarreicas, agravadas pela necessidade de tratamento específico por cancro duro contraído nesse período.

De volta à metrópole, e então de vez, melhora com relativa rapidês, nunca mais tendo tido fenómenos febris que recordassem o paludismo, conservando apenas perturbações diarreicas fáceis, que a pouco e pouco o fazem cuidar da sua alimentação, caindo insensivelmente no regime hidrocarbonado excessivo, com azotados animais em qualidade exígua, restrição de frutas e vegetais folhudos. Durante 13-14 anos passa regularmente, sem morbidês especial, dedicado ao trabalho.

Desde 1928, a diarreia acentua-se um pouco, moderada mas persistente, com apetite reduzido, e então começa a sentir-se asténico, com modificações fáceis do seu temperamento, depressões e excitações de tipo neurasteniforme, a que se associam as transformações apontadas das unhas e cabelos, por vezes crises glossíticas com sensação de ardência, e ainda durante os períodos estivais, rugosidade da pele do dorso e palma das mãos, levantamento epidérmico aos pequenos retalhos, sem vesiculação ou flictenisação, completamente sêcos, que descamam e se destacam.

Afecções de tipo gripal astenisam-o nestes últimos 3-4 anos, data em que se estabelece um emmagrecimento persistente muito moderado, com exacerbação dos fenómenos digestivos e psíquicos. Este período é caracterisado ainda pelas hipoteses diagnósticas variadas, tratamentos diversos inteiramente ineficazes, até que há 6 meses a acentuação da sintomatologia se tornou nitidamente progressiva e rápida, com aparição de leves fenómenos paréticos dos membros inferiores que lhe exigem o repouso no leito, e anemia acentuada.

Durante estes períodos fez várias séries de tratamento anti-sifilítico, cujo efeito era nulo ou contraproducente, depauperando-o ainda mais.

Na última fase o aspecto emaciado do doente fazendo lembrar o dum bacilar, foram feitas pesquisas radiológicas pulmonares e intestinais que nada revelaram, inclinando-se a diagnose para insuficiência hepática grave com urobilinúria, pelo que se realisou um exame de urinas em 9-IV.

O agravamento sucessivo leva o doente a recorrer ao Prof. Dr. Santos Pecegueiro, que hesitando entre cancerose digestiva e anemia perniciosa, manda proceder ao exame hematológico.

Exame de urina — em 9-IV-1934 — N.º 77.140:

Urina vermelha acastanhada, acentuadamente urobilínica, transparente. Densidade a 15º — 1,0219. Ausência de albumina, glucose e pigmentos biliares. Ténues vestígios de ácidos biliares (?) Indigúria forte, melanoidúria forte, sem roseinúria. Diazotúria leve. Exame microscópico do sedimento pequeno — banal com alguns filamentos mucosos.

	por litro	por 24 horas	Resumo urográfico	Relações urológicas 0/0:	
Volume de 24 horas.	—	600	42	Ac. úrico/ureía	= 4,8
Resíduo orgânico. .	34,200	20,520	48		
Resíduo mineral . .	17,150	10,290	44	Ureia/R. orgânico	=48,4
Resíduo total . . .	51,350	30,810	47		
Acidês	1,596	0,957	56	R. min./R. total	=33,4
Ureia	16,548	9,928	33		
Acido úrico . . .	0,806	6,483	56	Fosfatos/ureia	= 6,3
Fosfatos.	1,050	0,630	25		
Enxôfre mineral . .	1,405	0,843	—	Enx. ác./ureia	=10,4
Enxôfre fenólico . .	0,320	0,192	91		
Enxôfre neutro . .	0,586	0,351	58	Fosfatos/Enx. ác.	=51,0
Cloretos.	9,945	5,967	42		
Urobilina	0,400	0,240	168	Enx. fenól./Enx. ác.	=18,6
Enxôfre total . . .	2,311	1,386	—		
Enxôfre ácido. . .	1,725	1,035	38	Enx. neutro/Enx. tot.	=25,3

Exame hematológico — N.º 77.523 — ás 9 h. de 21-V-1934:

		Fórmula:	o/o	mm³
Hemoglobina (por cento)	62 o/o			
Hemoglobina (em pêso)	8,68 gr.	Neutrófilos .	17,00	833
Valor globular	1,970	Eosinófilos .	1,17	57
Glóbulos rubros por mm³	1.604.000	Basófilos. .	0,50	25
Glóbulos brancos por mm³	4.900	Monocitos .	2,33	114
Relação globular brancos/rubros. . . .	1/327	Linfocitos .	79,00	3.871
Hematoblastes por mm.³	34.000		100,00	4.900

Alterações citológicas rubras—Fortíssima anisocitose com macrocitose muito acentuada e numerosíssimos mègalocitos hipercrómicos. Forte poiquilocitose, rara policromasia. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 0,8 °/o. Numerosos glóbulos rubros nucleados (3,17 °/o=155 por mm3) de todos os tipos, normo, macronormo, mégalo e gigantoblástico, protoplasmas com tôda a gama tincturial, variações de diâmetro entre 17,6 e 7,6 micras, núcleos simples ou lobulados, picnóticos ou reticulados, variando entre 4,4 e 10.4 micras. Fórmula do diâmetro globular:

micras . .	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2	16
glóbulos .	1	4	4	6	9	17	25	17	8	5	2	2

Diâmetro globular médio 9,808 micras. Microcitos — 5 o/o. Normocitos —19 o/o. Macrocitos — 76 o/o.

Alterações citológicas brancas: Anisocitose neutrófila. Alguns plèocariocitos de PITTALUGA. Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER): I/10 (5 bastonetes) II/37 III/33 IV/13 V/5 VI/2 e 2 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 272. Imagem e índice nuclear eosinófilo (SABRAZÉS e MURATET): I/19 II/41 III/40 e alguns metamielocitos eosinófilos. Azurofilia linfocitária (28/474 = 1/16,9=5,9 °/o) e monocitária (3/14). Monocitos extravagantes (NAEGELI) (1/3,5).

Alterações hemáticas — coagulabilidade normal rápida, boa retractibilidade do coágulo, tempo de sangria sub-normal (5'), sôro sanguíneo francamente hiperbilirubinémico.

Exame sumário da urina da ocasião (21-V-1934) — Urobilínica (0,300), Densidade a 15° — 1,0227 — sem glicose, com vestígios ténues de albumina, indigúria e roseinúria muito acentuadas, melanoidúria moderada.

Exame sumário das fezes: Fezes amarelas, pastosas, de consistência e aspecto betuminoso corado, aderentes, reacção ácida. Ausência de parasitas ou seus ovos. Forte excesso de detritos gordos — gotículas de gordura neutra, sabões e ácidos gordos, fibras musculares mal digeridas. Fermentações muito positivas com persistência de reacção ácida.

Diagnosticada a Anemia Perniciosa, foi aplicada ao doente uma transfusão de sangue em 24-V-1934, continuada depois com terapêutica anti-anémica hepática em doses adequadas (figado de vitela cru e injecções de extracto hepático Campolon), associada a alimentação variada, rica em azotados de origem animal, frutas e vegetais.

O doente obedeceu à medicação anti-perniciosa, seguindo-a com seqüência ininterrupta e magnifica tolerância até meados de Agôsto de 1934, abandonando-a então para a substituir por repouso na aldeia.

A remissão clínica estabeleceu-se com rapidês, desaparecendo sucessivamente os dados primordiaes da observação: anorexia, astenia e anemia, pesando já 55 quilos em 18-VII.

Voltei a ver o doente em 12-X-1934, já com 61,5 quilos e sem sintomatologia clínica que fizesse lembrar o quadro alarmante de V-1934. Bom apetite, regressou há dias da aldeia, iniciando agora o seu trabalho para o qual se sente forte e com boa disposição; língua já perfeitamente papilada, sem ardência, fezes moldadas diárias ou com 1 dia de obstipação, só de longe em longe diarreia moderada. Tensões arteriais (14/8 — I. O. — 4,5 — Pachon—H. E.).

Apenas conserva algumas perturbações nervosas, indicando leve paresia dos membros inferiores, predominando à direita. Alguns reflexos diminuidos (rotulianos, epitrocleanos), outros abolidos (aquilianos, plantares), outros normais (cremasterianos, abdominais). Sensibilidade cutânea normal, tactil, térmica e dolorosa. Sensibilidade óssea ao diapasão, normal, salvo na rótula direita e por quási todo o crâneo, onde está abolida. Ausência de de sinais atáxicos, Romberg negativo, reação pupilar perfeita. Leves formigueiros na perna direita, com pequeno entorpecimento e criestesias na coxa, joelho e terço superior da perna direita. Marcha normal. Movimentos activos do braço direito um pouco limitados, não podendo elevà-lo verticalmente, sem modificações aparentes da articulação escapulo-humeral. Sentido genésico francamente diminuído, o que o traz acabrunhado, agravado ainda pela presença de atrofia e esclerose de consistência cartilagínea da parte anterior dos corpos cavernosos penianos, alterando e dificultando a erecção (lesões esclerogomosas?)

O exame hemocitológico, mostra bem a remissão total que o quadro anémico sofreu:

Exame hematológico — às 16 horas de 12-X-1934:

Hemoglobina (por cento)	96 o/o	Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	13,44 grs.	Neutrófilos	52,0	3.952
Valor globular	0,866	Eosinófilos	8,75	665
Glóbulos rubros por mm.³	5.538.000	Basófilos	0,75	57
Glóbulos brancos por mm.³	7.600	Monocitos	5,75	437
Relação leuco-rubra	1/727	Linfocitos	32,75	2.489
Hematoblastes por mm.³	160.000		100,00	7.600

Alterações citológicas rubras: Ténue anisocitose com macrocitose meramente residual, sem outras alterações. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 1,4 o/o; fórmula do diâmetro globular:

micras	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10
glóbulos	1	7	31	43	16	2

Diâmetro globular médio — 8,176 micras. Microcitos — 1 o/o. Normocitos — 81 o/o. Macrocitos — 18 o/o.

Alterações citológicas brancas: Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder): I/44 (7 bastonetes) II/39,5 III/12 IV/4,5 e 4 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 177. Imagem e índice nuclear eosinófilo de Sabrazés e Muratet: I/34 II/66 III/0 e 9 o/o de metamielocitos eosinófilos — 166. Azurofilia linfocitária (13/130 — 1/10 10 o/o) e monocitária (1/4). Monocitos extravagantes (Naegeli) (1/23).

Alterações hemáticas — Sôro sanguíneo de aspecto normal, sem vestígios de colemia. Provas de coagulabilidade, tempo de sangria e retractibilidade normais. Reacção de Wassermann levemente positiva (impedimentos quasi completos no sôro natural).

Exame sumário da urina da ocasião (12-X-1934) — urina com ténue urobilinúria (0,130) sem albumina nem glucose, com indigúria acentuada, sem roseinúria ou melanoidúria. Sedimentação úrica abundante, no dia seguinte.

Volto a ver o doente em 30-XII-1934, mantendo integro o estado somático, trabalhando perfeitamente e sem inaptência, salvo nos primeiros dias de transição. Mantém o peso e bom apetite, apenas o aflige a hipogenesia acentuada e a lesão esclerosa peniana, que medicação com fortes doses de iodeto de potassio, em séries (2-3 gramas por dia) não conseguiram modificar, persistindo no mesmo estado.

Continua a não fazer medicação anti-anémica, com hemograma normalisado. Tolerância iodetada renal e digestiva perfeita, apenas sinais de irritação periférica (prurido e edema inflamatório da face e orelhas, dôres nas últimas falanges dos dedos das mãos, em especial picadas sub-unguais, hidrorreia nasal).

Exame hematológico sumário (30-XII-1934) — Hemoglobina — 98 o/o (13,72 grm. em pêso) — Valor globular 0,943 — Glóbulos rubros por mm³. — 5.192.000 — Glóbulos brancos por mm³ — 7.300 — Relação leuco-rubra 1/711 — Hematoblastes por mm³. — 268.000.

A prova de secreção gástrica post-histamínica, realisada em 1-I-1935 — amostras em jejum, 20 e 40 minutos apos a injecção de 1/10 de miligrama

por 10 quilos de peso (0,6 miligr.) de cloridrato de histamina ROCHE, deu os seguintes resultados:

	Antes	20' após histamina	40' após histamina
Volume	3 cc.	32 cc.	1 cc.
H Cl livre . . .	quási nulo	0,117 o/o	existe
Acidês total . .	vestígios	0,135 o/o	existe

O doente continua bem, fazendo uso desde Janeiro de 1935, de 300 gramas mensais do estômago cru de pôrco, triturado à maquina, com boa tolerância e paladar, e várias séries de iodeto de potassio em doses elevadas.

Uma afecção gripal em III-1935 não modifica o seu estado geral.

Resta apenas o sintomatologia nervosa apagada, e a da esfera genital que não parece retroceder.

Observação XXIV — 1934

J. M. — 62 anos, casado, feitor de propriedades, nato e residente perto de Guimarães. (Clínica do Dr. Cerqueira Gomes).

Observação em 13-VIII-1934:

Palidês acentuada da pele, de côr amarela limão nítida, mucosas muito descoradas, conjuntivas sub-ictéricas e pálidas. Emmagrecimento moderado, (peso actual 52 quilos — peso normal em saúde acima dos 60 quilos), com pequena emaciação, sem suculência tegumentar.

Astenia apreciável, com fatigabilidade fácil, impedindo-o de trabalhar, síndrome vertiginoso atenuado e frequente. Apirexia por via de regra.

Anorexia intensa, com repugnância pelos alimentos, sobretudo cárneos, fazendo habitualmente uma alimentação de caldos de vegetais, leite e hidrocarbonados variados. Língua reduzida de volume, afilada e delgada na extremidade, lisa, polida e pálida, completamente despapilada nos $_2/_3$ anteriores, sem áreas eritematosas — apenas glossite atrófica — com ardência moderada, exagerada com certos alimentos. Ausência de quási todos os molares e premolares — apenas restam 3 — e conservação dos incisivos e caninos, todos descarnados, atrofia gengival, sem tumefacção nem vermelhidão. Além da ardência lingual, há ardor faríngo-esôfago-gástrico, que o encomoda e por vezes impede de comer, pela sensação dolorosa que lhe provoca. Enfarte gástrico, com náuseas e flatulências, raros vómitos mucosos ou alimentares, sem dôres espontâneas ou à palpação. Sintomatologia abdominal apagada, fígado normal à percussão.

Diarreia persistente e irregular (oscilando entre 1-2 dejecções uns dias, 5-7 noutros) ora líquidas ou pastosas, de consistência muitas vezes betuminosa carregada (amarelo forte ou esverdeado), donde a onde com mucosidades, puxos e tenesmo rectal.

Ausência de sintomatologia hemorrágica. Baço normal à percussão, ausência de hipertrofia gânglionar.

Palpitações e dispneia de esforço, taquicardia, ausência de sopros cardíacos. Edemas maleolares cedendo pouco ao repouso.

Dôres musculares nas coxas e pernas, durante a marcha, obrigando-o a repousar, com dôres à pressão nas massas musculares correspondentes, sem nítida exacerbação ao longo do trajecto dos nervos. Marcha de tipo espasmódico leve, com exagero moderado dos reflexos nos membros inferiores, sem tremulos epileptóides provocados da rótula ou pés, ausência de BABINSKI. Disestesias, criestesias e parestesias das pernas, pés e dedos das mãos.

Temperamento desigual. caprichoso, preocupação e depressão mental. Períodos de irritação psíquica, alternados de crises neurasteniformes de desalento, em que nada lhe interessa, recusando tratar-se.

Calvície precoce de tipo hipocrático, incompleta, cabelos inteiramente brancos, lisos e sêcos, unhas duras mas com numerosas estrias longitudinais salientes.

Nos antecedentes apenas se apura colite crónica moderada, abusos alcoólicos atenuados durante a mocidade, quando camponez. De resto alimentando-se mal, por apetite reduzido há muitos anos. Tipo alimentar — raras vezes carnes, que sempre aborreceu, raríssimas frutas, apezar de feitor de quinta (por exemplo, o ano passado nem sequer provou uvas, tendo muito embora presidido às vindimas).

Historia da doença diluindo-se no seu passado anoréxico e colítico. Intensificação há cerca de dois anos da falta de apetite com alguns desarranjos intestinais, em períodos alternados de melhoria e peoria, até que desde o outono passado a decadência se acentuou progressivamente, com crises diarreicas e glossíticas, anorexia forte, astenia e anemia, emmagrecimento, oligúria avermelhada, ao mesmo tempo que despresava os conselhos clínicos (opinião médica em Guimarães -- cirrose atrófica), e apareciam os leves sintomas nervosos referidos.

Exame hemocitológico N.º 78. 249 — Em 13-VIII-1934 às 13 horas:

Hemoglobina (por cento)	33 o/o	Fórmula:	o/o	mm.³
Hemoglobina (em pêso)	4,62 grs.	Neutrófilos	56,8	852
Valor globular	1,291	Eosinófilos	1,2	18
Glóbulos rubros por mm.³	1.278.000	Basófilos	0,4	6
Glóbulos brancos por mm.³	1.500	Monocitos	2,4	36
Relação leuco-rubra	1/852	Linfocitos	39,2	588
Hematoblastespor mm.³	36.000		100,0	1.500

Alterações cito-rubras: Forte anisocitose, com nítido predomínio macrocítico. Moderada poiquilocitose, ausência de policromatofilia e de glóbulos rubros nucleados. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 0,3. o/o

Fórmula do diâmetro globular:

micras	4,4	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	12,4	13,2
glóbulos	2	1	4	8	14	34	17	13	4	2	1

Diâmetro globular médio — 9,236 micras. — Microcitos — 3 o/o. Normocitos — 26 o/o. Macrocitos — 71 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Francas alterações tóxicas neutrófilas (anisocitose e poiquilocitose, granulações tóxicas). Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER) I/26,9 (16,3 bastonetes) II/27,6 III/28,4 IV/9,2 V/6,4 VI/1,5 e 7,1 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) — 245,1. Alguns plèocariocitos de PITTALUGA. Imagem nuclear eosinófila I/0 II/33 III/67. Índice nuclear eosinófilo (SABRAZÉS e MURATET) — 267. Azurofilia linfocitária (18/98 = 1/5,5 = 18,3 o/o) e monocitária (1/2). Ausência de monocitos extravagantes (NAEGELI). Alguns detritos nucleares.

Alterações hemáticas: Coagulabilidade e tempo de sangria normais. Retractibilidade exagerada do coágulo. Sôro sangùíneo hiperbilirubinémico. Volume globular (glóbulos empilhados) — 15,41 o/o — Volume plasmático (oxalatado) — 84,59 o/o. Volume globular médio (WINTROBE) — 120,6 micras cúbicas. Hemoglobina globular média — 36,2 micromicrogramas. Concentração hemoglobínica globular média — 29,3 o/o. Reacção de WASSERMANN — absolutamente negativa.

Exame sumário da urina da ocasião (13-VIII-1934) — Urobilinúria (0,400), com vestígios ténues de albuminúria, vestígios francos de glicose, fortíssima indigúria, melanoidúria e roseinúria fortes, ausência de outros elementos anormais. Exame do sedimento um pouco abundante — células urinárias inferiores, relativa abundância de leucocitos, filamentos mucosos, muco e pseudo-cilindros mucosos.

O doente aparece novamente em 8-X-1934, já muito beneficiado pela terapêutica anti-perniciosa. Peso (64 — aumento de 12 quilos em 2 mezes). Bom apetite, língua já perfeitamente papilada e sem ardor, ausência de sintomatologia gástrica, apenas alguns acidentes diarreicos intervalados por dias de 1-2 dejecções, sempre pastosas. Conserva ainda leve dispneia de esforço, edema maleolar apenas para a tarde, e marcha ainda dificultada pelas dôres nas pernas, com quási desaparição das parestesias e disestesias, que persistem sob a forma de formigueiros nos dedos da mão direita e pés.

Durante êste intervalo, esteve sempre em repouso aqui no Porto, para melhor seguir a terapêutica anti-perniciosa, já que os proprietários da quinta, conhecendo-lhe os hábitos, e estimando-o, receavam que êle desprezasse os conselhos, caso regressasse a Guimarães. Como medicação tomou 20 ampolas diárias de extracto hepático injectável (Campolon) no início, e constantemente 250 grs. de fígado de vitela cru, com um pouco de soluto clorídrico antes das refeições.

Exame hemocitológico: — N.º 78.693 — Ás 10 h. de 8-X-1934:

Hemoglobina (por cento)	74 o/o
Hemoglobina (em pêso)	10,36 grs.
Valor globular	1,025
Glóbulos rubros por mm.^{3}	3.618.000
Glóbulos brancos por mm.^{3}	6.760
Relação leuco-rubra	1/536
Hematoblastes por mm.^{3}	85.000

Fórmula:	o/o	mm.^{3}
Neutrófilos	20,4	1.379
Eosinófilos	32,6	2.204
Basófilos	0,8	54
Monocitos	11,6	784
Linfocitos	34,6	2.339
	100,0	6.760

Alterações citológicas rubras: — Anisocitose moderada com franca macrocitose. Ausência de outras alterações, salvo alguns glóbulos com granulações basófilas. Glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) — 0,8 o/o. Fórmula do diâmetro globular:

micras .	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8
glóbulos .	1	1	7	24	39	22	4	2

Diâmetro globular médio — 8,328 micras. Microcitos — 2 o/o. Normocitos — 70 o/o. Macrocitos — 28 o/o.

Alterações citológicas brancas: Imagem nuclear neutrófila (COOKE e PONDER) I/43 (8 bastonetes) II/40 III/15 IV/2 e 5 o/o de metamielocitos neutrófilos. Índice nuclear neutrófilo (SABRAZÉS) 176. Imagem nuclear eosinófila (SABRAZÉS e MURATET) I/28 II/67 III/5 e 1 o/o de metamielocitos eosinófilos. Índice nuclear eosinófilo 177. Bastantes detritos nucleares. Ausência de plèocariocitos (macropolicitos). Azurofilia linfocitária (37/173=1/4,8=21,3 o/o) e monocitária (25/58 = 1/2,3 = 43,1 o/o). Monocitos extravagantes (NAEGELI) (1/14,5).

Alterações hemáticas — Sôro sangùíneo de aspecto quási normal, com tenuíssima colemia. Retractibilidade levemente exagerada.

Exame sumário da urina da ocasião — Ténue urobilinúria (0,140), sem elementos anormais, salvo franca indigúria e leve roseinúria. (8-X-1934).

Exame sumário de fezes (12-X-1934) — Fezes pastosas, abundantes, espumosas e de consistência betuminosa, amarelo ocre, acastanhando à superfície. Ausência de parasitas. Fermentações muito positivas com persistência de reacção ácida. Excesso de sabões, raras gorduras neutras e cristais de ácidos gordos.

Não voltei a vêr o doente, que regressou em Janeiro de 1935 a Guimarães, já em estado de remissão completa, tendo tomado sempre com regularidade 250 grs. de fígado frêsco e acidól-pepsina às refeições.

Observação XXV — 1934

A. T., 41 anos, solteiro, médico, nascido e residente em Freixo de Espada à Cinta. (Observação pessoal e do Dr. Pinto Leite).

Observação em 17-VIII-1934:

Leve palidês dos tegumentos, conservando ainda tom rosado malar, das orelhas e mãos, com moderada descoloração das mucosas, conjuntivas de tom muito levemente amarelado. Emmagrecimento muito acentuado, actualmente 48 quilos — peso habitual em saúde à volta dos 65 quilos, tendo chegado ha anos a 70 — com franca emaciação, saliência das partes ósseas, ausência de opilação ou suculência cutânea, tecido celulo-adiposo nitidamente reduzido.

Leves manchas pigmentares amarelo-acastanhadas na região dorsal e

face. Cabelos grisalhos, lisos, sêcos e rudes. Unhas bem conformadas, com pequena estriação longitudinal.

Apirexia habitual, entrecortada de longe a longe de alguns décimos passageiros e fugazes, outras vezes de crises térmicas um tanto elevadas, até 38o,5—39o, durando alguns dias e descendo em lise, em manifesta relação com fenómenos de origem intestinal.

Astenia somática moderada. Temperamento neurasteniforme com períodos ora de depressão moral ou de excitabilidade psíquica exagerada, com imaginação viva, irrequieta e desigual, aproximando-o dos simpático-tónicos. Espírito indeciso, contraditório, obsecado, incerteza nos gestos, desconfiança instintiva, sensibilidade doentia, hiperestesias. Alguns pequenos exemplos mostrarão melhor o tipo psíquico deste doente, que não saberia classificar nosològicamente, e que só com a convivência de alguns mêses pude apreciar e observar com nitidês: Senta-se, dizendo-se cansado, para se levantar segundos depois, repetindo isto constantemente... esboçando gestos, assuntos, que não acaba. Encontrei-o muitas vezes à tarde ou de manhã no jardim da Cordoaria, passeando à volta do lago, para receber, dizia ele, as emanações curativas do oxigénio. Outras vezes no seu quarto da Casa de Saúde onde estava internado, friccionava violentamente a pele dos braços, pernas e tronco, para excitar as terminações simpáticas. Aceita hoje o que recusa amanhã, e vice-versa. Não consegue engulir agora a sonda de EINHORN para mais tarde tolerar bem a de FAUCHET. Numerosas tentativas para clister opaco ficaram impossibilitadas por falta de domínio da vontade, confessando dôres inverosimeis onde apenas existia hiperestesia, pois não haviam lesões que o impedissem, para mais tarde consentir perfeitamente a replecção e iluminação de todos os cólones. Consultava hoje um colega, amanhã outro, ora um especialista das vias digestivas, ora um das urinárias, tisiologista ou radiologista, procurando, discutindo hipoteses e opiniões, numa inconsequência que seria dramática se não fôsse um pouco cómica... ao todo vendo 9 colegas... confessados, aqui no Porto e alguns outros em Lisboa.

Dôres nos músculos dos membros inferiores, por vezes dificultando-lhe a marcha, nomeadamente nas pernas, mais nítidas à palpação e parecendo exagerar-se no trajecto dos nervos. Ténues dôres moderadas, mas semelhantes nos braços. Reflexos todos normais, salvo aquilianos e patelares francamente diminuidos — quando ha alguns anos os tinha exagerados e vivos. Todas as formas de sensibilidade perfeitas, tanto superficiais como profundas, ausência doutras alterações nervosas, salvo marcha levemente hesitante e lenta, com os pés bastante afastados, e o corpo ligeiramente inclinado para a frente, sobretudo ao subir escadas. Ténues parestesias dos membros inferiores, um pouco vagas e mutáveis.

Apetite conservado e muitas vezes exagerado, tomando até o aspecto de bulimia franca, outras mais raras com pequena anorexia. Dentes em estado de regular conservação, atrofia gengival moderada sem piorreia alvéolo-dentária. Á data portador de glossite hunteriana nítida, constituida por zonas de exulcerações rubefactas e despapiladas do dorso e bordos da

língua, ou pequenos focos de palpilite, e vermelhidão eritematosa intensa do véu do paladar, pilares e amígdalas, um pouco ainda da faringe, sem edema inflamatório, apenas acompanhadas de sensação de ardor contínuo, exacerbado com os alimentos, sem dores à deglutição. Ausência total de sintomatologia gástrica.

Dôres abdominais fortes, sucedendo-se por crises, em regra matutinas, nomeadamente nas fossas ilíacas e flancos, com nítido predomínio à esquerda, onde sente constantemente dôres que irradiam para o sacro, períneo, face interna das coxas e ainda para a bexiga com certa impressão que força à micção. Crises de borborismos intensas acompanhadas de cólicas, nascidas à direita e que parecem parar e retroceder na fossa ilíaca esquerda com exacerbação dolorosa e sensação de movimentos antiperistálticos. Gargolejo e sensibilidade do colon cecal e ascendente, dolorosidade mais evidente à palpação do transverso e descendente, em especial numa zona da fossa ilíaca que parece corresponder à união da ansa descendente e sigmóide. Dejecções irregulares, habitualmente moles e fétidas, fermentadas, quasi sempre matutinas. Emissão de gazes, não fétidos, difícil e acompanhada de dôres.

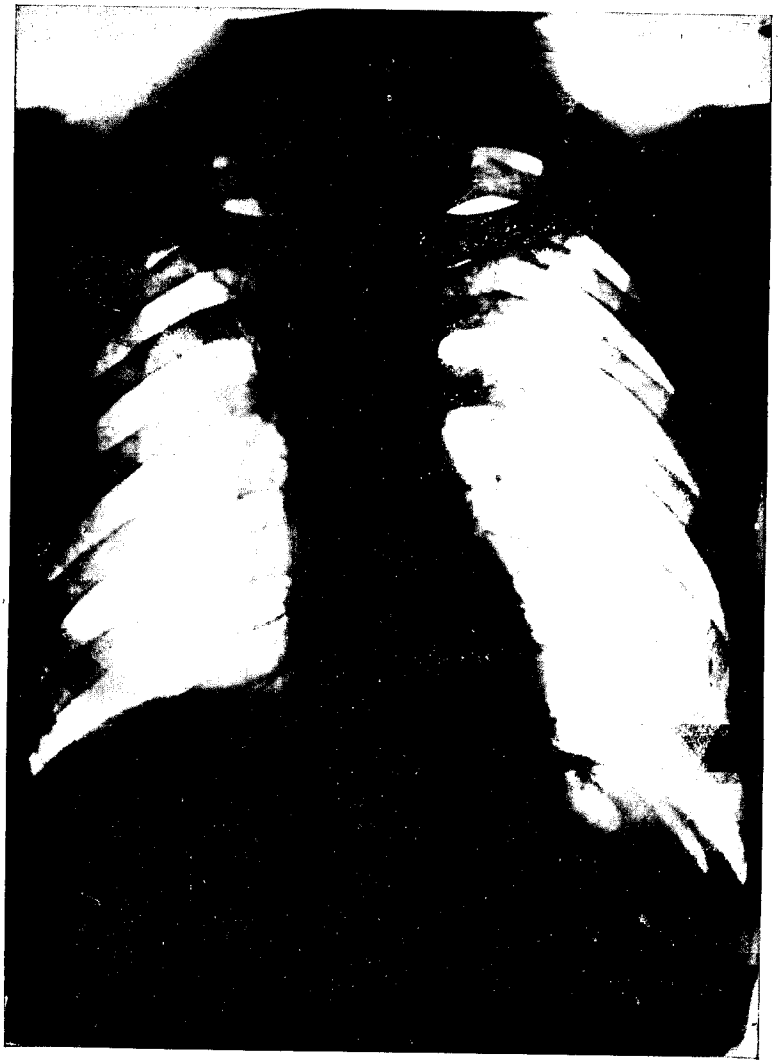
Ausência de tosse e de expectoração, quási absoluta — um dia ou outro apenas 1 leve escarro meramente mucoso, em que investigações cuidadas nunca revelaram o bacilo de KOCH. Ausência total de dispneia, de dores torácicas, ou de sarridos pulmonares de qualquer natureza à auscultação cuidadosa. Contudo alterações do murmurio vesicular, indeterminado na inspiração, prolongado durante toda a fase expiratoria, sonoridade diminuida, broncofonia acentuada com leve BACELLI em todo o vértice direito e região hilar. Respiração normal em todo o pulmão esquerdo e base direita. Alterações respiratorias que tanto podem considerar-se por esclerose de cura, como latentes ou incipientes sôbre processo antigo.

Ausência de sintomas do aparelho cardio-circulatório, pequena tendência taquicárdica (70-80), tensões arteriais normais baixas (11/7—VAQUEZ.)

Baço e fígado normais à percussão, micropoliadenia meramente inguinal.

Aparelho urinário normal, excetuando leve sensação dolorosa vesical de possivel irradiação intestinal, e poliúria matutina hidrúrica, possìvelmente de origem reflexa neuro-vegetativa, coincidindo com os períodos dolorosos intestinais, que igualmente são mais pronunciados de manhã. Um exame realizado mais tarde pelo Dr. OSCAR MORENO não revelou nada prostático, seminal ou escroto-testicular.

Antecedentes e história da doença entrelaçados em união estreita, impossiveis de separar completamente. Passa bem na infância e durante os tempos de mocidade, quando estudante de medicina, irregularisado apenas pela evolução clínica de colite simples, e blenorragias sem complicações. Depois de terminado o seu curso de medicina aparece há 11 anos com sinais evidentes de tuberculose pulmonar de localização apical e hilar direita, com baciloscopias positivas, que o obrigam a repouso absoluto



ESTAMPA I

RADIOGRAFIA PULMONAR (OBS. XXV) (DR. PINTO LEITE)

(Prof. Dr. THIAGO D'ALMEIDA), primeiro na sua terra natal (Freixo), onde se sente mal, exacerbando o seu estado, e depois numa região muito próxima, mais elevada, em planalto 'Carviçais), onde melhora constantemente, começando aos poucos a fazer clínica nos arredores. Pretende nessa data retirar-se de novo para Freixo, onde estão os seus e as condições de existência são mais fáceis, mas não se demora porque sofre modificações para peor, voltando para Carviçais onde se restabelece definitivamente, com várias baciloscopias sempre negativas, considerado clinicamente curado há 5 anos por opiniões médicas do Porto, guardando apenas as lesões de esclerose próprias dum processo evolutivo franco que levou vários anos a regressar por completo.

Durante este tempo a colite desvaneceu-se quási inteiramente a-pesar-da hiperalimentação a que esteve sujeito neste intervalo. Chegou assim ao apogeu de bem estar, com um pêso oscilando pelos 70 quilos, trabalhando constantemente no exercício de sua profissão de médico de aldeia, obrigado a calcurriar freguesias afastadas e caminhos irregulares como costumam ser as trasmontanas.

Desde esta data (1929) que a colite, até aí desvanecida, irrompe e progride com crises de obstipação ou diarreia, dôres abdominais de predomínio cólico, borborismos excessivos, eliminação de mucosidades, mal estar e pequeno emmagrecimento. Já pela dificuldade de escolher uma dietética simples mas variada numa aldeia sem recursos, já agarrado às formas hoje um tanto arcaicas da alimentação de pequeno resíduo digestivo, inclina-se aos poucos para o regime hidrocarbonado quási estricto. Há 2 anos ainda vem fazer ao Pôrto uma auto-vacina colítica, que o beneficia por algum tempo. Depois o estado agrava-se, com fenómenos espasmódicos provocando-lhe dôres violentas, crises intensas intestinais que obedecem a dois tipos principais — ora térmicas elevadas com obstipação, quási sempre sobrevindas após períodos de hiperalimentação bulímica hidrocarbonada (quási só arrôs e batatas), obrigando-o a acamar, com regime exclusivo de caldos simples, que em poucos dias lhe traziam a sedação lítica febril, ora crises levemente diarreicas com violentas dôres à esquerda, flanco e fossa ilíaca, com irradiações para o períneo e sacro, puxos e tenesmo rectal, freqùentemente com emissão apenas de algumas colheres de muco espêsso, não raro sanguinolento.

Sobrevêm-lhe estes aspectos de colite grave sobretudo a partir do inverno passado (Janeiro de 1934) e as crises de ambos os tipos descritos, tomam então feição quási contínua, impossibilitando-o aos poucos de exercer a sua profissão, já pela astenia em que o lançam, já pelo emmagrecimento rápido a que assiste impressionado — desde ha 5 anos em que é considerado clinicamente curado da tuberculose até Janeiro de 1934, passa de 70 quilos, sucessiva e lentamente para um pêso oscilando pelos 60, e desde então a queda é rapida, perdendo nestes 6 meses 12 quilos, até ao pêso actual de 48 — já ainda pelas dôres contínuas na fossa ilíaca esquerda com fenómenos de antiperistaltismo, evacuações pequenas em fita delgada e mole uns dias, seguidas dum dia de dejecções pastosas com algumas cibalas, abundantes

(*trop plein*?), outras ainda apenas eliminação de muco sangrento, por vezes com expulsão difícil e dolorosa de gazes. A par de emaciação, o seu aspecto psíquico modifica-se, impressionável, irritado, sobretudo arreigado à alimentação hidrocarbonada que neste período não passa de enormes, formidáveis quantidades de arrôs, pois o apetite em vez de reduzir como parecia natural, conserva-se e é mesmo exaltado em certos períodos, com o aspecto bulímico já referido, provocando inaptência digestiva e crises térmicas, algumas farinhas finas, um pouco de batata, com restrição quási total de azotados de origem animal, e exclusão absoluta de frutas ou vegetais folhudos. A glossite surge apenas ha algumas semanas, com pequena ardência associada.

É então que resolve vir ao Pôrto, consultando o Dr. Pinto Leite na esperança de lhe aliviar as perturbações digestivas, vindo ao Laboratorio no sentido de esclarecer se estas perturbações actuais estariam ligadas com a sua bacilose passada, pensamento que traz arreigado no espírito e que por assim dizer é o único que o apavora.

Ao observá-lo, notando a sua palidês, emaciação, glossite e perturbações de tipo diarreico, embora dolorosas, sugeriu-me a ideia de perniciosidade e neste sentido procedi ao exame citológico do sangue, exame fecal, ignorando, porque o doente m'o ocultou, que já fôra observado pelo Dr. Pinto Leite, e combinando imediatamente proceder à prova de secreção gástrica post-histamínica, que não se chegou a realisar pois o doente manteve uma resistência e esforço muscular tal que a sonda gástrica não conseguiu passar o esôfago, a-pesar mesmo de anestesia faríngea. Todavia esperava encontrar franca acidês clorídrica livre, o que se confirmou alguns meses mais tarde em Lisboa, nas mãos do Dr. Cascão de Anciães, que realisou prova de secreção gástrica após refeição de Ewald-Boas, e cujo resultado numérico não pude ainda conseguir.

Exame hemocitológico — N.o 78.300 — às 18 horas de 17-VIII-1934:

Hemoglobina (por cento)	83 %
Hemoglobina (em pêso)	11,62 gr.
Valor globular	1,038
Glóbulos rubros por mm.^{3}	3.996.000
Glóbulos brancos por mm.^{3}	7.800
Relação leuco-rubra	1/512
Hematoblastes por mm.^{3}	86.000

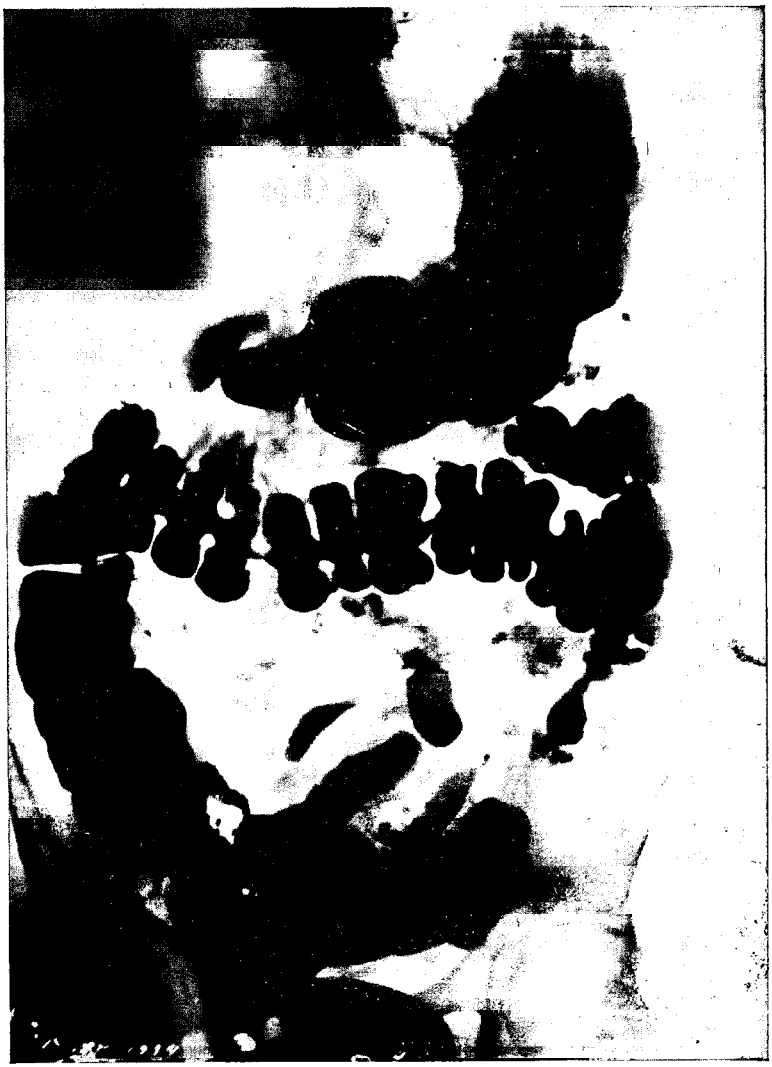
Fórmula:	%	mm.^{3}
Neutrófilos	66,4	5.179
Eosinófilos	2,4	187
Basófilos	0,6	47
Monocitos	3,0	234
Linfocitos	27,6	2.153
	100,0	7.800

Alterações citológicas rubras: — Anisocitose moderada com macrocitose, e alguns raros mègalocitos hipercrómicos. Ausência doutras alterações e de glóbulos rubros nucleados. Fórmula do diâmetro globular:

micras	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8
glóbulos	2	15	35	32	12	4

Diâmetro globular médio — 8,792 micras. Microcitos — 0 o/o. Normocitos — 52 o/o. Macrocitos — 48 o/o. Reticulocitos — 0,5 o/o.

Alterações citológicas brancas: — Raros plèocariocitos (Pittaluga).



ESTAMPA II

RADIOGRAFIA GASTRO-INTESTINAL (COM CLISTER OPACO)
(OBS. XXV) (DR. PINTO LEITE)

Imagem nuclear neutrófila (Cooke e Ponder) I/4 (2,5 bastonetes) II/23,5 III/39 IV/23,5 V/8 VI/2 e 3,5 o/o de metamielocitos neutrófilos. — Índice nuclear neutrófilo (Sabrazés) — 314. Imagem e índice nuclear eosinófilo (Sabrazés e Muratet) — I/0 II/62,5 III/37,5. Índice — 237,5. Azurofilia linfocitária (1/9,9) e monocitária (3/10). Ausência de monocitos extravagantes (Naegeli).

Alterações hemáticas: — Coagulabilidade e tempo de sangria sub-normais. Boa retractibilidade do coágulo. Sôro sanguíneo sem hiperbilirubinemia nítida. Reacção de Wassermann absolutamente negativa. Calcemia (método de Clark) por litro de sangue — 0,072 grs.

Exame sumário da urina da ocasião - Urina um tanto urobilínica (0,200), sem albumina nem glucose, forte roseinúria, indigúria e melanoidúria mais moderadas. Urina levemente turva por flocos mucosos.

Exame sumário fecal (17-VIII-1934) — Fezes semi-moldadas, em fita, moles, um tanto fétidas, de reacção ácida leve. Pesquiza parasitológica negativa. Fibras musculares raras, bem digeridas, bastantes sabões e cristais de ácidos gordos, prova de digestão hidrocarbonada um tanto positiva (vestígios de amido intracelular, tom eritrodextrínico geral). Fermentações muito positivas, com persistência de reacção levemente ácida. Ausência de sangue oculto. Pesquiza bacteriológica de acidófilos negativa. Flora microbiana exagerada, mas banal, com predomínio de flora de Gram negativo; a cultura desenvolveu bem, bacterias do tipo colibacilar, e rara flora cócica de Gram positivo.

Exames radiográficos pulmonar e gastro-intestinal, realisados pelo Dr. Pinto Leite, revelaram:

Radiografia pulmonar — Franca opacidade da parte apical e hilar do pulmão direito, com numerosas trabéculas de esclerose brônquica ramificada, ocupando ainda a parte hilar do pulmão esquerdo, aspecto exclusivamente fibroso, concordante com a hipotese clínica de processo bacilar parado, não evolutivo. (Est. I).

Radiografia gastro-intestinal — Estômago enchendo normalmente, evacuação normal rápida com hiperquinésia. Duodeno normal. Pequeno atraso na passagem do ceco e colon ascendente. Transverso com fundos haustos de hiperquinésia peristáltica. Para tornar possível a visibilidade do colon descendente e sigmóide, fez-se clister opaco, dificultado por hiperestesia e falta de domínio psíquico do doente, mas que pareceu demonstrar na união do sigmóide com o descendente, a presença duma estenose, não permitindo a passagem do clister e afectando num ponto um aspecto de folha de trêvo esboçada. (Est. II).

De posse de todos estes elementos, combinamos, eu e o Dr. Pinto Leite, e na presença do nosso colega doente, o modo de proceder em face dêste caso.

Duas hipóteses foram formuladas:

A primeira, para a qual de preferência se inclinava o Dr. PINTO LEITE, considerando-se o estado depauperado do doente à presença de lesão sigmoideia estenosante e crises sucessivas lembrando o tipo da obstrução intestinal sub-aguda, atribuindo-se à estenose uma possível etiologia bacilar ulcerosa, absolutamente impossível de diagnosticar com segurança só com os elementos clínicos, e considerando não apagadas as lesões pulmonares. Daqui a terapêutica seria intervencionista — laparatomisar o doente, com o sentido quási seguramente de estabelecer o anus ilíaco talvez temporário, aliviando os actos digestivos, permitindo assim um regresso do estado geral e pulmonar — desde que um tratamento anti-espasmódico prévio não modificasse o aspecto radiológico da lesão sigmoideia.

A segunda hipótese, pela qual eu mantinha a preferência, atribuindo o estado do doente a perturbações meramente de nutrição defeituosa, verdadeira carência multiforme, causa primeira da emaciação e perturbações digestivas graves e posteriormente, já quando estas bem constituidas, de processo anémico pernicioso sobreposto; considerando ainda o processo pulmonar antigo como não intervindo na fase actual da doença, e impossibilitado, por falta de elementos seguros, de atribuir qualquer responsabilidade primitiva à aparente estenose sigmoideia, reservando este ponto para futura discussão (associação funcional espasmódica, atendendo aos desiquilibrios neuro-vegetativos manifestos do doente?). De acordo com êste modo de ver, estava indicado o tratamento dietético, que em face do passado bacilar do doente, era mais prudente ser rico, constituido por regime proteínico elevado, associado a abundância de frutas, em vez do regime exclusivo de frutas e lácteo (albuminoso ou total) tantas vezes aconselhado em casos funcionalmente semelhantes da literatura médica. No regime um lugar predominante seria dado ao fígado de vitela cru, em vista do aspecto hemático tipicamente pernicioso, embora atenuado, e além disto fornecer-se-iam injecções de extracto hepático. Escusado será dizer — exclusão total dos hidrocarbonados e gorduras habituais da alimentação. Como tratamento medicamentoso — cálcio e hormona paratiroideia, e de resto uso contínuo dum anti-espasmódico.

Sob o ponto de vista prognóstico a segunda hipótese era muito favorável, e o doente internado numa Casa de Saúde estava em condições ótimas de se poder modificar por completo a orientação terapêutica seguida. E em consequência, combinou-se proceder à terapêutica dietética e medicamentosa, tal como apontada acima.

O doente iniciou em 21-VIII-1934 as injecções de extracto hepático — 2 ampolas de Campolon por dia até iniciar o regime hepático fresco, passando a 1 ampola diária até depois da máxima resposta reticulocitária que só se produziu na noite de 27-28-VIII. Em 23-VIII, o doente entra para a Casa de Saúde, iniciando em 25 o seguinte regime diário: — 200 gramas de fígado de vitela em bifes espêssos, grelhados, muito mal passados (dose que se subiu no mesmo dia para 400 gramas em vista do apetite e magnífica tolerância e paladar do doente) — 200 gramas de carne muscular de



ESTAMPA III

RADIOGRAFIA DOS CÓLONES (CLISTER OPACO)
(OBS. XXV) (PROF. DR. ROBERTO DE CARVALHO)

boi, grelhada e mal passada — 2 caldos simples de hortaliças, coados, sem farináceos. — 12 bananas perfeitamente maduras — uvas e laranjas (chupadas), creme de pêra ou de maçã, coado e com pouco açucar.

No dia de entrada para a Casa de Saúde (23-VIII), o pêso do doente chegou ao seu mínimo (47,2 quilos). Em 26 à tarde, sensação de euforia, ausência de dôres — foi neste dia que se iniciou a elevação reticulocitária, com aparição de alguns mègaloblastos, que até aí não encontrara. Na manhã de 28 (dia da crise reticulocitária) cólicas fortes, com urinas uráticas e úricas, dejecções repetidas e abundantes — possível crise de « trop plein » intestinal, pois nos dias anteriores as dejecções tinham sido diminutas. E foi a última crise dolorosa intensa que o doente teve.

Daí em diante passa regularmente, com dôres reduzidas, aumento sucessivo de pêso (50,8 — ganho de 3,6 quilos nesta 1.ª semana), defecações que chegaram a ser perfeitamente moldadas, de consistência e diâmetro normal, sem ocasionar dôres à esquerda, o que mais radicou no meu espírito a importância secundária da estenose revelada aos Raios X, o que foi confirmado logo nessa semana por novo clister opaco que conseguiu iluminar zonas suprajacentes à lesão, e sobretudo mais tarde (no Porto e Lisboa) em que exames radiológicos repetidos após clister provaram nitidamente a simples presença duma sub-estenose, de natureza possivelmente inflamatória, mas de etiologia absolutamente indefinida. (Est. III e IV).

No fim desta 1.ª semana de regime e terapêutica hepática injectável, o aspecto hemático estava quási normalisado (30-VIII), as fezes embora guardando as mesmas características de insuficiência digestiva gorda e hidrocarbonada, eram já de aspecto morfológico normal e fermentações quási nulas.

Cometi então o êrro de consentir o uso de pequenas quantidades de farinha de pau nos caldos, que o doente achava demasiado lisos, mas daí em diante começou a abusar, comendo àlém do regime perfeitamente suficiente a que estava sujeito — e que deveria ter sido mantido integro o tempo bastante para modificar em absoluto as condições funcionais do seu intestino, reconheci-o depois — comendo uma quantidade apreciável, crescente, de farinha de pau, não só nos caldos, mas em papas, acrescidas em breve de cremes de tapioca, pão, etc.. Desde então já as fermentações se exageraram até quási ao nivel primitivo, e as fezes retomaram o seu aspecto heterogéneo, ora pastosas, semi-moldadas, fermentadas, um tanto fétidas, e de novo a reaparição de algumas dôres por todos os cólones, borborismos exagerados. Notar-se-há ainda que com êste acréscimo de hidrocarbonados o regime era de superalimentação excessiva, já de per si sobrecarregando os actos digestivos, até aí tão deficientes. Quando o soube quiz recuar, mas a resistência passiva do doente, o seu factor psíquico, impossibilitou êste desejo, e o doente àlém disso andava já nesta altura impressionado pela diversidade de opiniões de numerosos médicos que consultava, e que por via de regra só o examinavam unilateralmente.

Porem se isto interessava apenas à curabilidade do aspecto funcional digestivo, não deixou contudo de persistir melhoria geral, progressiva e

franca. Ao fim dum mês o pêso aumentara mais de 8 quilos (55,8) e quando se retirou em Dezembro para a sua terra natal levava cêrca de 12 quilos (59), ganhos neste intervalo de 5 mezes. Nunca mais houve incidentes graves intestinais, de qualquer dos dois tipos apontados na história da doença—térmicos ou muco-sanguinolentos – mantendo constantemente uma apirexia quàsi absoluta, apenas com moderadas dôres intestinais matutinas e um pouco de mal estar, estado psíquico inalterável — o seu peor inimigo.

Um exame rectoscópico (Dr. ARAÚJO TEIXEIRA) não revelou existência de lesões, apenas pequena irritação hemorroidária que cedeu às aplicações de correntes de alta freqüência.

Mais alguns permenores antes de terminar com a evolução hematológica deste caso, e para ajudar à compreensão dos seus altos e baixos:

De 21 a 30 - VIII tomou 15 injecções de extracto hepático (Campolon), abandonadas nessa altura e substituidas a partir dêsse dia por injecções de gluconato de cálcio, intramusculares e diárias (10 cc. de soluto a 10 °/o)— recusou-se a tomar lactacto ou clorêto de cálcio *per os* — acompanhadas de injecções diárias de 5 unidades de parathormona COLLIP (Lilly) que em três semanas fez subir a calcemia de 0,070 para 0,144 grs..

Na semana seguinte ao abandono do extracto injectável de fígado o hemograma desceu ao nivel primitivo e dois dias depois confirmava-se essa baixa por decréscimo maior, a-pesar-do regime hepático de WHIPPE — 400 grs. diárias, mantidos sem interrupção (hemogramas de 6 e 8-IX).

Tomou então mais 10 injecções de extracto hepático (Campolon) desde 10 a 20-IX, cujo benefício foi compensador (hemogramas de 13, 20 e 27-IX).

Após êste novo abandono ainda houve queda do complexo rubro (5-X) apenas temporário, pois bem depressa se normalisou e se manteve desde então numa remissão anémica completa, apenas com o uso do regime hepático fresco de MINOT e MURPHY. (hemogramas de 11-X e 7-XI).

Eis agora os resultados condensados dos exames hematológicos realizados durante a evolução até aqui referida, com exclusão do primeiro exame já anteriormente descrito:

	23-VIII-1934	30-VIII-1934	6-IX-1934	8-IX-1934	13-IX-1934
Hemogl. (por cento) . . .	81 o/o	87 o/o	79 o/o	78 °/o	80 o/o
Hemogl. (em pêso) . . .	11,34 grs.	12,18 grs.	11,06 grs.	10,92 grs.	11,2 grs.
Valor globular.	1,039	0,923	1,054	1,057	1,033
Glób. rub.por mm.^{3} . . .	3.908.000	4.712.000	3.746.000	3.690.000	3.872.000
Glób bra. por mm.^{3} . . .	5.200	7.100	6.360	6.400	7.500
Relação leuco-rubra . . .	1/751	1/663	1/589	1/576	1/516
Hematob. por mm.^{3} . . .	75.000	124.000	37.000	25.000	40.000

	20-IX-1934	27-IX-1934	5-X-1934	11-X-1934	7-XI-1934
Hemogl. (por cento) . . .	85 o/o	92 o/o	86 o/o	94 o/o	100 o/o
Hemogl. (em pêso) . . .	11,9 grs.	12,88 grs.	12,04 grs.	13,16 grs.	14 grs.
Valor globular	0,986	0,971	0,995	0,918	0,963
Glób. rub. por mm.^{3} . . .	4.310.000	4.940.000	4.318.000	5.116.000	5.188.000
Glób. brancos por mm.^{3}. .	7.160	9.060	8.140	7.000	14.900
Relação leuco-rubra . . .	1/619	1/545	1/530	1/731	1/341
Hematoblastes por mm.^{3} .	53.000	82.000	154.000	190.000	192.000



ESTAMPA IV

RADIOGRAFIA DOS CÓLONES (APÓS DEJECÇÃO DO CLISTER OPACO)
(OBS. XXV) (PROF. DR. ROBERTO DE CARVALHO)

Fórmulas:	21-VIII	22-VIII	23-VIII		24-VIII	25-VIII	26-VIII	27-VIII
	o/o	o/o	o/o	mm.3	o/o	o/o	o/o	o/o
Neutrófilos	66,0	54,0	44,4	2.310	54,33	65,4	58,6	40,0
Eosinófilos	3,25	4,6	4,0	208	4,17	4,0	8,4	9,0
Basófilos	1,0	1,1	0,8	41	0,83	—	1,0	1,0
Monocitos	5,0	5,3	6,8	353	5,33	7,2	7,2	7,4
Linfocitos	24,75	35,0	44,0	2.288	35,34	23,4	24,8	42,6
	100,00	100,0	100,0	5.200	100,00	100,0	100,0	100,0

Fórmulas:	28-VIII	30-VIII		8-IX		11-X		7-XI	
	o/o	o/o	mm.3	o/o	mm.3	o/o	mm.3	o/o	mm.3
Neutrófilos . .	60,6	38,0	2.698	44,6	2.854	41,6	2912	66,0	9.834
Eosinófilos . .	3,0	10,25	728	7,0	448	16,8	1.176	13,6	2.026
Basófilos . .	0,4	0,25	17	0,4	26	0,8	56	—	—
Monocitos . .	4,6	5,25	373	8,4	538	8,0	560	4,8	715
Linfocitos . .	31,4	46,25	3.284	39,6	2.534	32,8	2.296	15,6	2.325
	100,0	100,00	7.100	100,0	6.400	100,0	7.000	100,0	14.900

Resposta reticulocitária — De 21 a 25-VIII, glóbulos grânulo-filamentosos, oscilando entre 0,4 e 1,2 o/o. Em 26-VIII — 2,4 o/o às 12 horas, 2,5 o/o às 16 horas, 2,9 o/o às 20 h. Em 27-VIII —3,2 o/o às 12 h., 5,3 o/o às 19 h. Em 28-VIII, 2,3 o/o às 17 h. Em 30-VIII 1,7 o/o.

Alterações citológicas rubras: Apareceram mègaloblastos respectivamente 0,2 o/o, 0,4 o/o, 0,6 o/o, 0,2 o/o nos exames de 27, 28 e 30-VIII e 8-IX, todos de protoplasma fortemente basófilo, com diâmetro variando entre 12,4 e 16 micras, com núcleos mais ou menos reticulados. Fórmula do diâmetro globular no último exame (7-XI):

micras .	6,8	7,6	8,4	9,2	10
glóbulos.	3	36	42	18	1

Diâmetro globular médio — 8,224 micras. Microcitos — 0 o/o. Normocitos — 81 o/o. Macrocitos — 19 o/o.

Alterações citológicas brancas: Imagens nucleares neutrófilas de Cooke e Ponder. Índices nucleares neutrófilos (Sabrazés).

			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII				
21-VIII	3	(2	bast.)	19,6	43,7	24	7	2	0,7	— e 2,75	o/o	de	met.	321,2
22-VIII	3,4	(1,5	»)	20,9	47,3	22,3	5,4	0,7	—	— e 2	»	»	»	307,5
23-VIII	5	(1,8	»)	25,3	40	21,6	5,7	2,4	—	— e 2,7	»	»	»	308,9
24-VIII	10,2	(2,1	»)	26,1	36,7	22,2	4,2	0,6	—	— e 3,6	»	»	»	285,9
25-VIII	4,75	(1,25	»)	26,75	33,75	26	7	1,5	0,25	— e 0,5	»	»	»	313,3
26-VIII	11,7	(1,8	»)	37,6	34,5	12,9	2,7	0,6	—	— e 3,6	»	»	»	259
27-VIII	9,9	(0,6	»)	30,1	37,2	16,8	4,2	1,2	0,3	0,3 e 1,5	»	»	»	281,6
28-VIII	10,2	(1,8	»)	28,2	34,3	21,6	4,5	0,9	0,3	— e 1,5	»	»	»	285,9
30-VIII	14,4	(2	»)	38,4	32,4	10,8	3,2	0,8	—	— e 0,8	»	»	»	252,4
8-IX	8,1	(1,2	»)	33,1	39,6	17,7	1,5	—	—	— e 0,3	»	»	»	281,4
11-X	26	(4	»)	48	22	4	—	—	—	— e 1	»	»	»	206
7-XI	37	(5	»)	40	23	—	—	—	—	—	—			186

Imagens nucleares eosinófilas (SABRAZÉS e MURATET). Índices nucleares eosinófilos:

	I	II	III	IV					
21-VIII	—	75	25	—	e	7 o/o	de	metamielocitos	225
22-VIII	—	66,7	33,3	—	e	7 o/o	»	»	233,3
23-VIII	3,5	75	21,5	—	e	9 o/o	»	»	218
24-VIII	18,2	72,7	9,1	—	e	12 o/o	»	»	190,9
25-VIII	—	68,9	31,1	—	e	3 o/o	»	»	231,1
26-VIII	10	74	14	2	e	2 o/o	»	»	208
27-VIII	8	68	22	2	e	6 o/o	»	»	218
28-VIII	6	75	19	—	e	6 o/o	»	»	213
30-VIII	20	60	12	2	e	4 o/o	»	»	196
8- IX	8	72	20	—			—		212
11- X	37,5	57,5	5	—	e	2,5 o/o	de	metamielocitos	167,5
7- XI	37	63	—	—			—		163

Alterações hemáticas: Calcemia por litro de sangue (CLARK) em 30-VIII — 0,070 grs. Calcemia por litro de sangue (CLARK) em 11-X — 0,144 grs. Sempre coagulabilidade e tempo de sangria normais, boa retractibilidade do coágulo. Sôro sanguíneo nunca chegando a revelar hiperbilirubinemia.

Exames sumários de urinas — Sempre sem elementos anormais, um tanto urobilínicas no início, pálidas nos últimos exames, quantidades decrescentes de indigúria e roseinúria. Urática e úrica no dia da crise reticulocitária (28-VIII). Daí em diante, nas semanas seguintes, poliúria pálida exagerada, às vezes excedendo 3 litros, e nomeadamente matutina.

Exames sumários de fezes — Nunca revelaram parasitas. Sempre insuficiência digestiva gorda (sabões e ácidos gordos) e hidrocarbonada moderadas, magnífica digestibilidade das fibras musculares. As fezes de aspecto mais normalisado foram as do período 29-VIII a 2-IX, sem fermentações em excesso, morfològicamente normais. Desde então sempre com excesso de fermentações, reacção ácida leve. Pesquizas de sangue oculto e bacilos da tuberculose, sempre negativas.

Para finalizar, êste doente e presado colega retira-se com um aspecto sanguíneo perfeito e normal, revelando quando muito uma macrocitose residual, com um ganho de 12 quilos no pêso, regularisação franca, mas não completa das suas funções digestivas e uma incógnita indecifrável para a clínica—a de sub-estenose sigmoideia—cuja evolução, localisação e aspecto radiológico último, não parece conformar-se com a hipótese bacilar ulcerosa. Fica como suspeita pendente a dum processo de sigmoidite localisado, mas cujo tipo lesional só uma laparatomia exploradôra e resecção no caso de necessidade com o competente exame histológico, poderia esclarecer um pouco melhor... desde que não ande por ali processo degenerativo.

E para desejar seria qne o aspecto psíquico se modificasse para melhor, ganhando em confiança, domínio da vontade e optimismo.

Observação XXVI — 1935

E. M., 56 anos, viuvo, serralheiro, nascido e residente no Porto. (Observação pessoal na enfermaria 3 do Hospital de Santo António, sob a direcção do Prof. Dr. Azevêdo Maia).

Observação em 16-I-1935:

Palidês acentuada da pele, de tom leve amarelado, descoloração das mucosas, ténue sub-icterícia conjuntival. Emmagrecimento moderado (pêso 53), mas aspecto emaciado geral já há anos, ùltimamente mais acentuado, saliência das partes ósseas, salvo na face onde há leve opilação com suculência cutânea. Diminuição franca da camada célulo-adiposa. Astenia pronunciada, com absoluta inaptência actual para o trabalho que abandonou há mêses. Estado vertiginoso atenuado, com algumas tonturas. Leve surdês, como torreia purulenta moderada pelo canal auditivo esquerdo, e eczematição do pavilhão da orelha do mesmo lado, cicatrizes traumáticas em várias regiões do corpo. Apetite regular, embora moderado. Má dentição, com falta de 14 dentes entre ausentes e meras raizes, os restantes com piorreia alvéolo-dentária nítida, atrofia e leve tumefacção gengival. Mau gôsto e mau hálito. Língua com zonas limitadas de despapilação total na parte média do dorso e ponta da língua, sem enduto esbranquiçado e com numerosos sulcos profundos da mucosa. Ausência de eritema e de sensação de ardência lingual. Ausência de sintomatologia gástrica.

Abdomem um pouco distendido e proeminente na zona infra-umbilical, depressiva e mole, permitindo bom exame visceral. Fígado normal à percussão. Ausência de dôres à palpação intestinal, revelando-se apenas pequeno gargolejo direito, cecal.

Diarreia acentuada até 5-6 dejecções por dia, de fezes pastosas, amarelas, fétidas, de consistência um tanto betuminosa, às vezes acompanhadas de muco e estrias sanguinolentas, com leves puxos e tenesmo rectal.

Baço normal à percussão. Poliadenia inguinal nítida e pequenos gânglios axilares e cervicais. Ausência de hemorragias.

A auscultação pulmonar revela apenas pequenos sarridos de congestão da base direita, de resto não há tosse nem expectoração.

Ausência de sôpros cardíacos, ruidos regulares com exagero do segundo som aórtico. Pulso normal e bradicárdico, tensões 12/9 — I. O. — 2, ao PACHON (H. D). Pequena dispneia de esfôrço.

Leves parestesias nos dedos das mãos e pés. Reflectividade e sensibilidade geral normal. Estado mental pobre, pequena indiferença psíquica, leves cefaleias vagas.

Nos antecedentes apura-se com segurança alcoolismo inveterado, desde muito novo, parecendo-lhe imputáveis a polidipsia e poliúria que já há muito refere, assim como vertigens a que é sujeito de longe em longe. Ignora a sífilis. Vários venéreos banais. De 14 filhos, apenas conserva 3, um

deles tendo tido meningite em criança, ficando mudo, os restantes falecidos de enterites e causas ignoradas nos primeiros anos de idade.

Magro e fraco há muitos anos, passava no entanto regularmente. Refere que a sua actual doença se iniciou em Setembro último, após um purgante salino que ocasionou forte diarreia com dôres e pêso rectal, emissão de mucosidades sanguinolentas, diarreia que persistiu exagerada, sem horas certas nem relação nítida com as refeições, e que aos poucos o foi enfraquecendo, com emmagrecimento e palidês progressivas. Abandona o trabalho por fatigabilidade, e vendo-se cada vez mais depauperado, resolve internar-se no Hospital, entrando para o serviço do Prof. Dr. AZEVEDO MAIA em 31-XII-1934.

A alimentação seguida há muitos anos é quási exclusivamente hidrocarbonada, com raros azotados (algum bacalhau, raríssimas vezes carnes), exclusão completa de frutas, isenção de hortaliças, salvo por vezes nos caldos. Abuso excessivo de vinho e aguardente, tanto às refeições como fora delas.

Após um pequeno período em que o doente foi mantido com medicação obstipante (tanigéneo e bismuto) a resposta do exame hematológico pedido, orientando a diagnose no sentido de Anemia Perniciosa fez intervir a opoterapia fresca de WHIPPLE que iniciou em 15-I, ingerindo diàriamente 200 gramas de fígado de vitela cru.

Exames laboratoriais:

Exame de fezes — 16-I — Pastosas, aderentes, de aspecto e consistência betuminosa mole e corada de amarelo camurça, reacção ácida leve, não espumosas. Exame parasitológico revelou raros ovos de tricocéfalo triquiuro (400 por grama de fezes) e pequena abundância de protozoários do tipo da circomona intestinal. Provas digestivas: — fibras musculares perfeitamente digeridas, numerosíssimos sabões, raras gotículas de gordura neutra e raras agulhas de ácidos gordos, prova de hidrocarbonados negativa (ausência de celulas polposas ou outras de origem hidrocarbonada, sôbre as quais estabelecer esta prova). Prova de fermentações muito positiva com reacção levemente alcalina. Prova de coloração normal. Reacção de WEBER negativa. Flora microbiana mixta banal, com predomínio da flora de GRAM negativo.

Exame sumário de urina — Densidade a 15° — 1,0144. Amarela e transparente, não urobilínica, sem glucose mas com vestígios ténues de albumina, leve roseinúria, sem indigúria apreciável.

Prova de secreção gástrica post-histamínica — 19-I: Colheita de suco em jejum, 20 e 40 minutos após injecção de cloridrato de histamina Roche (1/10 de miligr. por 10 quilos de peso — 0,6 miligr.):

	Antes da injecção em jejum	20' após injecção	40' após injecção
Volume	32 cc.	41 cc.	82 cc.
Caracteres . . .	Bastante mucoso alguma bile	Fluido, quási ausência de bile	Fluido, bastante bile
H Cl livre . . .	0,113 o/o	0,203 o/o	0,200 o/o
Acidês total. . .	0,118 o/o	0,226 o/o	0,220 o/o

Exame do sedimento—banal, mucoso, com raras células leucocitárias. Bactereologicamente pequena flora de GRAM negativo, tipo colibacilar.

Evolução hematológica:

	16-I-1935	24-I-1935	2-II-1935
Hemogl. (por cento)	67 o/o	79 o/o	88 o/o
Hemogl. (em pêso)	9,38 grs.	11,06 grs.	12,32 grs.
Valor globular . .	1,374	1,104	1,091
Glób. rub. por mm.^{3}	2.437.000	3.578.000	4.032.000
Glób. br. por mm.^{3}	5.060	6.480	7.300
Rel. glób. br./rubros	1/481	1/552	1/552
Plaq. por mm.^{3} . .	134.000	162.000	186.000

	16-I		19-I	21-I	23-I	24-I		26-I	31-I	2-II		4-II	7-II
Fórm.	o/o	mm^3	o/o	o/o	o/o	o/o	mm^3	o/o	o/o	o/o	mm^3	o/o	o/o
Neutróf.	53,0	2.682	68,4	64,0	50,6	54,0	3.499	42,8	48,8	52,4	3.825	53,8	44,2
Eosinóf.	9,2	465	5,6	4,6	10,6	11,4	739	17,6	16,4	12,4	905	12,8	7,4
Basóf. .	—	—	1,0	1,0	1,8	1,0	64	1,4	1,8	3,4	248	0,8	2,4
Monoc.	6,2	314	6,2	6,8	9,2	12,4	804	10,6	12,8	10,8	788	7,0	9,6
Linfoc. .	31,6	1.599	18,8	23,6	27,8	21,2	1.374	27,6	20,2	21,0	1.534	25,6	36,4
	100,0	5.060	100,0	100,0	100,0	100,0	6.480	100,0	100,0	100,0	7.300	100,0	100,0

Alterações citológicas rubras: Anisocitose franca com predomínio macrocítico. Moderada poiquilocitose, rara policromasia. Raros glóbulos rubros nucleados, apenas nos exames de 16 e 19-I e 4-II — (0,2 o/o em cada) — de tipo mègaloblástico basófilo, medindo entre 11,2 e 14,4 micras, núcleos reticulados volumosos de 8 a 10 micras. Resposta reticulocitária — 7,7 o/o (16-I); 6,5 o/o (19-I); 7,5 o/o (21-I); 6,45 o/o (23-I); 7,1 o/o (24-I); 3,45 o/o (26-I); 2,65 o/o (2-II); 2,65 o/o (4-II); 1,75 o/o (7-II). Fórmulas dos diâmetros globulares:

micras . .	3,6	4,4	5,2	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6	
glóbulos .	0,5	0,5	2	3,5	4	14,5	26	31	10,5	5,5	2	16-I-1935
glóbulos .	—	0,5	0,5	3,5	4,5	18	39	29	4,5	0,5	—	2-II-1935

Microcitos — 6,5 o/o e 4,5 o/o. Normocitos — 44,5 o/o e 61,5 o/o. Macrocitos — 49,0 o/o e 34,0 o/o respectivamente em 16-I e 2-II.

Diâmetros globulares médios — 8,640 micras (16-I); 8,380 micras (2-II). Volume globular: 29,2 o/o e 41,6 o/o respectivamente em 16-I e 4-II. Volume plasmático 70,8 e 58,4 o/o respectivamente em 16-I e 4-II. Volume globular médio 111,1 micras cubicas (16-I); 103,2 micras cúbicas (4-II). Hemoglobina globular média—37,9 micromicrogramas (16-I); 30,5 micromicrogramas (4-II). Concentração hemoglobínica globular média — 31,66 e 29,61 o/o respectivamente em 16-I e 4-II.

Alterações citológicas brancas: Leve anisocitose neutrófila. Alguns plèocariocitos (PITTALUGA). Imagens nucleares neutrófilas de COOKE e PONDER e índices neutrófilos:

	I	II	III	IV	V	VI	VII	Indices
16-I-1935	6,3 (1,5 B)	24	31,3	25,5	10,8	2,1	—	e 1,2 de mtmielo. 316,8
19-I-1935	6,6 (1,2 B)	28,8	30,9	23,8	8,7	1,2	—	e 0,3 » » 302,8
21-I-1935	7,2 (1,5 B)	27,3	33,3	19,6	11,1	1,2	0,3	— 304,9
23-I-1935	7,6 (1,2 B)	29,6	32,8	17,6	10,4	1,6	0,4	e 1,2 de mtmielo. 301
24-I-1935	13,3 (3 B)	27	30,7	20,3	7,7	1	—	e 0,3 » » 285,1
26-I-1935	12,8 (1,6 B)	29,6	34,4	17,2	6,0	—	—	e 0,6 » » 274
31-I-1935	16,4 (4 B)	34,8	31,2	13,6	3,2	0,8	—	e 0,8 » » 254,8
2-II-1935	22 (4,7 B)	36,4	27,3	10,3	4	—	—	— 237,9
4-II-1935	24 (5,3 B)	40,7	25,7	8,3	1,3	—	—	e 0,3 de mtmielo. 222,2
7-II-1935	31,7 (8,3 B)	35,4	24,3	7,3	1,3	—	—	e 0,6 » » 211,1

Imagens e índices nucleares eosinófilos de SABRAZÉS e MURATET:

	I	II	III	IV	V	
16-I-1935	6	40	40	12	2	e 2 o/o de mielo e mtmielo. 264
21-I-1935	10	50	36	4	—	e 3 o/o » » » » 234
24-I-1935	14	61	23	2	—	e 2 o/o » » » » 213
31-I-1935	19	64	17	—	—	— 198
7-II-1935	24,5	60	14,5	—	—	— 189

Azurofilia linfocitária — em 16-I (10/158 = 1/15,8 = 6,3 o/o); em 2-II (35/105 = 1/3 = 33,3 o/o) — Azurofilia monocitária — em 16-I (11/31 = 1/2,8 = 35,5 o/o); em 2-II (31/54 = 1/1,7 = 57,4 o/o) = Alguns monocitos extravagantes (NAEGELI) em todos os exames.

Alterações hemáticas: 16-I — Coagulabilidade e tempo de sangria normais, retractibilidade exagerada, com leve coagulação plasmática. Sôro sangùíneo de aspecto normal, não colémico. Ureia sangùínea — 0,542 grs. o/oo; Cálcio sangùíneo (CLARK) — 0,094 grs. o/oo; Glicose sangùínea — 1,250 grs, o/oo. Reacção de WASSERMANN — absolutamente negativa. Índice antitrípsico — 50. 4-II — Ureia sangùínea — 0,304 grs. o/oo, Cálcio sangùíneo (CLARK) — 0,101 grs. o/oo.

O doente saiu do Hospital 23 dias depois do início da hepatoterapia (7-II-1935) já muito melhorado, com 1 e 2 dejecções pastosas ou semi-moldadas, embora conservando as mesmas características esteatorreicas, língua perfeitamente papilada e com menos sulcos profundos, bom apetite, aumento de pêso (55 em 1-II), já regularmente forte e com fôrças para trabalhar. Apenas se retira com hipertensão crescente à medida que melhorava, embora com bôa diurese e azotemia decrescente — Tensões em 14-I — 15/10 ao PACHON — Tensões em 7-II — 19/12 I. O. — 4,5 ao PACHON.

Desde então vi o doente por 2 vezes, em fins de Fevereiro e meados de Abril. Na 1.ª data conservando a hipertensão (19/12), mesmo estado geral e hemático (90 o/o de hemoglobina e 4.196.000 de globulos rubros), embora tenha abandonado a hepatoterapia. Na 2.ª data, mais astenisado, com algumas crises diarreicas moderadas (3-4 dejecções uns dias, 1-2 noutros), urinas um tanto urobilínicas e com roseinúria e indigúria acentuadas, leves vestígios de albumina. A hipertensão reduzida para 15/10, talvez em virtude da hipo-alimentação em que o doente está por falta de meios e de trabalho, embora tenha retomado os seus hábitos alcoólicos.

Anemia Perniciosa de Addison-Biermer

Definição e designação

A *Anemia Perniciosa* de *Addison-Biermer* é uma doença que se define e caracterisa:

— Hematològicamente por anemia macrocítica, hipercrómica e megaloblástica, com hematopoiese medular em estado de falência, de intensidade variável — normoeritropenia, leucopenia com neutropenia, plaquetopenia.

— Clìnicamente por associação constante de dois síndromes, de evidência desigual — anémico e digestivo — e muitas vezes um terceiro — nervoso.

— Anátomo-patològicamente por anemia orgânica geral, sideroses múltiplas e tendência para a sistematização da revivescência da mègaloblastose embrionária.

— Étio-patogènicamente por um factor único — a ausência dum estímulo de tipo hormonal eritropoiético *(Addisina, Hemopoietina),* à falta do qual o organismo responde com uma reversão ao tipo de hematopoiese fetal prèhepática pela revivescência eritropoiética do tecido hemohistioblástico mesenquimatoso — a que se associam factores múltiplos: tóxicos, hemolíticos, nutritivos e constitucionais, em predomínio variável; complexo etiológico êste, denunciando-se muitas vezes no decorrer duma afecção aparentemente causal — gravidês, botriocefalose, sprue tropical ou não, cancro gástrico, estenoses intestinais, sífilis, sezonismo, etc. — outras vezes sem relação com qualquer causa apreciável e evidente — a criptogenese tantas vezes descrita.

— Terapêuticamente pelos brilhantes efeitos da administração do factor antipernicioso hepático ou gástrico — ainda hoje infeliz-

mente por identificar — associados ou não a todos os meios que modifiquem os factores tóxicos, hemolíticos, nutritivos e constitucionais.

Eis posta, o mais resumidamente possível, a definição e o problema da *Anemia perniciosa* de *Addison-Biermer,* segundo as considerações mais recentes de conjunto, e que mais longamente discutirei no decorrer dêste estudo.

*

* *

A designação a dar a esta doença, a variedade de títulos sob que é descrita, se hoje já um tanto mais uniforme e universalisada, ainda não conseguiu atingir todavia a perfectibilidade ideal de ser conhecida sob um só nome. Esta mutabilidade denuncia bem a imperfeição dos títulos que lhe tem sido propostos por um grande número de autôres.

As designações primitivas, dadas pelos primeiros autôres que trataram desta forma mórbida, não podem conservar-se: *Anemia Idiopática* (ADDISON 1849-1855), *Anemia Essencial* (LEBERT 1853-1868), (CAZENAVE 1860), *Anemia Perniciosa Progressiva* (BIERMER, 1868-1872) — as duas primeiras porque assentavam sôbre a criptogenese absoluta, que mais tarde ou mais cêdo devia caír em face das causas sucessivas a que foi atribuída, embora tantas vezes erradamente, ou então abrangiam sob o mesmo título muitas das afecções anémicas, já hoje suficientemente individualisadas, mas de que mal conhecemos a étio-patogénese segura e primordial — anemia aplastica, clorose, sindromes agranulocitários, aleucémicos e alguns purpúricos, etc. — a última, que persistiu durante muito tempo e ainda hoje usada, atendendo exclusivamente a duas particularidades clínicas e evolutivas, uma delas errónea — a perniciosidade da afecção, não no sentido que mais tarde EHRLICH lhe deu, mas sòmente pela gravidade desta doença, terminando sempre pela morte e considerando até errado o diagnóstico daqueles casos em que a remissão se fizesse, e a progressividade contínua, sucessiva da anemia, que mais tarde se reconheceu, pelo contrário, sujeita a remissões expontâneas ou terapêuticas, senão por vezes verdadeiras curas. Ainda mesmo que quizessemos manter a perni-

ciosidade no sentido de BIERMER, já hoje não seria aceitável em face da opoterapia moderna, transformando por completo o critério antigo, evolutivo desta anemia.

Reconhecendo estas deficiências, outras propostas apareceram, igualmente inaceitáveis — *Anaematosis* (PEPER — 1875), *Anemia Primária, Anemia hemomielo-tóxica* (RIEUX — 1923).

Em seguida à demonstração por EHRLICH da reversão embrionária ao tipo da mègaloblastose fetal pré-hepática, a designação de *Perniciosa* foi aos poucos tomando, primeiro para os da sua escola (NAEGELI, FERRATA, HIRSCHFELD), depois para numerosos autôres de todo o mundo, aceitando-a ou confirmando-a, o sentido criterioso verdadeiro da doença, segundo o qual só é admissível o diagnóstico de *Anemia Perniciosa* nas formas anémicas que apresentem a revivescência da eritropoiese ao tipo daquela que o embrião tem normalmente na 1.ª fase de vida intra-uterina, antes do aparecimento do esbôço hepático.

Com êste conceito, ou simplesmente utilizando como homenagem justa e merecida o nome dos dois primeiros autôres que individualisaram e estudaram dum modo brilhante a parte clínica e anatómica da doença, a designação desta forma mórbida sofreu modificações, de modo a poderem aceitar-se tôdas, porque se ainda numerosas, reflectem todavia êstes dois critérios:

Anemia hipercrómica mègaloblástica (Schilling — 1928) ou suas variantes *Anemia hipercrómica macrocítica* e mais simplesmente *Anemia macrocitária* — sendo mais perfeita a última, porque as duas primeiras nem sempre são clìnicamente apreciáveis: a hipercromia sendo diminuta ou invertida em alguns casos, a ausência de mègaloblastos (embora presentes nos orgãos hemopoiéticos) sendo notória noutros.

Anemias de tipo Pernicioso (FERRATA — 1923, VILLA — 1934) é uma designação exacta ainda na actualidade, desde que reune muitas das afecções no decorrer das quais aparece a anemia com reversão megaloblástica e seu descendente em circulação, o mègalocito hipercrómico, afecções que se muito embora modernamente tendam cada vez mais a ser consideradas apenas como causas meramente determinantes ocasionais ainda não possuem em seu favor uma demonstração cabal e iniludível, modo de ver que não é aceite pois por uma maioria dos clínicos.

Anemia de Biermer ou birmeriana (em especial autôres ale-

mães), *Anemia de Addison ou addisoniana* (para os autôres anglo-americanos), *Anemia de Ehrlich-Biermer* (NAEGELI — 1934), são demonstrações mais de facciosismo, dando ora a BIERMER ora a ADDISON a prioridade da descrição desta forma mórbida.

A minha preferência foi designá-la como *Anemia Perniciosa de Addison-Biermer,* tal como o meu Mestre THIAGO D'ALMEIDA num seu trabalho, e como muitos outros autôres (CECONI — 1926, HELD e GOLDBLOOM — 1929, ROSLING — 1929, etc.) — destacando assim os dois cientistas de Londres e de Berne, a quem sem dúvida, devemos o impulso que desde os meados do século XIX não tem feito senão crescer persistentemente, guardando a adjectivação de *Perniciosa* para lhe dar em absoluto o sentido de EHRLICH, frisando uma vez mais que assim se designa uma característica hematológica de tipo embrionário e não uma gravidade clínica evolutiva, hoje insustentavel, nem tão pouco uma intensidade oligoémica extrema, pois se pode encontrar perniciosidade mesmo em globulias sensivelmente normais (início ou remissão) e anemias das mais graves não possuirem nenhum caracter pernicioso — mègalocítico hipercrómico e megaloblástico.

História

A história da A. P. estudada na sua evolução sucessiva, pode ser dividida em três períodos distintos, marcados inicialmente, cada um deles, por descobertas importantíssimas que são outros tantos impulsos para o desenvolvimento progressivo da ciência médica neste campo:

1.º período — Anátomo-clínico (desde as 1.as observações até 1881);

2.º período — Hematológico (1881 - 1926);

3.º período — Terapêutico e étio-patogénico (de 1926 em diante).

Êstes períodos, se bem que não correspondentes a uma separação nítida e absoluta, já que em todos êles os estudos abrangeram, como é natural, os variados capítulos da doença — semiologia clínica e especial, terapêutica, étio-patogenia e experimentação — são uma forma de destacar o nome de 6 cientistas. para quem os encómios nunca serão suficientes, já que a partir dêles, a ciência ganhou em entusiasmo, abrindo horizontes larguíssimos a tôdas as investigações, fazendo épocas e escolas, mérito máximo de que depende esta divisão. São êles dois por cada período — ADDISON e BIERMER para o 1.º, EHRLICH e HUNTER para o 2.º, MINOT e CASTLE para o 3.º. É o triunfo, neste campo, da ciência anglo-saxónica e americana.

1.º período (até 1881):

Foi THOMAS ADDISON, clínico londrino, em duas publicações sucessivas sôbre a doença das cápsulas suprarenais (*Anaemia--Disease of the suprarenal capsules* — 1849; *Idiopathic Anaemia*—

On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules — 1855) e nomeadamente no último trabalho, quem sob a designação de *Anemia Idiopática* individualisou nitidamente e pela vez primeira (prioridade defendida calorosamente por PYE-SMITH em 1882 e especialmente por WILLIAM HUNTER em 1888) êste tipo de hemopatia, descrevendo com clarêsa e minúcia os sintomas clínicos, apontando desde logo a ausência de manifestações que pela sua importância denunciassem uma etiologia segura (como hemorragias, diarreias profusas, púrpura), reconhecendo-a como bem diferenciada de outras anemias, como a clorose, A. sezonáticas, e A. consecutivas a outras afecções orgânicas, opondo assim a expressão de «idiopática» à de «sintomática» para frizar bem a impossibilidade de a classificar.

Ainda no campo da anátomo-patologia, descreveu ADDISON algumas das principais lesões orgânicas desta forma anémica, assinalando pela primeira vez a degenerescência gordurosa do miocárdio.

Mas enquanto as publicações de ADDISON ficaram quási exclusivamente limitadas à Inglaterra, sem influírem mais que sôbre alguns autores inglêses, o mesmo não aconteceu com o insigne clínico suisso BIERMER, que conseguiu interessar os médicos de então, mercê de afincado estudo e comunicações em série desde 1868 a 1872 (a 1.ª em 1868 ao 42.º Congresso Alemão de Médicos e Naturalistas, em Dresde; a 2.ª em XI-1871, sôbre 15 casos estudados no Cantão de Zurich; a 3.ª em 1872, trabalho de conjunto no *Korrespondenzblatt für schweizerische Aerzte),* chamando a atenção sôbre esta grave doença hemopoiética a que pôs o nome de *Anemia Perniciosa Progressiva,* sob que ainda hoje é conhecida, fazendo dela uma descrição clínica completa, clássica nos seus tópicos primaciais e pormenorisando-a com considerações etiológicas que embora abandonadas, tiveram nessa época uma grande retumbância.

A BIERMER cabe pois, senão a prioridade, pelo menos o mérito de tornar bem conhecida esta hemopatia e de ter dado o formidável impulso para que desde aí fôsse objecto de metódicos estudos.

Não se pense porém que foram ADDISON e BIERMER os primeiros e únicos que descreveram esta forma anémica e que nenhum clínico antes de 1872 tivesse abordado tal assunto.

Os estudos encetados posteriormente sobre a A. P., vieram denunciar trabalhos anteriores e contemporâneos na Inglaterra, França, Alemanha, Itália e Estados-Unidos.

Na Inglaterra, WILLIAM HUNTER em 1888, ao mesmo tempo que defende a prioridade de ADDISON, demonstra que a 1.ª descrição desta doença data de 1822, em que o escossês COMBE faz a narração dum caso de A. grave seguido de morte *(History of a case of anaemia* — Edinbourg — 1822) oferecendo as características clínicas duma A. P., sem que à autopsia pudesse constatar lesões que lhe sugerissem a causa primária da anemia, embora deduzisse que os sintomas característicos (caquexia anémica com opilação cutânea, astenia, anorexia e diarreia) poderiam ter sido provocados por perturbações dos órgãos da digestão e assimilação.

Mais tarde, ainda na Inglaterra, entre as publicações de ADDISON e as de BIERMER, e influenciados pelos trabalhos do primeiro, seguiram-se observações idênticas de BARCLAY (1851 — 2 casos), WILKS BRISTOVE, BARLOW e outros.

Em França e pelas investigações de LÉPINE em 1877, parece ter sido ANDRAL o primeiro que sob o nome de *Anemias graves* chamou a atenção sôbre estas hemopatias. e posteriormente CAZENAVE (1860) que as descreveu com a designação de *Anemias essenciais,* nome ainda hoje muito usado entre autôres francêses. A êste seguiram-se PIORRY, BEAU e TROUSSEAU. Êste último descreve com notável clareza em 1864 um caso de A. P. gravídica seguida de morte, incluindo-o no capítulo das dispepsias graves, e concluindo por caquexia anémica cuja terminação foi provocada ocasionalmente por invasão variolóide.

Na Alemanha, HERMANN EICHHORST em 1877, além de defender o mérito de BIERMER, aponta LEBERT que desde 1853 e mais tarde em 1868 no seu *Tratado de Medicina Interna,* descreve alguns casos etiquetados como *Anemias Essenciais* (tal como CAZENAVE em 1860), incidindo o seu estudo sôbre as gravídicas.

Nos Estados Unidos, foi WILLIAM OSLER quem iniciou o estudo destas anemias graves, seguido de perto por PEPPER que em 1875 propunha designar esta doença por *Anaematosis.*

E ainda VALSUANI em 1869 na Itália, descreveu anemias gravíssimas sob a forma de caquexias puerperais, do mesmo modo que GUSSEROW em 1871 na Alemanha.

Focando em resumo os pontos essenciais étio-anátomo-clínicos das observações de BIERMER, é de constatar a precisão nítida de muitos deles:

1.º — Na etiologia menciona como factores de maior freqüência as diarreias crónicas, hemorrágicas ou não, a insuficiência nutritiva, as habitações anti-higiénicas, chamando já a atenção para estes factores reunidos na mulher grávida, e excluindo as anemias cloróticas e sezonáticas.

2.º — Na anátomo-patologia friza a descoloração geral dos orgãos, os depositos de ferro no baço e fígado, a degenerescência gorda do miocárdio e pequenos vasos.

3.º — Na sintomatologia clínica refere com maior freqüência: Palidês progressiva esbranquiçada, de tipo hidrémico (suculência da pele), sem grande emmagrecimento, com perturbações anemo-nervosas (astenia, vertigens), digestivas (anorexia, digestões difíceis, vómitos, diarreia) e circulatórias (edemas atenuados, palpitações, sopros cardíacos. hemorragias retinianas e raras cutâneas). Temperatura variável, normal ou acidentada, sem características fixas.

4.º — Como critério evolutivo e prognóstico assenta especialmente na perniciosidade da anemia, furtando-se a todos os tratamentos e portanto conduzindo inevitàvelmente à morte, mesmo no caso de raros estacionamentos, que mais tarde retomariam o seu ritmo letal.

Estava dado o impulso.

A doença até aí quási desconhecida, tantas vezes passada despercebida, começou a ser descrita aqui e além, em regiões as mais afastadas, e as aquisições avolumaram-se, com tentativas para procurar novos elementos que desvendassem a misteriosa perniciosidade da afecção.

Como contribuições clínicas destacam-se os trabalhos de IMMERMANN (1874), QUINCKE, (1876-1877) MÜLLER, SÖRENSEN, EICHHORST, LÉPINE (em 1877), PEPPER (1875), quer já reconhecendo a possibilidade de existência de remissões ou estacionamento expontâneo, remissões terapêuticas longas ou mesmo em raros casos a cura, esmiuçando sintômas como lesões linguais (MÜLLER) ou hemorragias retinianas (MANZ), admitindo quer a criptogenese, quer a intervenção de variadas causas.

EICHHORST por exemplo, em 1878, reuniu e comentou tôdas as observações conhecidas (106), formando os seguintes grupos distintos: A. P. criptogenéticas 24 casos, A. P. secundárias 50, e A. P. duvidosas e sem autópsia 32: aos dois últimos grupos descreve-os como conseqüência dos seguintes dados etiológicos: — gravidês 29, parto 10, perturbações digestivas (vómitos, diarreia) 24, hemorragias 7, maus hábitos higiénicos e alimentares 7.

Como contribuições anátomo-patológicas salientam-se os trabalhos de FEDE (1875) COHNHEIM (1876) e NEUMANN (1877), estudando as alterações da medula óssea e descrevendo lesões de tipo embrionário (medula óssea), QUINCKE atribuindo as sobrecargas ferruginosas das células hèpato-esplénicas a processo hemolítico, FENWICK (1870-1877), PONFICK (1873), SCHUMANN (1875), BRABAZON (1878) NOTHNAGEL (1879) descrevendo lesões anatómicas do tubo digestivo, em especial chamando a atenção para a freqüência da atrofia da mucosa gástrica.

O sangue foi também objecto de estudos aturados e quási simultâneamente QUINCKE referia a poiquilocitose globular, EICHHORST ligando importância demasiada à presença de microcitos, LAACHE, SÖRENSEN, LÉPINE, HAYEM, mostrando a freqüência do valor globular superior à unidade, LAACHE, HAYEM, PEPPER, SÖRENSEN, descobrindo pela primeira vez os glóbulos agigantados — mègalocitos — ao número dos quais atribuíam o exagêro do valor globular.

Sob o ponto de vista terapêutico, à prática ferruginosa — a mais corrente — se acrescentam produtos arsenicais (soluto de Fowler), transfusões de sangue em injecção intramuscular, oxigenio e hidroterapia.

2.º período

Êste período vasto de 45 anos, é riquissimo em investigações, absolutamente impossiveis de seguir passo a passo, limitando-me pois a resumir levemente as principais aquisições.

Em 1881 EHRLICH descobre o valor dos derivados anilínicos como aplicação à coloração dos esfregaços sangüíneos, e as investigações sobre hematologia desenvolvem-se e multiplicam-se, permitindo o avanço dêste capítulo de medicina, que em alguns anos se tornou numa ciência.

A par do desenvolvimento da hematologia, a A. P. foi objecto de pesquisas hemocitológicas por parte do próprio EHRLICH, secun-

dado depois por LAZARUS e continuadas por muitos da sua escola (ENGEL, HIRSCHFELD, NAEGELI, MEYER & HEINECKE, FERRATA).

Em trabalhos sucessivos constroem uma interpretação patogénica da A. P., que devia progressivamente alargar-se até se tornar, como na actualidade, universalmente aceite, indiscutível:

1.º — Elaboram o síndrome hematológico da A. P. nas suas características essenciais — transformação mégaloblástica da medula óssea, e conseqüênte mègalocitose hipercrómica sangüínea.

2.º — Estudam a hematopoiese embrionária e estabelecem com precisão que no primeiro mês de desenvolvimento do embrião, a eritropoiese não é como no adulto normoeritroblástica, mas mègaloblástica, dando lugar à formação de glóbulos de proporções agigantadas (mègalocitos) (EHRLICH), a que se juntou a constatação de que a hipercromia é igualmente a característica deste período, por acumulação do pigmento hemoglobínico em células de maior volume (NAEGELI, MEYER & HEINECKE, FERRATA).

3.º — Afirmam pois que a A. P. é no seu mecanismo íntimo uma reversão hematopoiética ao tipo de eritropoiese embrionária pré-hepática, decalcada similarmente nas mesmas bases — mègaloblastose com mègalocitose hipercrómica e ainda — mais tarde — por revivescência sistemática do hemohistioblasto (FERRATA, GUGLIELMO, ELLERMANN, LAMBIN) a partir de células mesenquimatosas como no embrião — e que fóra desta afecção, no adulto normal ou patológico, nunca se encontra êste tipo de eritropoiese (NAEGELI, FERRATA, SABRAZÉS).

4.º — Consideram assim a A. P. como doença primitivamente eritropoiética de tipo embrionário, sob a influência dum tóxico de naturêsa desconhecida, a hemolise não intervindo senão secundàriamente. Como critério diagnóstico, a imprescindível necessidade do exame hemocitológico cuidado e meticuloso, sem o qual não é possível afirmar a A. P., senão pela autopsia.

Ao mesmo tempo que esta interpretação se desenvolve e progride em rítmo perfeito, outra facção, muito mais numerosa sem dúvida e nomeadamente clínica, atribue ao factor hemolítico a base essencial da A. P., e como origem tóxica, a gastro-intestinal.

Nêste campo é HUNTER, ilustre clínico londrino, quem lança o primeiro fundamento importante, descrevendo a glossite e outras alterações buco-dentárias, bem como gástricas e intestinais, conside-

rando-as como de origem toxi-inficiosa de foco digestivo, acarretando perturbações funcionais por um lado (aquilia, diarreia, etc.), hemolise por outro (que HUNTER considerava de início como exclusivamente portal), despresando os elementos diagnósticos da escola de EHRLICH, ou antes considerando-os como secundários.

Desde então o desenvolvimento desde hipótese quer inficiosa, quer tóxica, no fundo sempre hemolítica, levou a numerosas controversias, polémicas vivas de aspecto acentuadamente doutrinário entre as duas facções, e daqui a enorme confusão estabelecida durante muitos anos, pois se uns consideravam A. P. só aquela que apresentasse o hemograma específico, outros quer encarando apenas a perniciosidade no sentido clìnico-evolutivo de BIERMER, quer com elementos hematológicos pouco precisos e cuidados, atribuindo-lhe um valor limitado e próprio duma gravidade especial — lançavam assim muita perturbação no espírito dos clínicos de então.

Para isto muito contribuiram as sucessivas hipoteses que surgiram como conseqùência dos estudos de HUNTER — tendo sempre como ponto de partida toxi-hemolítico o foco gastro-entérico — e ainda a aparente multiplicação das causas da A. P. que foi para esta teoria um forte apoio, inìcialmente.

É um período em que difícil é fazer um juizo perfeito das muitas observações apresentadas, algumas pobres em elementos hematológicos.

A teoria hemolítica de origem intestinal, no sentido de HUNTER, isto é, como conseqùência de toxi-infecção digestiva crónica, foi sucessivamente atribuida às toxinas do estreptococo hemolítico (HUNTER e mais tarde HURST), ao colibacilo ou flora de tipo cólico (FABER, SEYDERHELM, JÜLICH, LÖWENBERG, BECKER, VAN DER REIS, TINOZZI, WICHELS, HÖFERT, GROSSMANN, BOGENDÖRFER e BUCHHOLZ, KIRALYFI), ou ainda às dum anaeróbio — o bacilo perfringens — (HERTER, SIMONDS, CORNELL, MOENCH, KAHN & TORREY), e a outros agentes microbianos variados.

De tudo o que se observou e experimentou apenas ficou a ideia de que há um microbismo digestivo exagerado, atingindo os andares superiores do tubo gàstro-entérico, normalmente quási isento de bactérias, podendo ter um efeito toxi-inficioso apreciável, mas sem que se demonstrasse experimentalmente mais que uma acção anemisante — hemolítica ou mielo-tóxica — de tipo normo-eritroblástico, e portanto sem relação com o hemograma específico da A. P.

A teoria hemolítica de GRAWITZ, filiando-se em tóxicos de origem proteolítica intestinal, produção determinada em face de alterações funcionais (aquilia) e exaltação bacteriana gàstro-entérica, não conseguiu também demonstrar um papel ètio-patogénico seguro (IWAO, METCHNIKOFF, ROSENTHAL, HANKE & KOESSLER).

À causa gravídica já conhecida, mas cuja patogenia permanecia obscura, associou-se neste período a causa botriocefálica (REYHER, RUNEBERG. LICHTHEIM SCHAUMANN, TALLQUIST) com aspectos semelhantes até nos mais pequenos pormenores à A. P. clássica, com hemogramas característicos e, tanto uma como outra — gravídica e botriocefálica — curando muitas vezes pelo exclusão da causa aparente — feto e parasita.

Estas duas causas, tão afastadas uma da outra, tão diferentes da aparente situação causal da A. P. clássica, só podia provocar uma tendência — a de considerar a A. P. como um síndrome, aparecendo no decorrer de causas múltiplas.

O desenvolvimento das teorias sôbre a acção hemolítica dos lipóides veio por um momento fazer supôr, graças aos extractos etéreos de botriocéfalo cuja acção hemolítica foi demonstrada experimentalmente (KORSCHUN & MORGENROTH, TALLQUIST & FAUST), que o problema tinha aqui a sua resolução, ainda mesmo para a A. P. gravídica por lipóides hemolíticos placentários, e para a A. P. clássica por lipóides hemolíticos da mucosa gastro-intestinal. Mas experiências «in vivo» não conseguiram demonstrar mais que acções toxi-hemolíticas variadas ou insignificantes, sem modificação específica do hemograma.

Além destas causas, botriocefálica e gravídica, bem estabelecidas e com indiscutível relação com a A. P., foram aos poucos sendo descritas outras causas que, além de raríssimas de origem sifilítica (NAEGELI, AUSDERAU, WEICKSEL, SABRAZÉS, LABBÉ, BACALOGLU & TUDORANU) e sezonática (CORDA, HAMMOND, RIEUX e DELATER), são sobretudo de origem gàstro-entérica — estenoses intestinais (FABER, KRETZ, DEUTSCH, MORIYASU, MEULENGRACHT, SEYDERHELM), sprue tropical (WOOD, ELDERS, BAUMGARTNER & SMITH, BRAMWELL, VAN DER SCHEER, ASHFORD) e sprue nostras (THAYSEN, KRJUKOFF, ZADEK, SEYDERHELM, ROSENOW, DUTCH), cancerose gástrica (BLOCH, MORAWITZ, LUBARSCH, SONNENFELD), dòença celíaca tipo GEE-HERTER em crianças e adultos (BLUMGART, HOTZ, SCHEFFER, VISCHER, HAMPSON & SHACKLE, HABLUTZEL-WEBER) verminoses variadas (BECKER,

SCHREIBER, EISENLOHR-NONNE, SAVOLIN, ROSSI), A P. consecutivas a gastrectomias totais (MOYNIHAN, HARTMAN).

Esta sucessão de causas, muito discutidas pelos hematologistas da escola de EHRLICH (NAEGELI, FERRATA, etc.), unidas à freqüência da aquília gástrica na forma clássica (EWALD, FABER, MARTIUS, WEINBERG, HURST, etc.) veio arreigar no espírito da facção contrária a ideia de que o tracto digestivo desempenhava na A. P. um papel preponderante, senão decisivo, e dêste modo, em vez do desalento em face das dificuldades a vencer e das sucessivas ineficácias experimentais e terapêuticas, era crescente o número de investigações na momento em que atinjo o 3.º período (1926), embora todos os autores reconheçam nesta altura a grande importância das alterações especiais do hemograma.

Estabeleceu-se, nomeadamente devido à insistência de SCHAUMANN, a importância considerável que teria a constituição no desenvolvimento da A. P. e em especial por duas séries de factos:

1.º — A raridade da A. P. de causa aparentemente conhecida (gravidês, botriocéfalo, etc.) em relação com a banalidade destas causas, em especial a botriocefálica (SCHAUMANN), e a reaparição ou agravamento da A. P. após a exclusão da causa provável.

2.º — O aparecimento de casos familiares e até em várias gerações, de A. P. quer da forma clássica, quer das de causa conhecida, por vezes combinadas na mesma família (CABOT, BRAMWELL, DAWA, GILBERT & E. WEIL, PATEK, BARTLETT, MEULENGRACHT, CRAMER, FABER & GRAM, TSCHERNING, SCHAUMANN, E. WEIL e LAMY, etc.).

Isto, de per si, mostrava com evidência que além das causas banais, tão raras vezes provocando A. P., alguma coisa de desconhecido regia a acção dessas causas, o que foi atribuido a factores constitucionais, alguns querendo ver nisto intervenção de factores endocrínicos (PAPPENHEIM, SCHAUMANN, NAEGELI).

Igualmente ia tomando certo desenvolvimento a hipótese de que entre a A. P. clássica e as A. P. de causa já conhecida, todas com hemograma pernicioso mais ou menos característico, uma relação misteriosa existia, mesmo abstraindo da base constitucional, que seria a verdadeira origem da A. P., identificando-as a todas sob o mesmo regime etiológico, e que as causas estabelecidas sucessivamente não fôssem mais que determinantes ocasionais, mascarando pela sua aparente importância, a que funcionalmente delas estava dependente (CECONI, MICHELI).

Sob o ponto de vista clínico, êste período notabilisou-se pela constatação sobretudo de duas ordens de factos semiológicos, de que falarei mais longamente nos capítulos ulteriores:

A sintomatologia digestiva (glossite de HUNTER) e em especial a acloridria gástrica já referida, verificação que veio associar-se às várias teorias hemolíticas e à constitucional para lhes valorizar o critério; e a descrição dum síndrome nervoso da A. P., muitas vezes psíquico ou central, raramente periférico, mas nomeadamente de sede medular — mielose funicular (autôres alemães) ou degenerescência sub-aguda combinada (autôres anglo-americanos) ou síndrome de LICHTHEIM — cuja importância ficou de inicio adstricta ao âmbito dos neurologistas, mas que bem depressa se impôs à consideração clínica (LICHTHEIM, NONNE, MINNICH, WOLKMAN, RUSSELL, DEJERINE, HURST, MATHIEU, etc.)

Além disso e com o progresso sucessivo da clínica e hematologia, muitas observações se fizeram em período inicial, ainda quando a anemia era diminuta ou insignificante, e todavia já mostrando as principais bases do diagnóstico hematológico, com pequenos ou nulos sinais hemolíticos, e sintomatologia digestiva ou nervosa evidente (NAEGELI, MORAWITZ, STERN, WEINBERG, HURST, LICHTY, SCHAUMANN).

No campo terapêutico as aquisições foram numerosas nêste período, sobretudo em vista da mutabilidade das teorias hemolíticas, chegando mesmo à intervenção da terapêutica cirúrgica.

Mas se foi grande a variedade de tratamentos, já de si mostrando a sua inconsistência, o efeito é que na verdade não correspondeu em eficácia firme e segura com qualquer das modalidades propostas. Areoladas no ínicio por uma grande esperança, atendendo ao conhecimento progressivo das teorias em que se baseavam, as provas terapêuticas eram em breve seguidas de desânimos e, reservadas deste então quando muito apenas no sentido de medicação sintomática, ou abandonadas inteiramente.

Tal aconteceu às várias medidas lutando contra a infecção gastro-entérica crónica (desinfecção, soros, vacinas, dietéticas, proteinoterapia) (HUNTER, WINTERFELD, SEYDERHELM, FABER, etc.), como às que se dirigiam à aquilia gástrica e auto-intoxicação proteolítica (ácido clorídrico, fermentos digestivos, lavagens gastro-duodenais, dieta hipo-azotada) (FABER, SEYDERHELM, CROFTAN, BRIEGER, BÖTTNER

& WERNER), como ainda às que tentaram lutar contra a origem hemolítica lipóide (colesterol) (KLEMPERER, TALLQUIST, MORGENROTH & REICHER, GERIN).

Também não foram de efeito apreciável as medidas que, exceptuando o arsenio e as transfusões, se dirigiam no sentido de estimular a hematopoiese medular — terapêutica irradiante (Raios X, actinum X, thorium X, mesothorium, radio) (em especial autores alemães — KLEMPERER & HIRSCHFELD, LAZARUS, PLESCH, BICKEL, ARNETH, TOMANEK, COURTOIS-SUFFIT & FERRAND, NEU), opoterapia medular ou esplénica (nomeadamente autôres ingleses e franceses — FRASER, BLOCH, VAQUEZ & AUBERTIN, MENÉTRIER).

Apenas duas medicações se mantiveram constantes, a terapêutica arsenical e transfusiva, ambas elas melhoradas sucessivamente — a primeira com a descoberta dos arsenobenzois por EHRLICH (BRAMWELL, PLENH, HIRSCHFELD, MAYNARD, NEISSER, CHEINISSE, DUFOUR & BARUCH, etc.), a segunda no período post-guerra, pela facilidade de injectar repetidas e grandes quantidades de sangue com precauções limitadas,desde a descoberta dos grupos sanguíneos (MOSSO) (E. WEIL, ISCH-WALL, NATHER & HICKL, E. WEIL & STOEFFEL, WALINSKI etc.), sendo nas mãos de alguns autôres elementos valiosos de terapêutica, conservando numerosos doentes num estado de remissão ou de estacionamento por vezes longo, outros ainda em remissões completas temporárias (EMILE WEIL).

No campo cirúrgico 3 ordens de tentativas, duas das quais sem resultados apreciáveis quási imediatos e que logo foram abanbonadas — extracção por raspagem de grandes porções de medula óssea (ossos longos), no sentido de estimular a hematopoiése nos centros medulares restantes (WALTERHOFER e SCHRAMM), e anus ilíaco com o fim de libertar o organismo da auto-intoxicação proleolítica, e o intestino à influência ascendente da flora cólica (SEYDERHELM, SELLAND, DECASTELLO, TINOZZI, DIXON, BURNS & GIFFIN).

Mais importante foi a esplenectomia proposta por EPPINGER em 1913, que impulsionado pelas investigações de BANTI, e pelos sucessos da esplenectomia em casos de icterícia hemolítica, atribuiu a hemolise exagerada na A. P. a hiperactividade esplénica hemolítica. Os sucessos evidendes e imediatos da intervenção vieram por alguns anos entusiasmar em especial os grandes centros de cirurgia. Mas aos poucos os sucessos foram-se diluindo, não só pela mortalidade operatória apreciável, mas ainda e sobretudo

porque mesmo nos casos mais benéficos a decadência era fatal ao fim dum praso maior ou menor, em regra não ultrapassando o período de 6 meses a 3—4 anos (DECASTELLO, KLEMPERER & HIRSCHFELD, EPPINGER, RANZI, MÜHSAM, ROTH, MOSSE, HUBER, CARLTON, MAYO, etc.).

3.° Período

Uma descoberta terapêutica sensacional, maravilhosa, a maior por certo depois do isolamento da insulina, abre este período — a opoterapia hepática natural.

As persistentes investigações dum cientista americano, WHIPPLE, coadjuvado por vários colaboradores, dirigidas no sentido de comprovar o efeito dos alimentos, em comparação com alguns medicamentos (ferro e arsénio), na regeneração saugùínea da anemia hemorrágica crónica experimental do cão, permitiram apreciar o valor de certos produtos animais, em especial do fígado fresco, seguido imediatamente do ferro. Em 1925, como resumo das suas observações, iniciadas em 1919, termina por dizer que talvez alguns processos anémicos humanos beneficiassem mais com uma dietética especial, nomeadamente hepática do que usando as medicações habituais.

MINOT e MURPHY, da Universidade de Harvard, Boston, sugestionados pelas conclusões de WHIPPLE, ensaiaram os seus conselhos numa série de doentes anémicos hospitalares, incluindo neste número alguns com A. P., utilisando um regime calórico elevado e equilibrado biològicamente (carnes, ovos, frutas e legumes) a que associaram 250 gramas de fígado de vitela cru. Foi nos doentes com A. P. que os resultados foram mais constantes e benéficos, senão excepcionais, rápidos e quási milagrosos. Em artigos e comunicações variadas, a primeira em 14-VIII-1926, lançam ao mundo a admiravel surprêsa, que muitos, já desalentados pelas experiências terapêuticas anteriores, acolhem com reserva. Mas de todos os lados, em todos os paízes, surgem ràpidamente confirmações e entusiasmos.

Eis em resumo as conseqùências, que exporei mais demoradamente noutros capítulos:

Clìnicamente a evolução da A. P. transformou-se, a mortalidade reduziu-se, a remissão anémica é muitas vezes total até à desaparição do hemograma específico, embora alguns sintomas

digestivos (aquilia) e nervosos (degenerescência combinada da medula) persistam em regra (HECHT-JOHANSEN, CONNER & JOLIFFE, WEIL & SÉE, OSVADELLA, CURSCHMAN, COHEN, MCALPINE, SCHULTEN, SEYDERHELM, SMITHBURN & ZERFAS, STAFFIERI & GIACOSI).

Étio-patogènicamente, cada doutrina existente procurou explicar o mecanismo da acção hépatica a seu modo, quer atribuindo-lhe uma acção anti-hemolítica (LABBÉ, JUNGMAN, SINGER), anti-tóxica (WEINBERG e ALEXA, MACHT), regularisadora do metabolismo marcial (HAYEM) ou hemoglobínico (WHIPPLE), proteico (ELDERS, FONTÉS e THIVOLLE), lipóidico (ADLER & SCHIFF), vitamínico (KOESSLER e MAURER, MACCOLLUM), normalisadora duma função hepática alterada ou fortemente estimulante da eritropoiese medular, possuidora duma acção de tipo hormonal (bilirubina — SEYDERHELM & TAMMANN), e em especial princípio anti-P. (MINOT e MURPHY, CASTLE, ISAACS & STURGIS, SINGER, SABRAZÉS, INTROZZI, FERRATA).

Outras opoterapias semelhantes apareceram, sem os efeitos brilhantes da hepática, mas aproveitáveis — renal (WHIPPLE), suprarenal (PAL), cerebral (UNGLEY), placentária (MACH).

Mas alguns escôlhos surgiram. Primeiro a dificuldade de manter a regularidade do regime cru em doentes rebeldes ou naqueles cuja repugnância de paladar e inaptência gastro-intestinal lhes não permitia um uso constante. Depois os primeiros desânimos, quer pela ineficácia aparente (dose insuficiente ou má preparação culinária, irregularidade ou abandono da medicação, diagnóstico impreciso), ou real (hepato-resistência). Ainda a necessidade de manter o regime hepático, embora mitigado, mesmo em plena remissão anémica, pela observação confirmada de que o seu abandôno completo, ocasionava por via de regra recaídas da A. P. ou, mais grave ainda, a progressão dos sintômas nervosos. Por fim a constatação de que fora da A. P. a hepatoterapia era incerta nos efeitos, pois bastantes observações apareceram de A. graves não perniciosas, levadas pelo mesmo entusiasmo, em que pequeno ou nulo foi o benefício.

Disto resultaram investigações várias, umas procurando um critério diagnóstico simplista e seguro, outras tendentes ao isolamento da substância hepática activa. No primeiro sentido e pelos trabalhos de numerosos autores (HADEN, PRICE-JONES, PIJPER, EVE, JORGENSEN & WARBURG, WINTROBE, VAUGHAN), considerou-se que só o hemograma, e nêste a macrocitose globular, podiam definir

com segurança e precisão a diagnose, e assim a avaliação da alteração macrocitária, determinada por vários métodos, desde a micrometria (diámetro globular) aos processos hematocritos (volume globular), tornou-se o conceito simplificado, a prova essencial da perniciosidade. Quanto à segunda proposição, graças aos trabalhos de COHN, MINOT, MURPHY, MCMEEKIN, CASTLE, etc. se não se conseguiu chegar até ao isolamento da substância activa do fígado (WEST & HOWE, FONTÉS & THIVOLLE), verificou-se que após uma série de fraccionações, os extractos obtidos, entre êles a célebre fracção G, conservavam integros a acção anti-anémica, em pêso muito menor, se bem que originalmente resultantes duma dose hepática maior.

Daqui resultou o emprêgo oral de extractos hepáticos, benefício extraordinário para a terapêutica, a que se seguiu em breve o emprêgo de extractos parenterais — intramusculares em especial (GÄNSSLEN, AUBERTIN e VOILLEMIN, ACHARD e HAMBURGER) e mesmo intravenosos (ISAACS, STURGIS, GOLDHAMER & BETHELL).

Mas se o emprêgo de extractos veio facilitar a terapêutica, fez surgir consigo uma necessidade nova — a da sua dosagem biológica. Perante a impossibilidade de provocar experimentalmente a A. P. e de não se encontrar nos animais êste tipo mórbido — a anemia infecciosa do cavalo (SEYDERHELM, VALÉE) e a anemia bartonellica dos ratos esplenectomisados (LAUDA, NEWMANN) durante algum tempo consideradas como clínica e hematològicamente semelhantes à A. P. humana, foram sucessivamente abandonadas por ausência de identidade e até de reacção à mediçação hepática — apenas se pode recorrer à prova individual pela crise reticulocitária máxima provocada, crise que na A. P. é inversamente proporcional ao número de glóbulos e pode ser calculada prèviamente mediante uma fórmula (RIDDLE) para uma dose reputada ótima de extracto ou fígado natural, em face dum caso de A. P. não complicado e de boa reacção. Portanto, a dosagem biológica, tal como a ciência actual a pode conceber, é ainda imperfeita.

Característica curiosa da hepatoterapia é ainda a sua faculdade de provocar uma remissão anémica completa, nas A. P. cuja causa é aparentemente conhecida — botriocéfato, gravidês — sem exclusão prévia desta causa, facto até aí nunca observado (SALTZMANN, DESCHAMPS & FROYEZ, SCHUMANN, ISAACS, STURGIS & SMITH).

Estes factos vieram arreigar no espírito de muitos a ideia de

que a A. P. é uma entidade clínica, com hemograma específico, terapêutica unitária, a que possivelmente se juntaria uma étio-patogenia única e indivisível (SYLLABA & JEDLICK, FERRATA e sua escola).

Enquanto no domínio da terapêutica hepática as investigações seguiam seu curso, curiosíssimas são as realizadas por CASTLE e seus colaboradores TOWNSEND, STRAUSS, HEATH, LOCKE, igualmente na Universidade de Harvard, Boston, mas sem relação com o grupo de cientistas centrado por MINOT.

CASTLE, impressionado pela freqüência e relação da aquilia com a A. P., resolveu experimentar directamente os efeitos dos produtos de secreção e digestão gástrica normal, num doente com A. P. Assim, fornece diàriamente a um indivíduo normal, 200 grs. de carne muscular, que retira por sondagem gástrica após uma hora de digestão e administra do mesmo modo ao doente anémico, observando uma remissão terapêutica absolutamente semelhante à provocada pelo fígado, com idêntica crise reticulocitária elevada, na primeira semana. Repete as experiências com suco normal e carne, mas agora activadas durante uma hora na estufa a 37°, provocando de igual modo uma típica remissão anémica. Demonstra a sucessiva inactividade do ácido clorídrico, pepsina, renina — únicos produtos conhecidos de secreção gástrica —, da carne e doutros produtos (levedura de cerveja) isolados. Resume então as suas observações afirmando que a A. P. pode ser a resultante da ausência dum produto específico gástrico (factor intrínseco de CASTLE) ou ainda da falta de interacção dêste com uma substância de origem alimentar (factor extrínseco de CASTLE).

Estas experiências formidáveis, repetidas e confirmadas sob muitos aspectos, quer por CASTLE e colaboradores, quer por outros (LAMBIN, WILKINSON, CONNER) tiveram dois resultados quási imediatos e de grande alcance:

1.° — O emprêgo da gastroterapia natural ou em extractos orais e parenterais (STURGIS & ISAACS, SHARP, WILKINSON, CONNER, SNAPPER & PREEZ, LAMBIN, DONATI, MAGINELLI & TRAMONTI) com resultados benéficos e talvez superiores aos da hepatoterapia, pois são activos em menor dose que a requerida para o fígado, benefícios hoje mundialmente confirmados.

2.º—O avanço das condições étio-patogénicas da A. P., sob o aspecto recente que a hepatoterapia e gastroterapia vieram provocar: identidade do factor intrínseco gástrico com o produto anti-P. hepático (WILKINSON & KLEIN); a existência dum produto gástrico estimulante da hematopoiese, anti-pernicioso por excelência e com acção de tipo hormonal — Addisina ou Hemopoietina (MORRIS, SCHIFF, FOULGER, RICH & SHERMAN, WILKINSON & KLEIN); a possibilidade do factor extrínseco, alimentar, ser uma vitamina e talvez ligada com o complexo vitamínico hidrosolúvel B (CASTLE, DAVIDSON).

Desta série brilhante de experiências actualmente em curso, num progresso e amplitude invulgar, resultará por certo a interpretação segura da étio-patogénia da A. P. clássica, e ainda de suas congéneres desenvolvidas no decorrer de afecções variadas e aparentemente causais, visto que é possível em tôdas estas (botriocéfalo, gravidês, etc.) provocar uma remissão anémica total, sem exclusão prévia da causa a que se atribuem.

Se a hematologia é um poderoso e seguro auxiliar neste campo, se a hepato e gastroterapia, e progresso do conhecimento do regime alimentar, permitem já uma firmeza terapêutica regular, outro tanto não acontece com muitos mistérios de fisio-patologia, nomeadamente do aparelho gastro-intestinal — quimismo gástrico e seus possíveis síndromes (WEIL & BERNARD), absorção, permeabilidade e microbismo intestinal, e tantos outros problemas que se ligam intimamente com a A. P. e que só aos poucos se poderão desbravar, à medida que o ritmo da ciência se fôr estabelecendo.

Sintomatologia clínica

Antes de iniciar directamente com a sintomatologia clínica, quer na fase precoce ou nos períodos avançados da A. P., julgo bem cabido referir nesta altura alguns dados de estatística, relativos não só às condições gerais do doente — idade, sexo, posição social — como ainda à freqüência da afecção.

Idade

Nos 26 casos aqui arquivados a idade varía entre 22 e 76 anos à data da 1.ª observação, podendo resumir-se assim, considerando o número de casos em cada decênio, sua percentagem e media geral da idade dos doentes:

Dos 22 aos 29 anos = um (3,85 %); 30-39 = dois (7,69 %); 40-49 = cinco (19,23 %); 50-59 = seis (23,08 %); 60-69 = dez (38,46 %); 70-76 = dois (7,79 %). Média geral da idade = 55,5 anos.

Resulta que 61,5 % dos casos estão compreendidos entre os 50-70 anos, e 89 % se tomar como limite inferior os 40 anos. Para notar ainda que a única observação abaixo dos 36 anos é um caso de A. P. na gravidês (22 anos — obs. 15).

A maioria dos autores (NAEGELI, AUBERTIN, FERRATA) referem o período dos 40 aos 60 anos, como fornecendo maior número de casos. EASON aponta maior freqüência dos 45 aos 59, mas 55-69 se relacionar a idade com o valor populacional. DAVIDSON refere 80 % entre os 40 e 70.

É notável a aparição de A. P. em indivíduos idosos (acima dos 70), se considerar 7,69 % em 26 casos, desde que o número de indivíduos normais que atingem esta idade é já muito reduzido.

DAVIDSON refere 11/300 acima dos 70. NAEGELI descreve um caso com 74, outro com 80. CURSCHMANN um de 78. SCHAUMAN uma mulher de 80 (botriocefálica). À data da 1.ª observação os meus casos (obs. 4 e 16) tinham 76 e 73 anos, mas em 1935 já alguns outros doentes em remissão atingiram essa idade — os doentes da obs. 2, 5 e 16, tem actualmente 76, 72 e 77 anos.

Dos 30 anos para baixo, até aos 10, as observações são sucessivamente menos freqüentes. DAVIDSON refere 8/300 entre 20 e 30 anos, dois casos apenas abaixo dos 20 (18 e 19). NAEGELI um caso de 11, outro de 12 anos.

Abaixo dos 10 anos a A. P. é extremamente rara, quási duvidosa. No entanto algumas observações tem aparecido (FABER, ROTH, KOCH, STARK).

Portanto de um modo geral, se a A. P. pode atingir todas as idades, a sua freqüência coloca-se nomeadamente entre os 40 e 70 anos. Quanto mais novo é o doente, mais o diagnóstico deve ser cuidadoso, com confirmação hematológica ou outra, e meticulosas.

Sexo

Há nas minhas observações um nítido desiquilíbrio quanto ao sexo dos doentes: 5 casos femininos (19,23 %) para 21 casos masculinos (80,77 %); os casos femininos com uma idade entre 22 e 59 anos (média geral 45), os masculinos entre 38 e 76 (média geral 58 anos); abaixo dos 40 anos, 2 casos femininos para 1 masculino.

Portanto as observações masculinas constituem nesta pequena série uma relação quádrupla em face das femininas e possúem uma média mais elevada de idade.

Quanto a esta última circunstância o facto é apontado por muitos autores (DAVIDSON, CABOT), mostrando que em mulheres a doença é em média relativamente mais precoce que no homem, em especial incluindo os casos gravídicos (CABOT, AUBERTIN).

Mas na freqüência relativa entre os dois sexos, nunca vi que pudesse atingir uma diferença tão marcada. Será apenas pela exiguidade de casos, insuficientes para uma estatística, ou porque a A. P. gravídica seja rara entre nós? É de notar que além dos 26 casos arquivados, tenho mais alguns insuficientemente documentados, outros comunicados verbalmente por colegas, e todos em homens. Será um facto em Portugal?

A estatística de CABOT é a que mais se aproxima da minha, denunciando uma incidência dupla total no homem, salvo abaixo dos 50 anos em que há igualdade nos dois sexos. AUBERTIN reputa maior frequência na mulher (gravidês). DAVIDSON refere igualdade, mas acréscimo masculino ou feminino respectivamente acima ou abaixo dos 50 anos. CORNELL marca leve exagêro de frequência na mulher. Diferentes autores indianos (MUDALIAR & NARASIMHA RAO, BALFOUR, WILLS) apontam que os casos femininos (A. macrocíticas gravídicas) excedem fortemente os casos masculinos.

Condições sociais

Entre os 26 casos, apenas um pobre (3,85 %), 20 com facilidades relativamente abastadas de existência (76,92 %), e 6 com possibilidades materiais fora do vulgar (19,23 %).

Aqui já me não convenço que haja apenas um êrro de apreciação estatística pela exiguidade, ou ainda pela circunstância da quási totalidade de observações ter sido recolhida entre a clínica e laboratório particular, em regra limitados aos doentes de possibilidades materiais. O facto é que não poderia encontrar no Hospital de indigentes um número de casos tão elevado. Investigações nas enfermarias escolares do Hospital da Misericórdia do Pôrto, permitem apenas que se encontre um caso descrito pelo Prof. THIAGO D'ALMEIDA e DR. ALBINO DOS SANTOS no ano lectivo 1925-26, e outro caso em 1935 (obs. 26 — aqui arquivado), no serviço do Prof. AZEVÊDO MAIA.

Fica-me pois a impressão nítida de que a A. P., embora podendo atingir tôdas as classes sociais, poupa todavia os materialmente inferiorisados, tal como se observa tantas vezes na diátese artrítica, na diabetes, nas doenças de carência. É de resto a opinião esboçada por NAEGELI, ou por ASHFORD na sprue tropical, e que contraria as primeiras noções etiológicas de BIERMER e seus continuadores, referindo a maior freqüência entre a população de hábitos misérrimos.

Sob o ponto de vista de profissões, os 26 doentes colocam-se assim: — Proprietários e negociantes capitalistas 7; negociantes (empregados ou patrões) 6; donas de casa 5; médicos 2; párocos 2; e 1 de cada uma das seguintes profissões: advogado, professor primário, coronel, serralheiro (pobre).

Como nota curiosa observarei a relativa freqüência de casos

de A. P. na profissão médica. Além dos 2 casos que arquivo (obs. 18 e 25), conheço mais 2 casos no Porto, presentemente em total remissão anémica. Nos Estados-Unidos o número de médicos falecidos anualmente de A. P. (*Deaths of Physicians* — editoriais do *J. of the Am. Med. Ass.*) oscila entre 14 e 15 desde 1929 a 1933, entre o registo de 2.792 a 3.354 falecimentos de médicos por ano, o que representa aproximadamente a percentagem de 0,5 % nas causas de mortalidade médica.

Das minhas observações, os doentes que estavam em plena actividade profissional, pelo menos antes do agravamento nítido da A. P., são em número de 21; apenas 5 no estado de aposentação abastada, ou com trabalho voluntário moderado.

Quanto ao local de existência, 11 casos viviam permanentemente no campo ou pequenas vilas, 11 na cidade e 4 num mixto de existência aldeã e citadina.

Em resumo e sob o ponto de vista social, a A. P. não escolhe entre os que fazem vida de campo ou cidade, arrebanha todas as profissões, tal como se exprimem quási todos os autores, e parece poupar bastante a classe desprovida de meios, como ASHFORD refere em casos de sprue em Porto-Rico (tantas vezes seguida de A. P.) e ao contrário do que parece suceder na India, onde as A. P. gravídicas grassam predominantemente nas mulheres da classe pobre, de todas as raças, mas nomeadamente indigenas (BALFOUR, WILLS).

Frequência

É difícil encarar o problema da freqüência da A. P. nos seus diferentes aspectos, incluindo os de distribuição geográfica e percentagem populacional.

Dum modo geral se pode dizer que a A. P. é de todas as afecções hemopoiéticas a mais freqüente (ROSENOW). Só assim se explica que alguns autôres tenham podido recolher em prasos mais ou menos largos um grande número de casos como EICHHORST (1877) estudando criteriosamente todas as observações até ai descritas, CABOT (1916) que reune 1157 observações europeias e americanas, das quais 337 pessoais, CORNELL (1927) recolhendo 1726 casos americanos, SCHILLING 1595 casos alemães, LINDSTRÖM 744 casos em Helsingfors, e as estatísticas pessoais como as de MORAWITZ (> 150), NAEGELI (> 200), BINSWANGER (> 230) DAVIDSON

e GULLAND (>300), MINOT E MURPHY (125 casos com hepatoterapia em ano e meio), WILKINSON (600 casos tratados pelos processos opoterapicos actuais).

Mas a dificuldade cresce, pois que além de não haver ainda actualmente uma indentidade absoluta de ideias, o diagnóstico da afecção depende de investigações que nem sempre se podem realisar em certas regiões desprovidas de meios semiológicos especialisados. É bem conhecido desde BIERMER e sobretudo com o decorrer dos anos, que a afecção é tanto mais freqùente quanto mais insistentemente procurada e quanto melhor fôr auxiliada por todo o apetrechamento diagnóstico actual, em especial o exame hemocitológico ou outros subsidiários (tubagem gástrica e duodenal, bacteriologia, coprologia, serologia, urologia, radiologia). O conhecimento perfeito da sintomatologia clínica e hematológica em especial, e a faculdade de ter presente no espírito estes dados, são bases essenciais para que muitos casos de A. P. não escapem à observação, rotulados sob numerosas hipóteses diagnósticas.

Como FERRATA declara, só seria possível saber da freqùência exacta, se a hemocitologia sistemática, por quem de direito, fôsse praticável.

Estas razões resultam de muitos factos de observação. Já BIERMER, após a sua 1.ª comunicação em Dresde, achou 15 casos em Zurich, onde a A. P. era desconhecida, no intervalo de 3 anos. NAEGELI depois de a encontrar com igual freqùência em Zurich, passa alguns anos na clínica de Tübingen, onde era considerada extremamente rara e reune 38 casos em 5,5 anos; factos semelhantes são apontados por numerosos autôres. A A. P. é particularmente descrita como freqùênte em toda a Europa Central e Nórdica (Alemanha, Suissa, Itália, França, Austria, Inglaterra, Países Baixos e Escandinávia, etc.) na América do Norte (Estados-Unidos e Canadá), e repare-se que é precisamente nestes países onde existem as mais célebres clínicas universitárias, mais desenvolvidas e bem apetrechadas, sob a direcção de eminentes cientistas. Por outro lado a A. P. é considerada rara nos países tropicasis (América Central, África, Índia), China, etc.

Mas o desenvolvimento sucessivo de estudos, sobretudo na Índia e América Central, tem ultimamente revelado afecções tropicais, com anemias graves já conhecidas há muitas dezenas de anos, apresentando intimas relações com a A. P. (sprue tropical, anemias

gravídicas), e até algumas observações de A. P. clássica que eram rotuladas como casos de sprue (ASHFORD, WOOD, HARRIS, MCLESTER) devido ao facto da enorme freqüência desta e dum diagnóstico diferencial delicado, como se verá.

É pois difícil actualmente, marcar com precisão a frequência da A. P., importando apenas saber que ela aparece muito mais vezes do que suspeita o médico prático, e que é preciso ter visto um caso para lembrar implìcitamente outros ou aprender a diagnosticá-la. DAVIDSON e GULLAND num questionário que mandaram a vários colegas indianos, obtiveram respostas das mais desencontradas, uns negando ou desconhecendo a A. P. na Índia, outros reputando-a freqüênte. Um inquerito entre nós, revelaria por certo as mesmas desigualdades, bastando reparar que a literatura portuguêsa sobre a A. P. é muito escassa (Prof. Dr. THIAGO D'ALMEIDA, Dr. ALBINO DOS SANTOS, Prof. AZEVÊDO MAIA, Dr. EDUARDO COELHO, Dr. MÁRIO ROSA) e ainda que alguns dos casos aqui arquivados (obs 10, 13, 16, 22 e 25) passariam, pelo menos na ocasião, despercebidos, se não fôsse um certo número de factos de observação clínica que me fez, por suspeita, realizar ou pedir o exame hematológico confirmativo.

Há ainda a notar que àlem da crescente freqüência como resultante de melhores condições diagnósticas, em certos países, como na Alemanha, houve um acréscimo verdadeiro nos anos após guerra (SCHILLING, HIRSCH, OESTREICH). MORAWITZ que até 1921, em Leipzig, notava o internamento de 8-10 doentes por ano, passou desde então a observar 16-18.

Alem de tudo isto, muitos observadores notam a freqüência por vezes caprichosa da doença, uns anos rara outros não (EICHHORST em Zurich depois de numerosos casos, passou 3 anos em que observou no total apenas 5 doentes), casos seguidos com alguma particularidade anormal que depois não mais se observam (CABOT refere por exemplo vários casos em esposas de médicos, em poucos mezes, que posteriormente nunca mais encontrou) etc.

O mesmo facto se nota na minha série de observações pois o ano de 1930 forneceu-me 9 casos, emquanto desde 1928 a 1935 não consegui obter mais que 3 por ano. Salvo qualquer circunstância inteiramente desconhecida, são meras coincidências, tais como se encontram noutras afecções.

Em certos países (Inglaterra, Dinamarca, Estados-Unidos) alguns autôres (DAVIDSON e GULLAND, MEULENGRACHT, CORNELL) referem uma taxa de mortalidade anual que oscila entre 3 a 8 mortes de A. P. para 100.000 habitantes, podendo em certas regiões exceder êste número (CORNEL encontrou em Ontário uma taxa de mortalidade de 15 por 100.000, quando noutras regiões americanas era inferior a 8).

Sintomas iniciais

Se a A. P. possue actualmente uma terapêutica segura que permite mesmo nos casos mais graves uma rápida remissão anémica, ninguêm contudo pode negar a importância enorme em diagnosticá-la no seu período precoce, fase em que a anemia mal se nota ou sequer existe, pois Anemia Perniciosa deixou para sempre de significar uma gravidade especial, evolutiva ou anémica, mas exclusivamente um tipo de hematopoiese anormal, de forma embrionária, que se estabelece desde a fase inicial da afecção oligoémica e fica sendo sempre a sua primordial característica, conceito único e indivisível.

Se diagnosticar ou suspeitar de A. P. num período avançado, quando o hemograma já atingiu a cifra de 1-2 milhões, é por via de regra mais fácil e reclama a atenção do clínico por pouco habituado que esteja a ver êste tipo mórbido, obrigando-o a realizar o exame hematológico no sentido confirmativo ou esclarecedor, outro tanto não acontece no período inicial da afecção, em que passa quási inteiramente despercebida e só o conhecimento perfeito dos sintomas precoces, por assim dizer prodrómicos, poderá fazer suspeitar duma A. P., paradoxalmente sem anemia apreciável, e contudo já com elementos cito-hemáticos bastantes para assentar definitivamente numa diagnose, sendo dada a idoneidade do hematologista.

O valor dum diagnóstico precoce reside especialmente na facilidade com que o organismo reage à terapêutica, sobretudo porque às lesões orgânicas iniciais se não juntam as duma doença em evolução progressiva e ainda as conseqùentes a uma anemia grave, tornando pois a remissão mais duradoira e completa, com indicações terapêutica segura e simultâneamente menos severas e mais activas.

A descrição dos fenómenos precoces de que se acompanha a A. P. é pois importantíssima, por êles se pode muitas vezes suspeitar do diagnóstico desta afecção tão freqùentemente insidiosa e que só um exame atento, com um interrogatório minucioso, consegue demonstrar com clareza suficiente, para passar às investigações subsidiárias que completem a diagnose (hematologia e outras). Para a sintomatologia inicial muito concorreram os estudos e observações de numerosos autores entre os quais é mister destacar HUNTER, SCHAUMANN, NAEGELI & ALDER, LICHTY, STERN, MORAWITZ, WOLTMAN, CADWALADER.

Os sintômas precoces são gerais, nervosos e hemáticos, tal como nas formas avançadas da afecção, mas muito menos acentuados.

Entre os gerais predomina a pequena fatigabilidade de tipo asténico, leve cansaço dispneico e ainda o emmagrecimento, que nesta 1.ª fase pode ser nìtidamente marcado. Palidês não há ou é tam moderada que escapa ao exame; contudo pode-se esboçar já a leve sub-icterícia conjuntival, e sobretudo urobilinúria.

Primordiais são os sintomas digestivos, para os quais nunca é demasiado reclamar a atenção e interêsse clínico. São o apetite redusido, caprichoso, ecléctico (anorexia habitual para azotados e gorduras), com repugnância por vezes já acentuada pelos alimentos sólidos; moderadas perturbações gástricas—desde o enfarte flatulento, às náuseas e raros vómitos alimentares, sem dolorisidade nem azia, quando muito ardor gástrico não ligado com as refeições; perturbações ligeiras intestinais de tipo predominante diarreico, e por vezes diarreia francamente acentuada, inicial.

Sobrelevando todos estes sintômas, pela sua importância, estão contudo a glossite, lesões gengivo-dentárias, e ainda a acloridria gástrica.

A glossite, de que HUNTER defendeu, além doutras particularidades, a precocidade do aparecimento, facto confirmado por SCHAUMANN, NAEGELI & ALDER, STERN e depois por numerosíssimos autores, destacando HURST, e negado inicialmente por outros (GRAWITZ), a glossite toma neste período precoce a feição francamente inflamatória, embora diferente nos aspectos:

Ora língua tôda vermelha (*beef steak*) e um tanto tumefacta, ora zonas de eritema irregulares e de configuração quási geográfica, às vezes exulceradas, vesiculadas ou despapiladas, da mucosa

da parte anterior do dorso, bordos ou ponta da língua, quer o aspecto sulcado do dorso lingual, em fissuras que podem ser profundas, ou ainda apresentando o pontuado vermelho de papilite. Todos estes tipos lesionais de eritema se podem misturar, e todos dão ao doente uma sensação de ardência, contínua ou exarcebada com certos alimentos ácidos, salgados ou condimentados, de intensidade variável desde a simples impressão ao ardor intolerável, reclamando de per si consulta médica.

Ainda estas lesões se não limitam apenas à língua, mas podem atingir a mucosa bucal, os lábios, véu do paladar e amígdalas, faringe e esôfago, por vezes com ardência que pode ir até certo grau de disfagia, ardor que se pode prolongar atê ao estômago e dar a impressão de azia. Por vezes mesmo chega a definir-se um estado semelhante da mucosa nasal e anal.

A glossite hunteriana pode faltar na A. P. durante a sua fase inicial (NAEGELI & ALDER apontam-lhe uma freqüência de 78 o/o e mais tarde NAEGELI quási 90 o/o), mas é ainda de notar nestes casos que raras vezes a língua é saburrosa como em muitas outras doenças, mas antes vermelha e desprovida do enduto esbranquiçado que normalmente a cobre. Só na parte posterior, nas proximidades do V lingual é que costuma acumular-se um pouco de saburro, por vezes escuro, atijolado, e nesta região são raras as alterações inflamatórias descritas.

Igualmente com HUNTER e numerosos outros autores (STERN, HURST, RILEY, CHEVALIER) éd e notar a freqüência com que as lesões gengivo-dentárias aparecem na A. P., não só durante a sua fase inicial mas precedendo-a de muitos anos. São cáries dentárias mais ou menos avançadas, queda precoce dos dentes, periodontites agudas ou crónicas, gengivites com tumefacção e por vezes sangrando com certa facilidade, paradentoses atróficas totais ou parciais sobretudo, piorreia alveolar freqüentíssima. Uma destas lesões, ou associações, raro faltam nos doentes com A. P., já mesmo antes de qualquer sintoma que a diagnostique em fase precoce.

Por fim a anacloridria gástrica no periodo inicial da A. P. é duma importância capital, encarecida pelo apoio de numerosíssimos autores, senão por quási todos os autores actuais, nomeadamente depois da descoberta das relações concretas entre a função gástrica e a hematopoiese perniciosa, com os estudos de CASTLE e seus colaborodores. Mas a sua importância como sintoma inicial,

reside sobretudo no facto de que ela parece preceder de muito tempo a aparição da anemia, segundo as primeiras observações de MARTIUS, WEINBERG e posteriormente de muitos outros (FABER, NAEGELI, HURST, STURTEVANT, RILEY) HURST refere um caso em que a aclorídria precedeu 10 anos o aparecimento da A. P., FABER um de 12 anos, STURTVANT um de 14, RILEY um de 25, outro de 20 e numerosos entre 4 a 10 anos. Facto notável ainda e para o qual não quero deixar de chamar a atenção é que se a acloridria se acompanha em muitos casos de fenómenos gastro-intestinais que despertam o interêsse (anorexia, repugnância pelas carnes, enfarte nauseoso, flatulento, vómitos, diarreia gastrogénea, etc.), também muitas vezes passa absolutamente despercebida, e até pelo contrário, casos em que a sintomatologia digestiva faz lembrar a existência de acloridria, e contudo a secreção gástrica realiza-se num grau, se não perfeito, pelo menos apreciável (Obs. 8). Isto é, só um exame de suco gástrico, ou antes, vários exames, por qualquer dos métodos hoje vastamente usados, a prova fraccionada após refeição de REHFUSS ou em especial a prova post-histamínica simples ou combinada com refeição, que parece excitar ao máximo a potência secretoria clorídrica (HARTFALL, JOHANSEN, WILKINSON, POLLAND & BLOOMFIELD, GOMPERTZ & VORHAUS, FABER & HOLST), a-pesar-das observações em contrário de JONG que parecem provar em certos casos uma melhor resposta gástrica com as refeições fraccionadas.

Muito haveria a dizer sôbre acloridria e aquilia, e sua freqüência na A. P. que alguns autôres admitem muito próxima dos 100 % (NAEGELI 98 %, HURST 99 %), mas reservar-me-hei para tratar dêste assunto noutro capítulo. É preciso contudo desde já ficar bem marcado, que as A. P. de causa aparentemente conhecida (botriocefalo, gravidês, sprue, estenoses intestinais, etc.) em um grande número de casos, não se acompanham de acloridria, mas apenas de hipocloridria ou cloridria sensivelmente normal (SCHAUMANN, STRAUSS & CATLE, CASTLE & RHOADS, SCHLESINGER, ASHFORD).

Os sintomas nervosos são também muitas vezes descritos como podendo preceder ou acompanhar as fases iniciais da A. P., se bem que faltem nalguns casos e noutros só se denunciem no período de estado da afecção, já então com anemia bem constituída, em todo o seu quadro sintomático (CABOT, LICHTY, NAEGELI, HURST, CADWALADER, MATHIEU, WOLTMAN).

Os sintomas nervosos iniciais da A. P. são especialmente de

2 ordens — psico-mentais e medulares, mas podem em casos raros afectar uma forma periférica, polinevrítica.

Entre os sintomas de domínio psíquico (35 °/o segundo WOLTMAN, 15 °/o para CABOT), figuram nomeadamente a excitação maníaca e a depressão tranquila de tipo melancólico ou neurasteniforme, mas podem aparecer formas halucinatórias e verdadeiros delírios persecutórios. A freqüência de distonias neuro-vegetativas no decorrer da A. P., fazem variar o quadro psíquico.

Mas mais importantes são os sintomas que se referem a perturbações medulares, simultâneamente mais freqüêntes e característicos (80 °/o para WOLTMAN, o que foi confirmado por numerosos autôres).

Por via de regra são sintomas disestésicos dos membros, predominando nas extremidades inferiores (formigueiros, criestésias, picadas), ora leves perturbações motoras, com paresia dos membros inferiores, reflectividade tendinosa viva com franca tendência espasmódica que póde ir até ao aparecimento de trémulos epileptóides, ora pequenas perturbações parestésicas ou da sensibilidade superficial (acroparestesias, sensibilidade táctil reduzida, sensação de dedo morto), ou ainda ligeiras perturbações de incoordenação atáxica com limitação ou franca diminuição de reflexos, e mialgias.

Para finalisar, há sintomas iniciais que de resto, como a anacloridria gástrica, não são do domínio clínico pròpriamente dito, mas de ordem subsidiária, embora tão importantes que nenhum clínico ousaria afirmar actualmente uma A. P. sem se acompanhar da documentação de semiótica analítica indispensável. Virão descritos noutro lugar com mais pormenores, contudo não fugirei a mencioná-los aqui, resumidamente. São sintomas hemáticos, gástricos (acloridria ou aquilia já referida — tubagem), duodenais, coprológicos e urinários.

Os sintomas hemáticos iniciais são a macrocitose já declarada (halométrica ou volumétrica), a hipercromia (valor globular > 1) e freqüentemente, mas menos importantes, outros sinais — leucopenia, plaquetopenia, desvio direito da imagem nuclear neutrófila e eosinófila. A hiperbilirubinemia, sintoma sangüíneo importante nas fases avançadas, pode em certos casos iniciais ser diminuta ou até ausente (NAEGELI).

Os sintomas duodenais (tubagem duodenal) são raras vezes realisados (ZADEK, DAVIDSON, LARNAU, SONNENBERG), mas podem

denunciar o forte excesso de bilirubina e uma flora microbiana anormal, de tipo cólico ou outro (coli, estrepto, perfringens).

O exame coprológico, além da conveniência da investigação para afastar a possibilidade de intervenção de helmintas no quadro da A. P., denuncia muitas vezes precocemente perturbações da digestibilidade gorda, e por vezes hidrocarbonada e até albuminóide ou nucleoproteídica (ZOJA). A riqueza em pigmentos de origem biliar, o exagero microbiano, fermentações exageradas, podem também auxiliar na diagnose.

A uroanálise fornece como sintomas importantes e até de apreciação clínica directa, dada a simplicidade da sua pesquiza a urobilinúria tantas vezes referida pela grande maioria dos autores, embora atenuada nas faces iniciais, e o exagero franco, muito acentuado e constante de compostos aromáticos, à reacção de JAFFÉ, indigúria, melanoidúria e roseinúria (Prof. ALBERTO DE AGUIAR). Discrasias de eliminação quantitativa serão estudadas na sintomatologia urinária.

Antes de terminar, preciso é frisar que se em muitos casos os doentes apresentam, mais ou menos completamente, êstes sintomas, noutros são todavia tão ligeiros que podem passar despercebidos, sobretudo a quem não estiver de antemão preparado para lhes dar a devida importância. São quási geralmente perturbações que não se acompanham de dôr ou de sintomatologia evidente que atráia a atenção do próprio doente, de modo que se não houver da parte do médico uma insistência e minuciosidade na colheita sistemática dêstes sintomas, o doente de per si raras vezes lhos referirá. Como prova da importância desta sintomatologia inicial apontarei abaixo, em resumo, as observaçõas precoces de A. P. que consegui obter.

Noutro sentido, o conhecimento desta sintomatologia precoce é ainda vantajosa para os casos em que se consegue uma remissão anémica terapêutica num doente em que se diagnosticou a A. P., e no qual a sintomatologia clínica e subsidiária quási totalmente se desvanece. Ainda nêstes casos os pródromos duma recaída, seguem similarmente o mesmo decalque sintomático.

Como observações precoces da A. P., ou relativamente precoces, possuo 4 casos entre os 26 arquivados (obs. 16, 17, 18 e 25).

Em todos êles a hematologia marcou com precisão o diagnós-

tico, embora com sintomatologia sangùínea por vezes atenuada, e em precocidade anémica manifesta à data da 1.ª observação (hemoglobina oscilando entre 61 e 83 %, glóbulos rubros entre 3,021 e 3,996 milhões nas 4 observações).

Sintomas gerais: Emmagrecimento muito acentuado em todos — obs. 16, perda de 19 quilos em 6 mezes — obs. 17, perda de 13,5 quilos em 1 ano — obs. 18, perda de 13 quilos em quási 2 mezes — obs. 25, perda de 23 quilos em 4 anos, os últimos 12 em 6 mezes. Forte astenia nas obs. 16 e 17, mais discreta, mas franca no caso 18, leve no 25. Palidês apreciável em nenhum. Subicterícia leve na obs. 16, 17 e 18.

Sintomas digestivos: Nítidos e desde longa data, salvo mais recentes ou pelo menos evidentes e exacerbados, no caso 18. Glossite, perturbações gengivo-dentárias, diarreia de intensidade variável em todos. Anorexia com repugnância cárnea, salvo no caso 25, em que havia apetite por vezes de aspecto bulímico, pouco habitual na A. P.

Sintomas nervosos — Depressão mental, de tipo neurasteniforme (obs. 16 e 17), excitação levemente maníaca, com distonia neuro-vegetativa acentuada (obs. 25).

Disestesias com leve exagero de reflexos dos membros inferiores (obs. 16). Disestesias e reflexos normais (obs. 17). Marcha atáxica esboçada, diminuição dos reflexos tendinosos, dôres à palpação muscular e no trajecto dos nervos, nos membros (obs. 25). Mialgias expontâneas e à pressão, com atrofia muscular e dificuldade nos movimentos (reumatismais? nevríticas?) (Obs. 18).

Acloridria no caso 16 (refeição de EWALD-BOAS). Resposta post-histamínica regular mas de curta duração e com acloridria em jejum (obs. 18). Regular cloridria no caso 25 (mezes depois da 1.ª observação — refeição de EWALD-BOAS). Na obs. 17 não se realisou prova gástrica.

Coprològicamente — hipodigestibilidade manifesta das gorduras (obs. 16, 18 e 25) por vezes franca esteatorreia (obs. 16), exagero de fermentações.

Urològicamente — urobilinúria franca nas obs. 16, 17 e 18, diminuta e só em certas horas na obs. 25. Compostos aromáticos urinários (indigúria, roseinúria e por vezes melanoidúria) abundantes em todos, com persistência.

Hematològicamente — síndrome hemático da A. P. mais ou

menos completo, em todos os casos, nomeadamente macrocitose e hipercromia, e presença de raros mègaloblastos nos casos 16, 18 e 25, à data da 1.ª observação ou posteriormente. Hiperbilirubinemia franca (obs. 16 e 17), moderada (obs. 18), nula (obs. 25 — a forma mais precoce de todas as que apresento). Hipocalcemia acentuada no caso 25.

É de notar desde já que dos 4 casos, a obs. 16 é duma A. P. típica e clássica, a obs. 17 não foi seguida, apenas limitada à 1.ª observação, e as obs. 18 e 25 são A. P. atípicas, cuja diagnose discutirei adiante.

Sintomas clínicos — Período de estado

O período inicial da A. P. passando tantas vezes despercebido — hoje bastante menos pelo desenvolvimento dos conhecimentos clínicos e laboratoriais, e ainda pelo interêsse criado à volta da afecção que multiplicou nestes últimos anos os trabalhos a ela dedicados — é em pleno período de estado que habitualmente o doente aparece, ou ainda que o médico consegue diagnosticar, a A. P., por via de regra já quando a oligoemia atinge valores inferiores a 2 milhões (17/26 dos casos arquivados aqui).

É a fase do máximo rendimento sintomático, que por vezes parece aparentemente pequeno e exíguo, mas que somando tudo, em investigações minuciosas, é um quadro avantajado, embora pouco evidente à objectivação simples.

Como nos sintomas iniciais, o quadro clínico da A. P. é constituído essencialmente por três ordens de sintomas — gerais e anémicos, digestivos, nervosos e alguns outros leves ou subsidiários.

Sintomas gerais:

Dos sintomas gerais, alguns são de uma importância primordial — palidês, astenia e emmagrecimento.

A palidês do doente anémico pernicioso durante o período de estado é sempre acentuada, estendendo-se à totalidade da superfície tegumentar. É umas vezes palidês quási mate, mas mais freqùentemente amarelada — côr amarelo-palha de Biermer, amarelo-limão dos autôres americanos — que lembra bem o tom subictérico

ligeiro (obs. 2, 16, 21, 24), contrastando com a palidês branca das anemias hipocrómicas, cujo tom por vezes dum amarelo muito claro é apenas a transparência dum tecido celulo-adiposo em regular estado de conservação (DAMESHEK). Em alguns casos descreve-se mesmo um tom sub-ictérico bem pronunciado (CABOT, NAEGELI), como nos casos 12, 19 e 22, noutros um tom escuro da pele, acastanhado, mixto de terroso e bronzeado (obs. 3, 6 e 10), que recorda de perto a côr addisoniana, sobretudo nos casos 6 e 10 onde havia simultâneamente acentuação da côr nas pregas cutâneas, palmas das mãos em especial. Esta coloração anormal tem sido de resta encarada por alguns autôres como podendo relacionar-se com insuficiência suprarenal (STEPHAN, LENHARTZ, BITTORF, ZADEK), embora anátomo-patológicamente sem lesões do sistema cromafínico. O próprio BIERMER num caso de A. P. estabeleceu inicialmente a dignose de doença de ADDISON, pelo tom acentuadamente bronzeado da pele. No caso 10, o clínico assistente pensou em hepatite bronzeada. Certo é que em alguns casos (obs. 3 e 6) já a côr acastanhada existia prèviamente à anemia, ou pelo menos, mascarava-a. ADDISON descreveu a A. P., incluindo-a no seu trabalho célebre sôbre doenças da suprarenal.

As mucosas são igualmente muito pálidas (lábios, mucosa bucal, lingual, faríngea, conjuntival), descoloração que pode ser total, sem vestígios sequer de tom róseo, em especial nas conjuntivas, onde similarmente se aprecia melhor e quasi constantemente a tinta sub-ictérica franca, em certos casos muito pronunciada. Por vezes nos lábios e mucosa buco-faríngea há uma coloração rósea brilhante, que pode enganar pelo aspecto aparente de regular sangùinidade, mas que é de tipo inflamatório semelhante à glossite (casos 13, 16 e 18); certo é que estas lesões inflamatórias nem sempre são difusas, mas em áreas rubefactas contrastando vivamente com o tom amarelo-rosado pálido circundante.

A palidês instala-se aos poucos, acompanhando em regra a marcha da anemia; todavia certos doentes são pálidos desde há muitos anos (obs. 2, 5, 24), chegando assim a intensa pobrêsa hemática sem que despertem a atenção.

Antes mesmo do empalidecimento surgir, jà a lassidão se pode estabelecer, com fatigabilidade fácil impossibilitando os esforços, por fim tomando a feição de astenia notável. O doente abandona todo o trabalho que o esgota e exaure, e é obrigado a estar em

repouso contínuo, já que descanso lhe não traz o lenitivo para a fadiga muscular e abatimento que o prostra. Todavia é de admirar a resistência de alguns doentes que a-pesar-de cifras globulares extremamente baixas (menos de 1 milhão), conseguem ainda caminhar e conservar-se numa vitalidade relativa (caso 2, 5), possivelmente em virtude da elevação do valor hemoglobínico que compensa até certo ponto a hipoglobulia. Habitualmente porém o doente é forçado ao repouso no leito, quando a anemia é acentuada.

Uma noção que geralmente se colhe dos tratados e artigos sôbre a A. P., é a do estado de nutrição do doente e seu emmagrecimento moderado. É uma noção contra a qual me insurjo abertamente. pois a meu ver não há regra que a justifique. Já CABOT refere 39 °/o de doentes que emmagrecem francamente, mas nas observações que consegui colher a percentagem é muito mais elevada. De resto parece-me que os tanto por cento de doentes que conservam o seu pêso, em face daqueles que chegam até à emaciação apreciável, não tem, neste caso particular, importância capital. Só um doente (caso 9) viu sempre o seu estado nutritivo um tanto equilibrado. Quanto aos restantes, uns mais (obs. 1, 5, 8, 12, 16, 18, 20, 22, 23, 25) outros menos (casos 6, 11, 21, 26), o emmagrecimento estabeleceu-se sempre, nomeadamente na fase inicial e durante uma boa parte do período de estado. Só aqueles que chegaram a uma anemia intensa (obs. 1, 5, 6, 19) é que viram a certa altura surgir a opilação tegumentar geral, dando o aspecto de nutrição relativamente florescente pela hidropisia leve tecidular, a suculência cutânea já referida por BIREMER e apontada por numerosos autôres, quando ela é própria de muitos síndromes anémicos graves. Mas antes que êstes leves edemas da camada célulo-adiposa apareçam, é por vezes de notar a franca emaciação a que podem chegar os doentes (obs. 2, 5, 7, 11, 16, 18, 20, 23, 25).

É preciso notar que os doentes já anteriormente de compleição relativamente magra, em regra por pouco que percam se apresentam bastante emaciados (obs. 9, 11, 21, 25, 26). O mesmo não acontece todavia nas pessoas com tendência obesa (e são as mais numerosas, pelo menos nos casos recolhidos por mim) que evidentemente são as mais sensiveis aos grandes desiquilíbrios de pêso, sem que a perca de 10-20 quilos lhes dêem muito embora a aparência de emaciação. Não possuo nenhum caso de pessoa nutrida ou obesa que tenha mantido o equilíbrio da sua nutrição,

e julgo raríssimos os casos como o de NAEGELI que conservou 112 quilos durante toda a observação. Pelo contrário, ha casos de emmagrecimentos rápidos — obs. 2, perda de 13 quilos num ano, obs. 12, baixa de 150-250 gramas por dia nos mêses anteriores ao exame hematológico, obs. 14 passando de 100 a 83 quilos em 3 mêses, obs. 16 de 90 perde 19 quilos em 6 mêses, obs. 18 (86 k.º), 20 (66 k.º), 25 (60 k.º) perdem 14, 20 e 12 quilos em 3 mêses, 1 ano, e 6 mêses respectivamente. Noutros casos o emmagrecimento é lento — obs. 5 perde mais de 18 quilos em alguns anos, obs. 8 de 65 passa a 51 em 3 anos, obs. 13 e 17 perdem 17 e 14 quilos em mais de ano e meio.

Uma prova mais do emmagrecimento dos doentes está ainda no facto do aumento por vezes elevado do pêso com as remissões terapêutica actuais, que é necessário atribuír com VAUGHAN à ingestão calórica aumentada e retensão flúida concomitante, se bem que no início da remissão dos casos graves possa haver uma baixa de pêso em virtude sobretudo da eliminação dos edemas por poliúria elevada (VAUGHAN): O doente da obs. 5 ganha 22,5 quilos em menos dum ano, obs. 3 e 25 readquirem 10 quilos respectivamente em 4 e 1 mez, obs. 20 eleva 24 quilos em 8 mezes.

Tomando pois por base estas observações, afirmo que sob o ponto de vista de emmagrecimento, durante a evolução da A. P., se podem encontrar todas as gamas possiveis, desde o emmagrecimento quási nulo até ás grandes perdas de 1/4 a 1/3 do pêso do corpo, baixa que pode ser rápida ou lenta, mais freqùentemente progressiva e exagerada sobretudo nas primeiras fases da afecção (período inicial e de estado); decréscimo atenuado ou nulo na fase de gravidade anémica, possivelmente em relação com a retensão flúida, (opilação, edemas, oligúria, embora sem albuminúria franca ou síndrome de insuficiência renal eliminatória apreciável).

O emmagrecimento deve ter a sua explicação nas perturbações digestivas, pela ingestão calórica diminuida (anorexia) e ainda pelas perturbações funcionais, por vezes acentuadas, do aparelho gastro-intestinal — diarreia, vómitos e talvez deficiências de absorção (VAUGHAN, CHEVALIER, KEEFER, CASTLE, HEATH, STRAUSS & TOWSEND, CASTLE & RHOADS).

Além destes três sintomas gerais referidos — palidês, astenia e emmagrecimento, que intervêm quási constantemente em todos

os casos, há ainda outros, irregulares na freqüência e momento de aparição.

É relativamente frequente a constatação de pequena reacção febril irregular e instável, tão exigua que a maioria das vezes escapa à atenção dos doentes (obs. 8), e só apreciável à observação clínica seguida.

Na maioría dos casos é apenas uma leve elevação de alguns décimos de temperatura, não chegando a atingir 38.º (Obs. 1, 3, 10, 20), sem fixidês, incaracterística. Noutros (como nos casos 7, 19, 25) há apirexia entrecortada por reacção sub-febril uns dias e outros por temperaturas elevando-se até 38.º-39.º, em regra fugazes, acompanhadas ou não de arrepios e suores (obs. 19). Noutros casos ainda a hipertermia é declarada e apresenta-se como um dos sintomas principais (obs. 6 e 15).

Estas reacções febris, pequenas ou elevadas, podem pertencer à evolução da própria A. P., possìvelmente ligadas a infecciosismo irregular de sede gastro-intestinal, desde que se conhece bem a exaltação microbiana cólica e ainda a presença bacteriana anormal na parte alta do tubo digestivo, nêstes doentes (DAVIDSON, WEINBERG & COMBIESCO). Podem também ser determinadas por complicações infecciosas sobrepostas à A. P. Tal é a afecção gripal com participação congestiva pulmonar de tipo pneumónico na obs. 5 e 16, a pleurite sêca na obs. 18, a amigdalite aguda de focos em criptas na obs. 20; na literatura são mencionados pequenos focos infecciosos aos quais se pode atribuir a moderada elevação térmica — periodontites agudas, sinusites, pielites etc., — além doutras complicações infecciosas graves que podem determinar a morte dos doentes (broncopneumonia do caso 7). Por vezes mesmo a sintomatologia digestiva é tão evidente que já se não pode falar apenas de infecciosismo próprio, mas de infecção intestinal declarada, podendo conduzir à suspeita de especificidade (tifóide), mas por via de regra não especifica (caso 6, 10 e 25). JONES e JOYCE referem a relativa frequência de colecistites (nos casos 6 e 10 os sintomas abdominais concordavam com a hipótese de participação infecciosa das vias biliares).

Dos casos aqui apresentados, só as doentes da obs. 6 e 15, apresentavam temperaturas elevadas e contínuas, alarmantes. Na doente 6 era devida a infecção gastro-entero-hepática, de predomínio tiflo-colítico, a que se associou mais tarde a hipertermia

intermitente de sezonismo terção. Na doente 15, um caso típico de A. P. gravídica, a temperatura elevou-se nomeadamente dias após o parto, sem que qualquer infecção da esfera genital se apresentasse, tendo por outro lado sintomas digestivos acentuados. AUBERTIN refere a relativa freqüência com que aparecem elevações térmicas nêstes casos, sem demonstráveis sinais infecciosos de sede uterina.

Os edemas aparecem na A. P. quási só tardiamente, quando a anemia é já acentuada. Sã̃o pouco intensos na maioria dos casos, limitando-se às regiões maleolares (obs. 1, 2, 3, 8, 10, 13, 20, 21, 22 e 24), num ou noutro caso atingindo as pernas e pés (obs. 19 e 23), apresentando-se egualmente nas palpebras (obs. 2, 3, 8). Só na obs. 19 apareceram àlém destes, edemas moderados das mãos e face. Raros são os casos da literatura em que o edema toma maiores proporções, chegando a formar edemas cavitários (LE CALVÉ).

Àlêm destes edemas, há ainda um aspecto de opilação geral tegumentar, dando a impressão de boa adiposidade sub-cutânea, só aparecendo nos casos graves pela intensidade anémica (obs. 2, 5, 6, 8, 19, 22), não deixando impressão digital, ao contrário dos outros, embora se trate de facto de hidropisia tecidular discreta, cujo mecanismo não se compreende bem. Enquanto os edemas francos maleolares cedem ao repouso, parecendo depender de causa meramente circulatória, quanto a esta suculência tecidular alguns lhe negam uma causalidade cardio-renal (MEULENGRACHT), outros atribuindo-o a causas toxicas que perturbem o metabolimo hidrico (NAEGELI), ou ainda comparando-o com o edema beribérico.

As hemorragias são raríssimas na A. P., segundo a opinião da maioria dos autôres. Antigamente descreviam-se casos de A. P. com síndrome hemorrágico que sucessivamente foram separados para constituirem entidades hemopoiéticas diferentes — síndromes aplásticos, purpúricos, aleucémicos e agranulocitários. Todavia em certos casos graves podem aparecer manchas cutâneas purpúricas, sob a forma de petéquias (obs. 6), em regra discretas. Num ou noutro caso aparecem algumas hemorragias ocasionais, sem significado especial — ora gengivas sangrando com certa facilidade (obs. 19) ou epistaxis, ora leves hemorragias quer hemorroidárias (insignificantes nas obs. 6, 21, 25) ou menorrágicas moderadas (obs. 6 e 10 — a primeira como conseqüência de próximidade meno-

páusica). Vêr-se-há anátomo-patològicamente como são todavia freqüêntes as hemorragias punctiformes da espessura dos parênquimas ou das superfícies serosas. A êste tipo pertencem as hemorragias retinianas, descritas desde as primeiras investigações de BIERMER, e às quais se ligava uma importância quási patognomónica, hoje um tanto abandonada, desde que se reconheceu que aparecem em algumas anemias graves como a cancerosa (NAEGELI) ou no decorrer de infecções com anemia intensa tal como a endocardite lenta (DOHERTY e TRUBEK), e doutras afecções como a leucemia e o escorbuto (LITTEN). Àlém disso não aparecem em todos os casos de A. P. (72 % segundo CABOT), e no mesmo doente só surgem em certos períodos, desvanecendo-se em alguns dias, o que reclama exames repetidos do fundo do ôlho.

São manchas hemorrágicas elípticas e lineares mais freqüentemente, ou então arredondadas e em forma de chama, mais características quando se acompanham de área central clara, surgindo na zona periférica e fibrosa que envolve a entrada do nervo óptico, e dispondo-se em direcção paralela às fibras emergentes. A aparição repetida destas manchas pode ocasionar lesões ópticas com perturbações graves da visão.

Ainda como sintomatologia geral se descrevem sintomas banais a todas as anemias graves, como estado vertiginoso freqüente, podendo ocasionar lipotímias passageiras, obnubilações visuais e zumbidos, denotando uma irrigação imperfeita dos centros encefálicos, conseqüências anemo-nervosas aparecendo apenas nos períodos de forte oligoemia. Cefaleias muito raras, geralmente só sensação de cabeça pesada, com tonturas.

Pele habitualmente sêca e rugosa; cabelos lisos e sêcos, quebradiços, tornando-se precocemente grisalhos; unhas por vezes mal conformadas, com estrias e saliências, deformadas ou frágeis; calvície precoce em certos casos. Alopécia total do corpo no caso 11.

Alguns autôres referem ainda leves dôres à pressão óssea, nomeadamente do esterno e ossos longos (tíbias e humeros) (EICHHORST, CABOT, FERRATA).

Digestivos

A sintomatologia digestiva é com a anémica, a mais característica e constante na A. P. Maior ou menor, todos os casos se

acompanham de nítidas perturbações buco-gástro-entéricas, objectiva ou subjectivamente, ou por vezes quási apenas analìticamente.

A anorexia é dos sintomas frisantes, dos que mais impressionam o doente, já pela intervenção precoce como pela progressividade, constância e características especiais. Toma umas vezes a feição total, quási absoluta para qualquer alimento sólido (obs. 12 e 18 — ingestão exclusiva de alimentos líquidos), outras vezes e mais freqùentemente ecléctica, a anorexia para certos alimentos (elèctivamente para as carnes e gorduras — maioria das observações), ou ainda apetite reduzido (obs. 26), em raros casos conservado e até aumentado (obs. 25 — aspecto bulímico). Embora possa preceder de muito tempo a aparição da anemia, por via de regra o apetite reduz-se à medida que a anemia progride. É habitual, àlêm da anorexia, a aversão pelos alimentos, repugnância que pode conduzir ao verdadeiro horror pelas refeições; o odôr, a vista, o pensar nos alimentos irritam o doente, nauseam-o, provocam-lhe vómitos — é uma verdadeira fagifobia (obs. 12, 16, 24).

A alimentação seguida pelos doentes com A. P., antes ou depois da intervenção da decadência anémica, se bem que não constituindo pròpriamente um sintoma, define, em face do que se conhece do regime alimentar actual, deficiências que é necessário investigar por interrogatório minucioso do doente. São em alguns casos modificações quantitativas do regime alimentar, sobretudo nas fases avançadas da afecção, em que a alimentação é muitas vezes manifestamente insuficiente sob o ponto de vista energético, pela anorexia invencível de certos doentes. Mas de importância muito maior são as dificiência qualitativas, anteriores e contemporâneas em relação à A. P., e sôbre as quais investigações modernas apoiam uma parte da interpretação patogénica da doença, no dúplo sentido da insuficiência de proteinas animais e vitaminas (nomeadamente vitaminas B), na alimentação habitual do doente com A. P. (Koessler, Maurer & Loughlin, Castle e colaboradores, Davidson, Middleton & Stiehm, Singer, Balfour, Wills). É raro que o interrogatório dos doentes no sentido de apurar o seu tipo alimentar, não forneça indicações nítidas sôbre as dificiências a que se sujeitou desde muito tempo, intensificadas por via de regra após a intervenção dos fenómenos anemo-digestivos da A. P. Habitualmente é o abuso do regime hidrocarbonado, com exclusão maior ou menor de proteinas animais, gorduras, frutas e vegetais (maio-

ria das observações), num ou noutro caso excessos ou requintes de preparação culinária, uma única observação (21) mantendo um vegeterianismo quási estricto, com exclusão de produtos animais.

Da glossite já referi os sinais inflamatórios com que usualmente se inicia, e sua importância como um dos sintomas precoces da A. P. Falta todavia referir as características que toma durante a evolução progressiva da afecção, que HUNTER descreveu com minúcia precisa e perfeita, apontando não só a periodicidade das lesões inflamatórias, como a atrofia da mucosa e por vezes mesmo de tôda a língua, factos confirmados sucessivamente pela maioria dos autôres. Na verdade a glossite hunteriana evoluciona sob dois tipos diferentes — inflamatório ou atrófico — por via de regra êste consecutivo ao primeiro, mas podendo cada um evoluir também separadamente e sem que ao período inflamatório se siga necessàriamente o segundo. O caracter de periodicidade é bem evidente nas lesões inflamatórias. Qualquer das lesões descritas pode aparecer em determinada altura, em regra acompanhando os sintomas iniciais da A. P., depois atenuar-se ou desaparecer por largos períodos, com fases de recrudescência sub-aguda e sensação de ardência, quási sempre coincidentes com crises intensas de perturbações gastro-entéricas (agravamento da anorexia, inaptência gástrica e diarreia) (obs. 5, 24 etc.). Esta mesma periodicidade e, por outro lado a aparição por vezes fugaz e com ardência moderada, faz com que muitas vezes escape à observação, se não houver interêsse em procurar, insistindo com o doente, numa observação e interrogatório sistemático, tão importante é a sua significação. Basta dizer que pouco prático na observação dêste sintoma, até 1930, nas 15 observações então arquivadas, só em 6 consegui notar com evidência a glossite (obs. 5, 6, 8, 11, 12 e 13); nos 9 restantes se existia, passou despercebida, pois nem sequer houve exame nêsse sentido, e não voltei mais a ver os doentes; mas desde 1930, nas 11 observações acrescidas, são outros tantos casos com glossite de variada intensidade, umas vezes presente à data da observação, outras apenas referida no interrogatório, ou por evidência de atrofia lingual consecutiva a lesões inflamatórias anteriores. Foi precisamente o que aconteceu com HUNTER, que só depois de muitas observações, notando apenas em algumas a glossite, passou instintivamente a procurá-la, elaborando a partir da sua constância e caracter de tipo inflamatório, a base da sua

teoria hemolítica infecciosa, hoje abandonada, não completamente, mas apenas no seu sentido etiológico. Estas mesmas razões são o motivo porque antes de HUNTER passou como que ignorada, apenas referida como sintoma isolado e inexplicado, primeiro por BARCLAY em 1851, depois por MÜLLER em 1877 e seguidamente por LAACHE, EICHHORST, HALE WHITE, BRAMWELL. Ainda pela mesma razão é que alguns autores a negaram, tal como GRAWITZ.

Quanto à glossite atrófica, duas variantes se podem oferecer, apenas diferenciadas pela intensidade do processo: ou apenas atrofia das papilas, a sua saliência tornando-se sucessivamente menor até que desaparece, dando à lingua — mucosa quási total ou só algumas zonas esparsas (obs. 8, 17, 26) — o aspecto liso, pálido e brilhante; ou então atrofia total da lingua (2/3 anteriores), não só atingindo todas as papilas filiformes e aniquilando-as totalmente, mas acompanhando-se de atrofia dos músculos linguais, observando-se então uma língua reduzida de volume, afilada, completamente lisa e polida por tôda a parte anterior — língua calva, *smooth tongue* — e acompanhada por vezes de sintomas de projecção difícil, diminuição do sentido gustativo, trémulos ou contracções fibrilares (LEWIS, BIELSCHOWSKY & SIMON). Os casos 20 e 24, sem denotarem tal intensidade atrófica, apresentavam contudo língua diminuida, parte anterior afilada e achatada, quási completamente calva, no primeiro caso ainda com certa dificuldade nos movimentos de projecção.

Esta glóssite atrófica é apenas própria dos processos anémicos avançados, e intervêm quási sempre como conseqüência de várias crises de glossite sub-aguda, só em raros casos surgindo insidiosamente, com atrofia sem períodos inflamatórios (caso 26). Mas nem assim a glossite atrófica deixa de acompanhar-se de sensação de ardência (casos 20 e 24), em regra menos acentuada que no caso de existência de sinais inflamatórios. BIELSCHOWSKY e SIMON referem contudo um tipo de glossodinia nestes casos, que atribuem a participação nervosa, parestésica.

As alterações gengivo-dentárias foram já apontadas nos sintomas iniciais. Durante o período de estado da A. P. apenas se intensificam as lesões atróficas das gengivas, acompanhadas ou não de piorreia alvéolo-dentária. Aqui como na glossite, só raros casos as não apresentam, e nestes talvez só porque não se fez exame nesse sentido.

E' por vezes freqùente a salivação abundante, contrastando com casos em que ha secura bucal, devendo ter por causa as crises inflamatórias a que é sujeita a bôca (gengivites, glossites, periodontites, etc), provocando sialorreia pela congestão das glândulas bucais.

Mau gôsto e mau hálito são também sintomas colhidos muitas vezes, em relação quer com fenómenos fermentativos bucais ou em conseqùência de perturbações digestivas, gastro-entéricas.

Uma vez mais me refiro aos fenómenos inflamatórios de que é sede a faringe, amígdalas, véu do paladar e esôfago, do mesmo tipo da glossite e do mesmo modo acompanhando-se de ardor ou pequena disfagia, ardência que pode em certos casos ser referida ao esôfago e estômago (casos 12, 16 e 23) e até às partes terminais do intestino (recto e anus), como ainda à mucosa nasal.

Sintomas objectivos gàstricos são nulos, quando muito dolorosidades vagas à palpação que em regra pouco podem significar, salvo que acompanhadas do competente exame radiológico ou então do estudo da secreção gástrica, mais importante. Limita-se pois o exame clínico quási apenas à colheita de sinais subjectivos, que pode ser nula ou quási, mesmo em casos de acentuada hipopepsia ou aquilia. Mas em regra o doente refere sintomas que definem alterações gástricas. São em especial, além da anorexia já apontada e nomeadamente o seu caracter de aversão nauseosa pelas carnes e gorduras, o enfarte digestivo, as náuseas, as flatulências, o ardor gástrico (por vezes falsa azia; caso 16: acloridria e ausência de ácidos anormais de fermentação, evacuação gástrica apressada com hiperquinésia aos raios X, por outro lado glossite e ardência estendendo-se desde a língua até ao esôfago — e estômago?), pequenas dôres durante os actos digestivos, vómitos pouco freqùentes na maioria dos casos, mucosos e matutinos, alimentares ou biliosos, mas noutros casos intensos, repetidos e por vezes mesmo com caracter de incoercibilidade (casos 6, 15 e um pouco menos o 10 e 19). Todos estes sintomas gástricos evolucionam em determinados casos por crises de agravamento periódico, aparentemente sem causa apreciável, ou mantêm-se noutros tão reduzidos que mal reclamam a atenção quer do doente como do médico. Mas excedendo em valor todos estes sinais e até como sintoma digestivo de maior importância na patologia digestiva da A. P., está a acloridria ou aquilia gástrica, a que me referirei mais pormenorisadamente na semiologia analítica.

Sob o ponto de vista intestinal, sintomatologia objectiva igualmente redusida, a inspecção revelando muitas vezes um ventre levemente timpanisado, a palpação abdominal fornecendo sensibilidade variável do jejuno-ileon ou dos cólones, alguns gargolejos nomeadamente cecais e do colon ascendente. Os doentes queixam-se em alguns casos de crises de borborismos, raras dôres atribuídas em regra a qualquer dos segmentos cólicos. Domina neste sentido um único sinal importante — a diarreia. É quási constante em todos os casos. A obstipação no sentido verdadeiro sob que se exprime, de defecação irregular com dias de intervalos, constituída por fezes moldadas e deshidratadas, ligadas ou em cíbalas, são extremamente raras (CHEVALIER, LEMAIRE e LAMBIN), pelo menos em período anémico. Eu nunca a consegui notar. Há contudo em certos casos (obs. 19, 25) certo atrazo nas dejecções, mas as fezes são sempre moles, pastosas ou semi-moldadas, e por via de regra mais que uma evacuação diária, embora pequena. Pelo contrário a diarreia é muito freqùente, intervindo precocemente como já foi dito e até antecedendo muitas vezes o aparecimento da anemia (obs. 2, 5, 11, 14, 18, etc.), em certos casos precedendo-a de alguns anos (obs. 5, 16). Difere contudo muito nas suas características. Ora pequena, uma dejecção mole ou líquida por dia (obs. 21), freqùentemente de 2-4 dejecções pastosas ou muco-aquosas, e até mesmo certos casos com períodos de evacuações líquidas profusas, quási incoercíveis (obs. 5, 15, 16 e 18), por vezes acompanhando-se de puxos, tenesmos e muco sanguinolento, sinais de irritação ano-rectal. Em certos casos aparece sem horário fixo, irregularmente, noutros com características regulares, matutinas, post-prandiais. Evoluciona desigualmente, ora em crises de exacerbação diarreica, ora mantendo uma regularidade inalterável, o que admira especialmente relacionando a sua existência desigual com a freqùência da aquilia. Quanto às alterações analíticas fecais, serão referidas no capítulo da sintomatologia laboratorial.

Cardio-circulatórios

A sintomatologia cardio-circulatória, freqùente e importante na A. P. como em todas as A. graves, se bem que não específica, só aparece desde que a anemia se estabelece, seguindo-a por via de regra nas suas modificações, sempre crescente à medida que a anemia de moderada, se torna acentuada ou extrema.

Dos sintomas mais constantemente referidos, e o que sem dúvida ocupa o primeiro lugar na sintomatologia cardio-dinâmica, é a dispneia. Aparece com relativa precocidade desde que a anemia se estabelece, mas apenas notória com os esforços. Pelo contrário é continua na fase avançada da doença e pouco se modifica com o repouso. Não há verdadeira dificuldade no jôgo das expansões respiratórias, já que não há sintomas respiratórios na A. P., mas apenas polipneia superficial, mais profunda e apressada com os esforços. Está relacionada com dois factores — anémico e cardíaco — talvez em especial com o primeiro, pela diminuição sucessiva da capacidade hematósica sangùínea em vista da hipoglobulia e concomitante hemoglobinopenia. Passa muitas vezes despercebida ao doente, especialmente atendendo ao predomínio da astenia, que obrigando-o ao repouso, torna menos imperativa a necessidade da hematose, e pela taquipneia quási insensivel consegue um equilíbrio nas trocas oxigenadas, que investigações de alguns autores mostram fazer-se em quantidades pràticamente normais.

O coração não apresenta sintomas durante a fase primeira da afecção, excluindo pequena subjectividade cardíaca, como palpitações e pequenos sinais de deficiências cilculatórias, tonturas. Só no período de gravidade anémica se denunciam perturbações de certa intensidade, quer cardíacas como circulatórias. Então o coração pode aparecer dilatadó em todos os seus diâmetros e cavidades, sobretudo cavidades ventriculares, tal como KNORR demonstrou pela percussão e ortodiagrama cardíacos, e como se provou muitas vezes à autópsia, nomeadamente com o estudo de CABOT. Do mesmo modo é frequente o aparecimento de sopros cardíacos, por via de regra sistólicos nos focos da ponta — pulmonar e mais freqùentemente mitral (obs. 5, 20) — mas podendo também produzir-se na base, muito raras vezes diastólicos. São geralmente sopros suaves, instáveis, sem propagação nítida, emfim com as características de sopros funcionais, se bem que em alguns casos possam ser tão acentuados que semelhem em absoluto um sopro orgânico, e deste modo só a remissão consegue demonstrar o caracter anorgânico pela sua desaparição, ou como antigamente se provou muitas vezes, pela ausência à autópsia de qualquer lesão valvular. Podem atribuir-se à intervenção de um conjunto de factores, como são de um lado a dilatação cardíaca com consecutivo alargamento orificial, a

fluidez sangùínea condicionando aumento de velocidade da torrente circulatória, elasticidade das paredes circulatórias de reacção mais franca pela diminuição da massa sangùínea total. Excluindo os sopros anémicos, os ruídos cardíacos não são modificados noutros sentidos. Os electrocardiogramas na mão de REID, não denunciaram anormalidades especiais.

O pulso é habitualmente taquicardico, rápido, mole e depressível. As tensões arteriais em regra sem grandes alterações numa grande maioria dos casos, embora com tendência para serem baixas (obs. 7, 9, 20, 25, 26). Só em casos graves se notam tensões extremamente baixas, como CABOT refere, e tal como no caso 15, em que o PACHON não era sensível às oscilações arteriais. Noutros casos pelo contrário há hipertensão mais ou menos acentuada quer à data do 1.º exame (obs. 13, 16 e 18) quer posteriormente, com a remissão terapêutica (obs. 20 e 26); é de notar que nestes casos não se poderá afirmar que não seja uma coincidência, a hipertensão sendo tão freqùente em indivíduos de idade um tanto avançada, sujeitos ainda a causas tóxicas variadas como os doentes com A. P. É todavia notável a tendência para a conservação mais ou menos normal da pressão arterial nestes doentes, já que se conhecem as condições caquectisantes desta afecção, e sobretudo a diminuição da massa sangùínea total. Talvez a explicação do facto esteja no aumento muito exagerado da resistência capilar, tal como parece demonstrar-se pelas investigações capilaroscópicas feitas na A. P. por HISINGER e por BREMER, mostrando não só a aceleração da corrente circulatória capilar como ainda o seu estreitamento tão exagerado que na maioria dos casos é preciso procurar bem no campo de observação para se verem apenas raros capilares (2 ou 3 ansas).

Certos autôres referem ainda a freqùência com que aparecem pulsações arteriais exageradas nas carótidas (CABOT, EDWARDS) ou dansa similar das jugulares (BARD, CHEVALIER), nomeadamente com o doente deitado, umas e outras podendo acompanhar-se de sopros vasculares contínuos com reforço sistólico, freqùente também nas femurais.

Quanto aos edemas e perturbações anemo-nervosas já foram referidas nos sintomas gerais.

Nervosos

Os sintomas nervosos da A. P., excluíndo os banais sintomas

anemo-nervosos por defeito de irrigação circulatória (vertigens, obnubilações, zumbidos, etc.), são de uma importância enorme na patologia da afecção, não tanto porque derivem da mesma causa, pois a tendência actual é contrária a este conceito (SALUS e REIMANN, WOHLWILL), nem tão pouco porque sejam específicos da A. P., pois se sabe já quási desde o início da sua individualisação que se manifestam no decurso de doenças variadas ou até primitivamente sem causa aparente (NÖNNE, RUSSELL, BATTEN e COLLIER) mas pela freqüência com que aparecem (CURSCHMANN aponta-os em 90 %, WOLTMAN em 80-90 %, WEIL e SÉE, 80 %).

São sintomas denotativos de três ordens de sindromes — perturbações medulares, as mais importantes pela sua modalidade lesional já quási perfeitamente conhecida, pela sua freqüência, perturbações psiquicas e um sindrome bastante raro, polinevrítico.

As alterações medulares passaram completamente despercebidas aos primeiros investigadores da A. P. Em 1884 LEICHTENSTERN publica 2 casos de A. grave de tipo pernicioso, associadas a fenómenos nervosos que classifica como tabéticos, sem contudo prever as relações de simpatia mórbida entre os dois síndromes, anémico e nervoso. Até que em 1887 LICHTHEIM descreve mais 3 casos em que diferencia as lesões medulares das tabéticas, quer pelas alterações encontradas à autópsia de 2 dos casos (lesões em foco, não sistematisadas), mas ainda pela evolução ràpida da afecção, desenvolvendo-se a par de A. P., associação que reputa desde logo como não sendo mera coincidência, mais possível conseqüência da anemia. Desde então numerosas publicações aparecem, a partir de alguns anos depois (1892) especialmente na Alemanha (MINNICH, NOORDEN, NONNE, EISENLOHR, ARNING, ROTTMANN, TEICHMULLER, BÖDEKER & JULIUSBERGER, VOSS), Inglaterra (BOWMAN, TAYLOR, WILLIAMSON, RUSSEL, BATTEN & COLLIER) e Estados-Unidos (PUTNAM & TAYLOR, BURR, DANA, LLOYS) mas ainda em França com LENOBLE, DÉJERINE e THOMAS, na Suécia com PETRÉN e LEUNMALM e BASTIANELLI na Itália.

Até aqui ainda existia a limitação dos estudos ao campo dos neurologistas e anátomo-patologistas, que muito embora persistindo, começou egualmente a entrar no campo da medicina geral e dos hematologistas, sobretudo depois que SCHAUMANN, NAEGELI, LICHTY, WOLTMAN e CADWALADER chamaram a atenção para os sin-

tomas nervosos precoces da A. P. e para a freqüência das manifestações medulares nesta doença.

É difícil apontar resumidamente, numa síntese esquemática, os diferentes sintomas porque se apresenta a afecção medular na A. P., pois são extremamente variados, não só na sua intensidade como variabilidade e extensão, mas quanto se refere ao momento da sua aparição em relação à A. P. (iniciais, período de estado, tardios, ou mesmo só depois da remissão anémica), mas ainda pela sua marcha evolutiva (brusca ou fruste, rápida ou lenta).

Tornar-se-há todavia mais simples, se esboçar num rápido resumo a topografia das lesões medulares e suas variedades.

As lesões medulares são constituidas por pequenos focos disseminados, sede de degenerescências e só posteriormente esclerose por via de regra limitada, não sistematizadas, ocupando com uma regularidade notável a substância branca dos cordões posteriores e laterais da medula, e distribuidas nomeadamente pela medula dorsal, prolongando-se para a parte inferior da medula cervical e superior da lombar. A evolução dêstes focos de degenerescência acompanham-se de alterações mais ou menos intensas das fibras nervosas, quer da bainha de mielina como do cilindreixo, e secundàriamente degenerescência ascendente e descendente destas fibras; e ainda em grau habitualmente limitado, de alterações ulteriores das raizes e gânglios raquidianos, e substância cinzenta medular.

Dêste modo, pelo número e extensão dos focos, pela sua localização e congeminação, evolução progressiva lenta ou rápida, esclerose variável, destruição de maior ou menor número de fibras, distinguem-se sobretudo dois síndromes — posterior (síndrome das fibras radiculares longas do cordão posterior de DÉJERINE, M.me DÉJERINE, MOUZON, JUMENTIÉ, ANDRÉ THOMAS) e lateral (MATHIEU, HENNEBERG) — ou formas mixtas de predomínio variável e também muitíssimo mais freqüentes — lateroposterior e posterolateral (síndrome de LICHTHEIM).

Assim esboçados os síndromes, já se torna fácil compreender não só a sintomatologia, mas ainda a sua intensidade e variabilidade. Os sintomas dos vários síndromes podem ser resumidos (Dr. CERQUEIRA GOMES):

Síndrome posterior (fenómenos sensitivos ou atáxo-sensitivos) — nomeadamente diminuição ou abolição da sensibilidade óssea

e dolorosa profunda, diminuição ou abolição dos reflexos tendinosos, incoordenação atáxica, em regra pequenas alterações da sensibilidade táctil.

Síndrome lateral (fenómenos motores, córtico-piramidais) — Paresia ou paralisia, com exagero dos reflexos tendinosos, contracturas, clonus, Babinski.

Nos síndromes postero-laterais, um mixto de perturbações sensitivas, atáxicas e motoras, por via de regra seguindo uma evolução progressivamente espasmódica paralítica, com moderadas perturbações atáxicas e subjectividade acentuada, passando no período terminal a paralisia flácida com areflexia, anestesia, atrofias musculares, perturbações tróficas e paralisias esfincterianas.

Em todos estes síndromes, predomínio de sintomas nos membros inferiores, em relação com a sede dorso-cervical das lesões medulares.

Um facto interessante nos casos aqui arquivados é a pobrêsa relativa em sintomatologia medular, pelo menos evidente ou progressiva.

Limita-se na maioria dos casos a perturbações discretas — disestesias, criestesias, acroparestesias (3, 5, 8, 11, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26).

Além destes fenómenos, outros um pouco mais acentuados, mas evoluindo também discretamente (só a insistência no exame subjectivo e objectivo os revelou):

Dôres musculares (expontâneas ou à palpação), maiores nos membros inferiores e durante a marcha, às vezes esboçando a claudicação intermitente (obs. 8, 18, 20, 23, 24, 25). Diminuição dos reflexos rotulianos ou aquilianos (obs. 11, 20, 23, 25), abolição ou quási (só no caso 5), exagero moderado (obs. 16 e 24). Paresia dos membros inferiores (obs. 20 e 21). Marcha levemente espasmódica no caso 24. Marcha moderadamente atáxica no caso 5, esboçada no 25. Anestesia óssea irregular só no caso 23.

Portanto: sintomas ataxo-sensitivos em predomínio, mas muito leves; um pouco mais evidentes nos casos 20 e 21; esboçada intervenção piramidal associada nas obs. 16 e 24.

As perturbações psíquicas, menos freqùentes e mais ligeiras que as perturbações medulares, tem sido menos referidas na litera-

tura, contudo já notadas pelo próprio ADDISON, e só mais tarde apontadas por MCALPINE, UNGLEY, MEULENGRACHT, SCHAUMANN & SALTZMAN, NEUMANN, BONANNO, SIEMERLING, e alterações histológicas cerebrais estudadas por HENNEBERG, WEINMANN, BERTRAND & FERRARO, DRAGANESCO, WOHLWILL.

Na grande maioria dos casos, a mentalidade dos doentes com A. P. é reduzida, um tanto anormal (SIEMERLING), mas possìvelmente em conseqüência da vitalidade diminuida em que os lança a astenia e anemia e fenómenos tóxicos que acompanham a A. P. Nalguns casos os fenómenos mentais são um pouco mais acentuados, mentalidade pobre (obs. 26 — alcoolismo), franca depressão tranqüila, neurasteniforme, acompanhada ou não de insónias e amnésias (obs. 13, 14, 16 e 24), outras vezes excitação psíquica anormal em crises moderadas (obs. 9, 12 e 23), com alucinações auditivas (obs. 9) ou visuais, excitação levemente maníaca (obs. 25). Mas podem ser mais acentuados, episódicos ou evoluindo crónicamente — delírios maníacos, mègalomania, ideias de perseguição, perturbações da consciência.

Ainda nos casos de acentuação anémica grave, aparecem formas de psicose, provàvelmente ligadas com a evolução caquética da anemia — sonolência, torpor e indiferença psico-mental (obs. 5, 6 e 19) ou então psicose verdadeira terminal (SCHRÖDER) como no caso 15, delírio terminal agudo com negativismo feroz.

Como perturbações sensoriais são referidas na literatura:

Perturbações visuais — obnubilações, ambliopia, hemorragias retinianas já referidas, a retinite anémica (AUBERTIN, BAILLART & PRÉLAT) ou atrofia do nervo óptico (DEREUX), podendo acompanhar a degenerescência combinada da médula e por vezes independente de hemorragias petequiais.

Auditivas — além das perturbações anémicas, zumbidos, audição dos ruídos cardíacos (obs. 14), pode existir surdez, às vezes ligada com hemorragias do ouvido interno.

Abolição em certos casos do sentido gustativo ou até olfactivo (lesões atróficas das mucosas, glossite), em regra não melhorando com as remissões da anemia (DAVIDSON e GULLAND).

Diminuição do sentido genésico (obs. 9 e 23), embora com anemia de intensidade não exagerada.

Por fim, quanto à degenerescência dos neurones periféricos na A. P., a sua constatação pelo menos anatómica é considerada rara por um grande número de autôres (NONNE, em especial), embora WOLTMAN tenha referido polinevrites em 4,9 % dos seus 150 casos de A. P. estudados na *Mayo Clinic*. Os casos da literatura são escassos pelo menos sob o ponto de vista anátomo-patológico (LEPINE — 1.º caso em 1885) (NOORDEN, EISENLOHR, MEDEA, MATHIEU). O diagnóstico clínico é em regra delicado pela confusão com o síndrome posterior da degenerescência medular. Todavia alguns autôres (MCALPINE, WEIL & SEÉ, MORAWITZ, WOLTMAN) atribuem as manifestações dolorosas musculares, a polinevrites de intensidade lesional moderada e com possibilidade de remissão, tornando infiel a pesquiza histo-patológica (obs. 18, 20, 21 e 25).

Sintomatologia variada (de outros sistemas)

Excluindo a sintomatologia geral, digestiva, cardio-circulatória e nervosa, falta-me apenas indicar alguns dados semeiológicos no domínio de outros orgãos ou aparelhos.

Sob o ponto de vista hemopoiético, áparte a palidês, moderada sub-ictericia em muitos casos, dôres vagas à pressão óssea que tanto podem significar alterações da sensibilidade profunda, como estar em relação com as lesões ósteo-medulares, a sintomatologia é apagada, e só o exame hematológico pode fornecer dados que diagnostiquem a A. P.. Fígado quási sempre sensivelmente normal à palpação e percussão, ou quando muito levemente reduzido (obs. 3, 4, 10, 14), ou aumentado (obs. 6, 7, 15, 19) e neste caso habitualmente com moderada sensibilidade à pressão. O baço é na maioria dos casos normal segundo a opinião de diferentes autôres, podendo contudo estar aumentado (CHEVALIER, FIESSINGER, AUBERTIN), sem que chegue a ser perceptível pela palpação. Neste sentido os casos aqui arquivados são duma referência absolutamente negativa, mesmo no caso 6 em que a coexistência além da A. P., de fenómenos gastro-entero-hepáticos infecciosos e de sezonismo de forma terçã, duas causas de per si podendo provocar pelo menos congestão do baço, a percussão esplénica revelou uma área normal. Abstraio, evidentemente, neste sentido, os casos de A. P. de forma esplenomegálica a que alguns autôres se tem referido (FIESSINGER, GREPPI), pois se trata apenas duma variedade clínica, mixta de sintomatologia de A. P. e icterícia de tipo hemolí-

tico, que será discutida no capítulo das formas clínicas da A. P.

Os gânglios linfáticos não acusam geralmente modificações algumas, e nos casos em que existem pequenas hipertrofias ganglionares localisadas, apenas se podem tomar à conta de coincidência (poliadenias inguinais limitadas nos casos 23 e 26).

Mais importante, mas do domínio semeiológico especial, onde me referirei a elas mais pormenorisadamente, são as punções que se podem realizar em algumas sedes hemopoiéticas, pequenas biópsias praticadas no sentido de esclarecer o tipo reaccional eritropoiético, no caso de dúvidas sôbre os dados fornecidos pelo exame hematológico. São as punções da medula óssea realisadas por numerosos autôres (PEABODY, ZADEK, ESCUDERO & VALERA, METTIER & MINOT, INTROZZI, FONTANA, GUGLIELMO, WEINER & KAZNELSON, etc.) nomeadamente ao nível do manúbrio esternal ou costelas, focos de medula esponjosa onde mais freqùentemente se notam as transformações mègaloblásticas, e além disso facilmente acessíveis, e sem dificuldades técnicas. São ainda as punções esplénicas aconselhadas por GREPPI, VILLA, em especial nas formas de A. P. esplenomegálicas.

A sintomatologia pulmonar é nula na A. P. Algumas afecções respiratorias que num ou noutro caso podem aparecer ou são meras coincidências (bronquite asmática do caso 11) ou complicações (broncopneumonia mortal da obs. 7, edema pulmonar aguda mortal do caso 18). A dispneia não tem habitualmente relação com o funcionamento pulmonar.

Sintomatologia urinária egualmente nula, àparte os dados fornecidos pela uro-análise, ou então complicações infecciosas (em regra colibacilares — SCHILLING, BASCH, WILKINSON) e outras (nefrites — LABBÉ).

Genitalmente, pequenos sinais de perturbações de tipo ovárico, ora menorrágicas (obs. 6), mas mais freqùentemente amenorreicas (obs. 10). Por vezes no homem, diminuição da função genésica (obs. 9 e 23) de possível origem neurogénea.

Alguns autores tem chamado a atenção para as funções endócrinas e dados semióticos clínicos com que podem manifestar-se no decorrer da A. P., quer atribuindo-lhe uma importância constitucional para o desenvolvimento da afecção (SCHAUMANN, NAEGELI) ou encarando-a como uma associação casual ou etiológica (WILKINSON, MEULENGRACHT, PAPPENHEIM, STEPHAN). As referências são sobretudo para as suprarenais e tiróides.

STEPHAN pensa na possibilidade de relação causal entre alterações suprarenais e a A. P., atribuindo-lhe a astenia e adinamia, taquicardia e hipotensão, freqüente escurecimento da pele e outras particularidades sangüíneas (hipocoagulabilidade, hipoglicemia). Entre as manifestações atribuidas às funções tiróideias está, além das características da pele e faneras epidérmicas (unhas, cabelos), o metabolismo basal em certos casos levemente aumentado (MEULENGRACHT, SUZMAN), mas ainda o aparecimento de alguns casos de A. P. associados indiscutìvelmente com doenças tiróideias, quer de hipertiroidismo (REINHOLD, MEULENGRACHT, WILKINSON) como de mixedema cedendo à tiroidina (MEANS, LERMAN & CASTLE, MEULENGRACHT, GIFFIN & BOWLER). Nos meus casos, apenas a doente da obs. 8 tinha uma franca exoftalmia sem tumefacção da tiróide. Os casos com escurecimento da pele, de tom bronzeado, já foram apontados na sintomatologia geral.

Sintomatologia analítica

É importantíssima na A. P. a semeiologia laboratorial, e sem ela a observação clínica não pode afirmar com segurança a existência da afecção. Em todos os períodos da doença é possível pelos sintomas analíticos marcar a posição das deficiências hematológicas, gástricas ou outras, que só a clínica de per si seria impotente para prever ou estabelecer na sua justa medida. Se muitas vezes o clínico, em face dum caso em pleno período de estado, com todo o seu cortejo sintomático, pode quási seguramente estabelecer um diagnóstico e iniciar uma terapêutica eficaz, não fica todavia com elementos de apreciação com que mais tarde, em face duma recaída ou complicação, avalie a marcha precisa, evolutiva. A extraordinária melhoria no campo da terapêutica da A. P. veio obrigar também não só a um dignóstico mais preciso, mas ainda a uma estreita vigilância do doente com o fim de o manter sempre na máxima remissão. E hoje o desenvolvimento de toda a semiótica laboratorial torna possível obter muitos dados seguros (ainda não todos, infelizmente) com que auxiliar a tarefa do médico na diagnose e prognose, evolução e terapêutica da A. P.

A sintomatologia analítica abrange campos diversos, tais como o sangüíneo — entre todos o primordial —, como o digestivo (estudo do conteúdo gástrico e duodenal, coprológico), urinário, metabólico.

Ainda no mesmo nexo de semiologia especialisada se pode incluir neste capítulo alguns dados sôbre a radiologia aplicada ao estudo gastro-intestinal da A. P.

Hematologia

É sôbre o síndrome hematológico que assenta o diagnóstico da A. P., pois é nas alterações do sangue e dos orgãos hemopoiéticos que reside a principal, a dominante característica da doença — a anemia, com megaloblastose de tendência sistemática, assemelhando-se no tipo de eritropoiese ao que intervem normalmente, apenas durante uma curta fase embrionária.

Sangue total e sôro

A massa total do sangue está diminuida cerca de 25 % nos casos de anemia franca, constatação há muito suspeitada pelos métodos directos, imperfeitos (HALDANE e SMITH, MORAWITZ & SIEBECK), à autopsia (NAEGELI), mas confirmada pelos processos indirectos actuais, entre eles a injecção de corantes (vermelho congo) (GREPPI, VOLTA, STARK & SONNENFELD). Esta diminuição da massa total está sobretudo relacionada com a baixa de glóbulos, pois há sempre uma hiperplasmia relativa, como de resto em todos os processos anémicos de certa intensidade (obs. 24 — volume plasmático 84,59 %, obs. 26 — V. P. = 70,8 %, quando o normal para o método hematocrítico usado, varia entre 48-58 para WINTROBE, confirmado por VAUGHAN). De resto a massa total sangùínea só decresce à medida que se estabelece e acentua a anemia, de modo que é normal no período inicial (ZADEK) e nas remissões (SEYDERHELM) o mesmo acontecendo ao volume plasmático que desce pelo aumento sucessivo da massa globular (obs. 26 — V. P. de 70,8 % passa para 58,4 % respectivamente com 2,437 e 4,032 milhões de gl. r.).

A coagulação do sangue, quer pela prova de MILLIAN, ou coagulação em massa num tubo, é habitualmente normal, por vezes até rápida (obs. 5 e 23), raras vezes lenta (obs. 16).

O tempo de sangria pela prova de DUKE, encontrei-o quási sempre normal, contudo nalguns casos é alongado em limites estreitos (obs. 8, 16 e 23 = 8', 6' e 5' respectivamente). NAEGELI refere todavia um tempo de sangria em regra prolongado, especialmente nos casos avançados.

O coágulo apresenta quási invariàvelmente uma retractibilidade normal, quando não exagerada e começando por vezes em

menos de meia hora, limitando-se neste caso a um coágulo reduzido acumulado no fundo do tubo (obs. 5, 7, 10 e 12). Tal é a opinião de grande número de autôres; HAYEM reputa todavia a irretractibilidade do coágulo como muito freqüente, até habitual. Apenas encontrei um caso com irretractibilidade (obs. 8) que associadamente apresentava um tempo de sangria alongado (8') e sinal de RUMPFEL-LEEDE levemente positivo, sem outros sintomas de discrasias hemogénicas, salvo plaquetopenia (103.300 — 66.700), contudo menos acentuada que em outros casos com retractibilidade normal.

A sedimentação globular é por via de regra aumentada, segundo BLUMENTHAL, que atribue o seu exagero não só a alterações de ordem físico-química do sangue na A. P. (baixa de tensão superficial, hipolipemia) mas ainda ao pêso maior dos glóbulos (macrocitose). Em muitos casos se observa de facto a formação de uma camada por vezes muito exagerada de coagulação plasmática, quando se colhe sangue para um tubo, o que não pode atribuir-se à diminuição do tempo de coagulação, pois é quási sempre normal (obs. 7, 10, 18, 20, 26), coena que pode ser enorme, chegando a atingir 2/3 da altura do sangue no tubo (obs. 16).

A resistência globular (sangue total ou desplasmatisado) é sempre normal, distinguindo a A. P. das A. hemolíticas do tipo da icterícia hemolítica. Porém em raros casos (GREPPI, FIESSINGER & CASTERAN) ao síndrome espleno-hemolítico pode juntar-se uma anemia perniciosiforme (variedade esplenomegálica da A. P.) e então com uma pequena diminuição da resistência globular, que torna delicada a diagnose diferencial.

A viscosidade sangüínea diminue na A. P. paralelamente ao progresso da anemia, tal como em qualquer outra A. grave, numa diminuição embora relativamente menor, pela presença da megalocitose.

A presença de hemolisinas no sôro nunca foi provada de modo categórico (ROTH, HIRSCHFELD). WEISSENBACH dedicou-se a êste estudo, apenas notando variabilidade de antihemolisinas, o que de resto o próprio autor encontrou noutras anemias.

Mas sem dúvida o facto sangüíneo primordial, excluindo evidentemente os dados semiológicos fornecidos pelos elementos figurados, é a constância com que aparece no sôro da A. P., durante o período de estado, a hiperbilirubinemia, dando-lhe uma côr ama-

relo dourada característica (NAEGELI). Sôbre êste pigmento numerosas controvérsias se têm estabelecido quanto à sua significação e constituição. VAN DEN BERGH com a sua reacção diazóica (tipo EHRLICH-PRÖSCHER) conseguiu diferençar as hiperbilirubinemias, entre as de retensão e as de origem hemolítica, as primeiras dando uma reacção directa rápida positiva, as segundas dando exclusivamente uma reacção retardada. Isto fez supôr que se tratava de compostos bilirubínicos diferentes, quando a diferença parece residir apenas no estado físico — a bilirubina dos processos hemolíticos estando em estado de adsorção com as proteínas séricas (THANNHAUSER & ANDERSEN, WALTMANN & JOST). Contudo alguns autôres supõem que na A. P., a côr amarelo-ouro não seja apenas de bilirubina adsorvida, mas de associação com hematina (SCHOTTMULLER, BINGOLD, FISHBERG, BROUN, ARNES, WARREN & PEABODY) e ainda com xantorubina, de possível natureza lipocrómica (ENDERLEN, THANNHAUSER & ZENKE).

Seja como fôr, na A. P. a reacção qualitativa de VAN DEN BERGH tem uma importância enorme, pois demonstra, pela positividade retardada, uma colemia de significado hemolítico (FIESSINGER & WALTER). É assim um dado precioso que deveria realisar-se em todas as anemias suspeitas de A. P., já que excluindo a anemia por icterícia hemolítica, teria um valor diagnóstico quási seguro na maioria dos casos, se a hemocitologia não fornecesse elementos que são hoje o critério diagnóstico máximo da A. P.

Mas o interêsse da hiperbilirubinemia no sôro da A. P. não reside apenas na sua modalidade qualitativa que só a reacção directa de BERGH pode definir. É importante saber da sua quantidade já não tanto pelo valor diagnóstico, mas sob o ponto de vista evolutivo. Os métodos mais usados são, entre os indirectos, o de HERZFELD (NAEGELI), a reacção indirecta de VAN DEN BERGH, entre os directos muito mais simples e rápidos, a determinação do *icterus index* de BERNHEIM (MILLROY, MURPHY, MEULENGRACHT) ou do índice biliar plasmático de HENRY WALTER.

O valor da hiperbilirubinemia na A. P. pode chegar a atingir até 6 vezes a percentagem normal sangùínea (1/200.000 ou 0,5 miligramas, ou 1 unidade VAN DEN BERGH). Aparece como sintoma precoce (caso 16 e 17), mas não inicial, pois quando a anemia é mínima (início ou mais vulgarmente remissão até ao normal) a percentagem bilirubinémica não excede os limites considerados

normais. É a prova, para NAEGELI, de que a hiperhemolise não é senão um factor secundário na origem de A. P. Aumenta com o progresso da anemia, mas não de modo perfeitamente proporcional, considerando os casos em globo; às crises de desglobulisação intensa, corresponde no entanto sempre um exagero de coloração amarela do sôro (AUBERTIN) (com urobilinúria e excesso de urobilinogénio fecal); as recaídas graves da obs. 5 mostram com clarêsa estas discrasias hemolíticas. Certos casos contudo, não se acompanham senão de hiperbilirubinemia pouco apreciável (obs. 18 e 26), ou no caso 25 nula (obs. precoce). A sua diminuição com a remissão é de regra (MINOT, MURPHY & COHN, NAEGELI, ZADEK, etc.), mas o decréscimo com o progresso da anemia é considerado como de mau prognóstico, talvez em relação com aplasticidade medular (DAVIDSON & GULLAND).

O conhecimento das variações da hiperbilirubinemia na A. P. é pois de valiosas indicações, sobretudo aliadas aos elementos do exame hemocitológico.

Num sentido completamente diferente, mas muito curiosas, são as experiências de DAVID MACHT sôbre o fenómeno fitotóxico dos soros humanos e nomeadamente dos soros de doentes com A. P. É o poder que têm os soros humanos e animais, de impedir até certo ponto o valor normal do desenvolvimento germinativo das sementes de certas plantas, entre todas em especial do *lupinus albus,* a mais usada pelo crescimento regular em condições sempre iguais, o que faz desta planta um padrão neste género de investigações. Mas emquanto os soros normais ou de numerosas afecções apenas atrazam de 1/4, os soros derivados de anémicos perniciosos impedem cêrca de 1/2 o poder de germinação do *lupinus albus.* Estas investigações de MACHT, foram confirmadas por GOLDHAMER, ADLER, REINMANN & SINEK, TSCHERKES & GOLDSTEIN, mas um tanto contraditadas por MEYRAN & NOTHHAAS. Êste poder fitotóxico estaria relacionado com productos tóxicos, e parece diminuir com as remissões (MACHT, GOLDHAMER), mas pouco sensível à hepatoterapia (TSCHERKES & GOLDSTEIN), e diminue francamente se o sôro fôr prèviamente irradiado com ultra-violetas, o que levou MACHT a aconselhar esta prática fisioterápica na A. P. Na opinião de MINOT, embora esta fitotoxicidade se relacione com a existência de tóxicos circulantes, não é senão um fenómeno meramente asso-

ciado com a A. P., podendo ter importância apenas como factor de ordem secundária.

Complexo rubro (hemoglobina e glóbulos rubros)

Estudarei sucessivamente as variações quantitativas dos glóbulos rubros e hemoglobina, para passar então às alterações qualitativas, essenciais como elementos da diagnose hemática da A. P.

Sob o ponto de vista quantitativo, os glóbulos rubros na A. P. podem chegar a atingir valores numéricos extremos, ou antes extraordinariamente baixos. O caso 1 chega a 203.600 glóbulos rubros no periodo *pre-mortem*, mas na literatura são referidos números ainda inferiores, como um caso de HAMMOND com 168.000, QUINCKE com 143.000, NAEGELI com 138.000 e ZIEGLER com 110.000.

Em regra mesmo, a doença só muitas vezes é diagnosticada quando os glóbulos rubros são inferiores a 2 milhões. Nos 26 casos arquivados, à data do primeiro exâme hematológico, 18 (70 °/₀) são inferiores a 1.895.000 (obs. 12) e, incluidos nestes há 7 (27 °/₀) com globulias oscilando entre 980.000 e 710.000 (obs. 2, 3, 5, 6, 7, 15 e 19). Dos restantes 8 casos (30 °/₀), quatro foram diagnosticados com hemogramas rubros entre 2.944.000 e 2.240.000 (obs. 9, 13, 21 e 26), outros quatro entre 3.996.000 e 3.021.000 (obs. 16, 17, 18 e 25).

Com os valores quantitativos da hemoglobina na A. P. (relacionados quer aos 100 °/₀ ou 14 gramas por 100 c. c. de sangue, valores considerados normais pela maioria dos autores) sucede quási o mesmo, pois podem descer a percentagens anormalmente baixas, embora relativamente menos que os glóbulos rubros. Os valores mínimos que obtive foram de 15 °/₀ (2,1 gramas), nos casos 1 e 15, mas NAEGELI refere casos com 12 °/₀ e menos (7 e 8 °/₀), RIEUX 12 °/₀. A maioria dos casos são diagnosticados com cifras inferiores a 50 °/₀ (7 gramas), como 18/26 das observações arquivadas, oscilando entre 48 °/₀ e 15 °/₀, incluindo neste número apenas 5 com hemoglobinopenias inferiores a 25 °/₀ (obs. 2, 5, 6, 7 e 15). Mas por outro lado, há casos com percentagens relativamente elevadas de hemoglobina à data da primeira observação, pois 8/26 dos casos possuiam acima de 60 °/₀, sendo os valores mais elevados os das observações 9, 16, 21 e 25, respectivamente com 75 — 75 — 73 — 83 °/₀.

Como se vê, e esta ideia é a dominante, se a A. P. se pode acompanhar de uma baixa de glóbulos e hemoglobina em muitos casos extraordinàriamente acentuada, no entanto o seu valor diagnóstico como cifra numérica isolada é quási nula, na opinião da maioria dos hematologistas. Tanto pode ser A. P. um caso fornecendo uma hipoglobulia de 500.000 e hipohemoglobinemia de 15 %, como um com 4.500.000 e 100 %; são apenas fases limites dum processo evolutivo. Por outras palavras, Anemia Perniciosa não significa de modo algum uma anemia grave, embora possa sê-lo no período último da sua evolução, período em que é geralmente diagnosticada, mas uma hemopatia que logo desde o seu início, então *paradoxalmente não anémica*, revela no entanto os caracteres de perniciosidade que descreverei adiante (FERRATA, VILLA, NAEGELI, MORAWITZ, DAVIDSON & GULLAND, ROSLING, MEULENGRACHT, ISAACS & STURGIS, LEMAIRE & LAMBIN, SABRAZÉS, etc.).

O valor quantitativo de glóbulos rubros e hemoglobina, considerados isoladamente, tem exclusivamente, como interêsse diagnóstico, fornecer indicações precisas sôbre o nível do desfalque hemo-rubro, e nada mais. É portanto erróneo, como FERRATA insiste, concluir dum exame hemométrico simples e isolado, tantas vezes realizados pelo médico prático, que não há anemia ou mais particularmente A. P., só porque a percentagem hemoglobínica é de 80 % ou mais. Nos casos precoces, é o juizo médico, tomando por base os elementos iniciais de semiologia clínica que deve conduzir à realisação do exame hematológico minucioso, nomeadamente dos seus dados principais — a hipercromia e megalocitose.

Outro tanto não sucede porém à relação recíproca dêstes dois elementos, fornecendo uma indicação de precioso alcance diagnóstico, impondo-se como característica hemática das mais fieis e das que mais são realçadas por todos os hematologistas, sem excepção — o valor globular *(Färbeindex, color index)* elevado — isto é, o aumento relativo da hemoglobina em função do número de glóbulos rubros, o que condiciona um índice colorimétrico superior à unidade.

É tal a sua importância que desde as primeiras investigações hematológicas na A. P. não passou despercebida e vem ligada intimamente aos nomes de LAACHE, HAYEM, SÖRENSEN e LÉPINE, que antes de 1880 já conheciam êste elemento, atribuindo-o desde

então à maior quantidade de hemoglobina existente relativamente nos glóbulos de proporções agigantadas — os mègalocitos — o que aumentava globalmente o seu valor em face do número mais reduzido de glóbulos rubros.

Com a interpretação dada por EHRLICH à mègaloblastose e mègalocitose, o significado da hipercromia ou aumento do valor globular tornou-se mais preciso, nomeadamente com as investigações da escola de EHRLICH (NAEGELI, MEYER & HEINEKE, FERRATA), demonstrando que igual hipercromia existia na fase embrionária normal, a quando da intervenção da eritropoiese mègaloblástica, a partir do hemohistioblasto mesenquimatoso (pré-hepática). Portanto a hipercromia deixou de ser apenas o resultado duma simples acumulação de maior quantidade de cromoproteído dentro do glóbulo, para ter um significado menos amplo e mais específico — o de constituir uma prova mais da reversão mègaloblástica da eritropoiese, ao tipo de hematopoiese embrionária do primeiro período de vida intra-uterina. A hipercromia é assim implìcitamente ligada na A. P. ao aparecimento de celulas agigantadas de afinidades tincturiais exaltadas — o mègalocito hipercrómico.

Pensou-se pois que ao maior volume dos mègalocitos, correspondia precisamente uma quantidade acrescida similarmente de pigmento hemoglobínico, sobretudo depois que ALDER pareceu demonstrar que existia sempre um paralelismo entre o volume globular e o exagero do valor globular. Contudo investigações mais recentes (BÜRKER, JONG, PONDER, GAMNA), demonstram que se há de facto paralelismo, a hemoglobina contudo não se distribue no glóbulo segundo o seu volume, mas segundo a sua superfície. E por fim investigações destes últimos anos (WINTROBE, VAUGHAN), estabelecem que embora a hemoglobina esteja em exagero relativo por glóbulo (caso 26 — hemoglobina globular média = 37,9 micromicrogramas — normal 27 a 32 para WINTROBE) a concentração hemoglobínica por glóbulo é inferior ao normal (caso 26 — concentração hemoglobínica globular média = 31, 66 % — normal 33 a 38 % para WINTROBE).

Quanto ao interêsse prático do valor globular como sintoma, é importantissimo, pois raras vezes falha; contudo aparecem raros casos em que o índice hemoglobínico é inferior à unidade (caso 18) (MORAWITZ, ZADEK, BITORF), o que pode explicar-se pelo moderado excesso de mègalocitos ou antes o aumento relativo das

formas normo e microcíticas, estabelecendo assim um desiquilíbrio em favor dos glóbulos pobres em pigmento hemoglobínico.

Nos 26 casos arquivados, o valor globular variava entre limites amplos à data da primeira observação, mínimo no caso 1 (1,025), máximo no caso 23 (1,970); média geral = 1,285. Apenas um caso (obs. 18) tinha um valor hemoglobínico inferior à unidade (0,909).

As alterações sofridas pelo valor globular durante a evolução da A. P., são de vária ordem. Aumenta por via de regra com o progresso da anemia, e nomeadamente todas as vezes que houver decréscimo rápido, por crises intensas de desglobulisação com hiperhemolise (obs. 1, de 1,025 passa a 1,695 e ainda a 3,688 antes da morte com 15 % de hemoglobina e 203.000 glóbulos rubros). Diminue sempre desde que se estabelece a remissão, e tanto mais quanto maior é o nível de elevação globular; nestes casos é habitual encontrar um valor globular muito inferior à unidade, o que torna delicado o diagnóstico de A. P. em remissão (obs. 2, de 1,602 passou a 0,771 com a remissão; obs. 19, de 0,909 desceu para 0,761; obs. 20, de 1,356 atingiu 0,937; na obs. 23 diminue de 1,970 para 0,866); êste facto pode explicar-se não só pela desaparição sucessiva dos mègalocitos com acréscimo das formas pobres em hemoglobina, como ainda pela menor capacidade regeneradora da hemoglobina, nomeadamente com os processos da opoterapia actual, essencialmente globulinífera (MINOT & MURPHY), embora também regularisadora do metabolismo intermediário da hemoglobina (WHIPPLE, DUESBERG). Aumenta ainda constantemente com as recaídas, do mesmo modo que sucede durante o agravamento da anemia. A obs. 8 é um exemplo frisante — de 1,027 passa a 0,931 com a remissão; surge a primeira recaída e sobe para 1,248 descendo com a nova remissão para 0,880, voltando para 1,233 na segunda recaída, depois do que diminue para 0,875 com a terceira remissão.

Pode pois dizer-se que o valor globular na A. P. varia inversamente com a oligoemia, tendo a sua importância máxima nas A. P. de forma ràpidamente decrescente e com crises intensas de desglobulisação (AUBERTIN), de significação pelo contrário mais limitada, nos períodos de remissão, em que muitas vezes desce a valores inferiores à unidade.

Um dado semiológico dependente da hemoglobina, a que é dàdo um valor diagnóstico apreciável por alguns autôres (WÖRPEL,

BINSWANGER), é a resistência hemoglobínica, sem ligação alguma com a resistência osmótica dos glóbulos rubros, mas relacionada com o tempo mais ou menos longo, expressso em segundos, que leva a hemoglobina a modificar os seus espectros de emissão e de absorção em face dum alcalì. WÖRPEL aplicando as noções de KÖRBER sôbie a resistência hemoglobínica, encontra-a constantemente aumentada na A. P. e num paralelismo evidente com os seus diferentes períodos de agravamento ou remissão, dados que foram confirmados por BINSWANGER em mais de 200 casos. A resistência hemoglobínica na A. P. seria de 68" — 230", enquanto noutras afecções, mesmo anémicas, é sempre inferior a êste número, sendo de 60" no adulto normal, mas muito elevada nos recem-nascidos. Não se esclareceu ainda a significação original desta resistência oferecida pela hemoglobina à acção modificadora dos alcalìs, que WÖRPEL atribue talvez à presença de formas embrionárias no sangue, os mègalocitos. Realisei esta prova nos casos 17 e 18, o primeiro dando uma resistência hemoglobínica normal (59"), no segundo levemente exagerada (75"); mas abandonei-a porque me pareceu difícil apreciar com segurança o fim da modificação do espectro de absorção da oxihemoglobina, com o espectroscópio de mão, tal como aconteceu a DALLA TORRE, que propõe substituí-la por um método cromoscópico, em estudo.

No que respeita a alterações qualitativas dos glóbulos rubros durante a evolução da A. P., elas são das mais variadas, umas de significado quási absolutamente desprovido de valor, outras contudo importantíssimas, constituindo a base morfológica e patogénica primordial da afecção.

As alterações de tamanho (anisocitose) tomada no seu sentido estricto (sem a adjectivação de macrocítica), as alterações de forma (poiquilocitose), as alterações cromáticas (anisocromia — metacromasia, policromatofilia, basofilia), a presença de glóbulos rubros nucleados do tipo normo, micro ou macroblástico em fases diferentes de maturação, o aparecimento de glóbulos com granulações basófilas ou azurófilas, de corpos em anel de CABOT, de restos nucleares de HOWELL-JOLLY, glóbulos grânulo-filamentosos (reticulocitos) após coloração supra-vital — tôdas estas modificações anormais, não constituem base alguma diagnóstica na A. P., pelo menos tomadas no sentido de diagnóstico positivo, directo.

São manifestações indicando sempre uma hematopoiese anormal, sem dúvida, mas banalíssima, porque se encontram em qualquer forma anémica, seja qual fôr o seu tipo, salvo na anemia aplástica, onde precisamente a ausência de alterações tem já um significado especial — a falência reacional medular.

Encontram-se na A. P. como em qualquer outra anemia, desde que a intensificação oligoémica atinge um certo nível, e o seu significado, sempre que aparecem, é relativo à gravidade do processo, tendo apenas como valor diagnóstico definir uma eritropoiese medular que reage, embora com os atributos de deficiência que as próprias alterações denunciam.

São enfim as formas sob que se apresenta a normoeritropoiese defeituosa no adulto, desde que alguma causa modifica o seu ritmo perfeito.

Mas na A. P. aparecem outras alterações rubras, cuja importância é máxima desde que são, sem dúvida alguma, e na opinião hoje absolutamente universalisada, o seu fundamental critério diagnóstico — a presença de mègaloblastos e seu descendente directo, o mègalocito hipercrómico.

Um e outro elemento, com as suas características celulares próprias — o mègaloblasto, célula agigantada, arredondada ou ovalar, de núcleo volumoso com reticulo cromático muito fino, citoplasma envolvente em abundância, de diferentes afinidades tincturiais segundo o estado de maturação, o mègalocito hipercrómico, glóbulo adulto, de proporções gigantes (10-16 micras), um pouco irregular nos contornos, levemente ovóide por via de regra, de afinidades tincturiais ácidas exaltadas e distribuidas por todo o glóbulo, sem existência da área central clara — um e outro elemento vêm reunidos à patologia da A. P. desde os primeiros estudos hematológicos, nomeadamente o mègalocito (HAYEM, SÖRENSEN, LAACHE, PEPPER), mas cuja intervenção absolutamente anormal no adulto, específica na A. P., só com EHRLICH foi demonstrada e desde então valorisada sucessivamente, pelos da sua escola, e actualmente por todos os hematologistas, quási sem excepção.

Àlêm do mègalocito hipercrómico, aparecem tambem mègalocitos e macrocitos normocrómicos no sangue circulante da A. P., elementos que apenas tem valôr nesta afecção pelo seu número

elevado em face dos normocitos e microcitos, visto que se encontram por vezes em qualquer estado anémico de certa intensidade, em numero todavia redusidíssimo. Ambos estes elementos, pela sua abundância e tamanho desigual relativo, estabelecem uma série de transições quási insensíveis, entre os glóbulos rubros normais (7-8 micras—normocitos) e os gigantocitos hipercrómicos (14-16 micras), tal como se vê perfeitamente, estabelecendo a curva do diâmetro glóbular (gráfico 1).

Esta noção que é susceptivel de erros de apreciação se não fôr objectivada por qualquer dos processos de medição glóbular, hoje muitíssimo em voga, desde a determinação do volume glóbular (HADEN, WINTROBE) até à medição micrométrica dos glóbulos rubros (PRICE-JONES, JÖRGENSEN & WARBURG, GAMNA), é ainda agravada por outras circunstâncias, dificultando não poucas vezes um diagnóstico seguro. Em primeiro lugar o mègaloblasto, embora presente na medula óssea e em diferentes pontos do sistema hemopoiético extra-medular (FERRATA), muitas vezes não aparece no sangue periférico, mesmo em casos graves; outras vezes é de interpretação diferencial quàsi impossivel desde que o mègaloblasto se apresente em periodos avançados de cariorexis ou picnose nuclear, perdendo assim as características distinctivas do seu núcleo, para aparecer apenas como cèlula agigantada, confundível pois com os macroblastos (NAEGELI). A isto se junta ainda a circunstância de que durante as remissões, e dum modo quási proporcional com o nível de elevação globular, tanto os mègaloblastos como mègalocitos hiper ou normocrómicos desaparecem inteiramente ou quási, em especial com os processos de terapêutica actual, que chegam a normalisar em absoluto o hemograma característico da A. P., na opinião de todos os autôres. E, por fim, ainda se deve ter presente no espírito que a reversão mègaloblastica nem sempre é extensível à generalidade da medula óssea, mas se limita muitas vezes a focos mais ou menos disseminados, nomeadamente nos ossos esponjosos e diáfises dos ossos longos (AUBERTIN, VILLA, PEABODY, FERRATA), e que o processo pernicioso, menos apreciável no período inicial, só com a marcha evolutiva da afecção vai tomando tôdas as suas características, então evidentes.

Alie-se agora a estas noções já de si delicadas, podendo em alguns casos permitir a discussão, tôdas as circunstâncias que desde o fim do último século se reuniram para quebrar com a unidade

anátomo-morfológica da A. P., numa barafunda evidente de conceitos, e notar-se-há como o problema afecta por vezes situações tangentes, de dificuldade notória. As teorias contrárias à de EHRLICH, entre elas em especial a hiperhemolise fundamental primitiva (causas infecciosas, auto-tóxicas, metabólicas), a multiplicação sucessiva das causas aparentes susceptíveis de produzir a A. P. (gravidês, botriocéfalo, etc.) se não conseguiram abalar o critério da escola de EHRLICH, permitiram que se despresasse o significado dos elementos específicos por ela valorisados, ou peor ainda, se não estabelecessem com o devido cuidado, vindo descritas muitas anemias graves encaradas como A. P. em que erradamente se descreviam mègaloblastos por possíveis macroblastos, mègalocitos por macronormocitos, facto que posteriormente foi demonstrado, em trabalhos sucessivos, impulsionados no sentido de estabelecer um critério mais seguro, dando a conhecer que muitas dessas A. graves eram anemias caracteristicamente normoeritropoiéticas, quando muito apenas perniciosas ou progressivas no sentido clínico-evolutivo de BIERMER, hoje insustentável. Tal aconteceu, por exemplo, com a anemia anquilostómica, que durante muito tempo se considerou como A. P., mesmo após a descoberta do parasita por PERRONCITO, e que hoje é tida na imensa maioria dos casos como uma anemia de franco tipo normoeritropoiético e hipocrómica (BOYCOTT, NAEGELI, FERRATA, KEEFER & YANG); tal ainda com anemias intensas aparecidas no decorrer de infecções graves ou septicémicas (VAQUEZ & ESMEIN, RIBADEAU-DUMAS & POISOT) hoje consideradas como anemias normoeritropoiéticas, em estado de aplasia medular.

Impunha-se pois, ao espírito de muitos, a necessidade de criar um critério simplista que pudesse aplicar-se a todos os casos de A. P., duma diferenciação simultâneamente segura e prática, evitando assim muitos êrros de apreciação pessoal, como a distinção entre mègaloblasto e macronormoblasto, ou a impressão meramente visual duma mègalocitose ou macrocitose em predomínio variável.

Essa necessidade tornou-se sobretudo urgente com o advento da era hepática, exigindo para uma terapêutica segura, um diagnóstico preciso e irrefutável.

Estudos por tôda uma série de hematologistas, em busca de índices hematológicos variados, trouxeram definitivamente, na actualidade, as indicações exactas da avaliação objectiva e gráfica da mègalo e macrocitose, impondo-a, e não podia deixar de ser,

como elemento mais precoce da perniciosidade do sangue periférico e também o último que desaparece numa remissão completa.

Estas determinações são hoje tão basilares e simultâneamente tão simples, aplicáveis mesmo aos mais leigos em assuntos de hematologia, que já não é admissível a publicação duma observação de A. P., sem que se acompanhe ora duma avaliação volumétrica globular, duma curva de variação do diâmetro globular, ou outra no mesmo sentido.

Os métodos são variados mas seguros, apenas se distinguindo pelo tempo maior ou menor em os praticar, pela necessidade dum ou doutro aparelho, e não porque uns sejam superiores a outros.

O método mais simples e rápido (hematocrito), muito seguido entre autôres americanos, é filiado na determinação volumétrica do mègalocito por CAPPS em 1903, estudado nomeadamente por HADEN, WINTROBE, VAUGHAN & GODDARD. É apenas a relação entre os glóbulos empilhados, após centrifugação demorada até nível constante, e o número de milhões de glóbulos rubros por mm^3, o que fornece variações volumétricas do normocito entre 80 e 91,4 micras cúbicas, número muito mais elevado na A. P. (caso 26 — Volume globular médio — 111,1 micras cúbicas; após tratamento, mas remissão incompleta — 103,2 micras cúbicas).

Igualmente prático e rápido é o método usado por PIJPER desde 1919, confirmado por outros investigadores (FRANCK EVE). Utilisa um aparelho muito simples — o halómetro de difracção — e funda-se na difracção da luz branca pelos glóbulos rubros nas côres espectrais, ao atravessar uma lâmina com esfregaço sangùíneo; o espectro obtido tem para as mesmas distâncias uma distribuição de côres e extensão sempre iguais, variando inversamente com os diâmetros globulares.

A técnica de LOEWY é meramente demonstrativa, mas que pode ser microfotografada. Sôbre um esfregaço sangùíneo já corado, de sangue dum doente com A. P., estende-se uma segunda camada, não corada, de sangue dum indivíduo normal, mostrando à evidência a desigualdade e maior superfície dos eritrocitos da A. P.

PONDER, MILLAR & DRYERRE propõem de preferência métodos fotográficos.

Mas de todas as técnicas, as mais usadas são sem dúvida as da halometria micrométrica ou medição microscópica directa (PRICE-

-JONES, HOLLER & KUDELKA, VAQUEZ, HAMPSON & SHACKLE, WIECHMANN & SCHURMEYER, GRÜTHER, GROSH & STIFEL, BELL, THOMAS & MEANS, GAMNA, JÖRGENSEN & WARBURG, TODD).

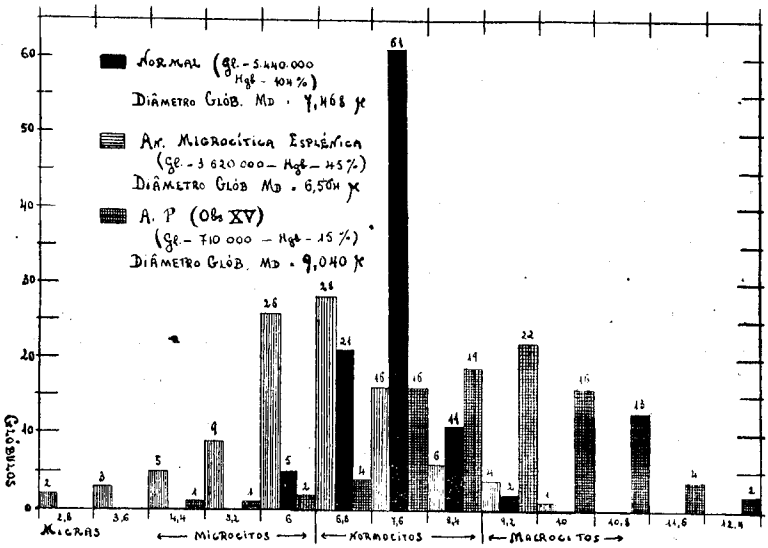


GRÁFICO 1

O processo sem dúvida mais perfeito é o de PRICE-JONES, mas é também o mais moroso, reclamando além disso o emprego dum ampliador. Consta dum aparelho de ampliação que se aplica ao microscópio, projectando num *écran* de papel os glóbulos aumentados. Decalcam-se as sombras projectadas dos contornos globulares e faz-se depois a medição dos dois diâmetros (eixos maior e menor) de 500 glóbulos. Entra-se em linha de conta com alguns factores de correcção, construindo-se então uma curva por 100 glóbulos, acompanhada de outra que representa a curva ideal normal (ou 2 curvas normais representando as curvas máximas e mínimas, em várias condições fisiológicas).

O processo contudo mais seguido, é o da medição com ocular micrométrica, que só tem por inconveniente ser um pouco morosa. É todavia a usada habitualmente pela maioria dos autôres e aquela que tenho realisado na prática corrente. Como exemplo de representação gráfica (GAMNA) apresento no gráfico 1 a curva do diâmetro globular (100 glóbulos) do caso 15, comparada com a curva nor-

mal e outra dum caso de anemia esplénica hipocrómica e microcítica, para melhor sobressairem as diferenças.

Este método tem a vantagem (como o de PRICE-JONES) de fornecer não só os dados para a construção dum gráfico bem evidente, mas ainda de indicar o diâmetro globular médio e o número de elementos eritrocitários anormalmente grandes, desde os macrocitos até aos mègalocitos.

O diâmetro médio normal não é igual para todos os autôres, o que é bem de vêr, usando cada um sua técnica ligeiramente diferente. Mas o que mais importa é que em todos, o diâmetro médio não é inferior a 7,4, nem superior a 8 micras, isto é, com afastamentos não excedendo 0,6 micras (a média de PRICE-JONES é de 7,7 micras). Como média de alguns casos normais que estudei apresento o diâmetro globular médio de 7,468 micras, com variações de diâmetro normal sobretudo entre 6,8 e 8,4 micras, ou como limites em quantidades exíguas 6 e 9,2 micras, tal como registo no gráfico 1.

Na A. P. a determinação da curva de diâmetro globular tem sempre por representação um dextro-desvio mais ou menos acentuado, mas que se estabelece sempre desde o início da doença, no seu período mais precoce.

JÖRGENSEN e WARBURG após estudos afincados sôbre as curvas hemométricas em várias doenças, concluem que se pode suspeitar de A. P. tôdas as vezes que a percentagem de macrocitos exceda 15 %. Em qualquer dos meus casos precoces a percentagem excedia esta cifra (obs. 16, 17, 18 e 25 — respectivamente 53 %, 34 %, 34 % e 48 % de macro e mègalocitos).

No gráfico 2 ponho em destaque a curva de diâmetro globular, como média geral dos casos em que realisei esta determinação eritrométrica (23 casos), à data da primeira observação. A percentagem de macro e mègalocitos atinge como se vê 60,4 % em média, com 9,312 micras de diâmetro globular médio, para um número médio de 2,062 milhões de glóbulos rubros.

O desvio da curva torna-se sucessivamente mais dextrogiro em caso de agravamento (obs. 16) ou recaída (obs. 5, 8, 16), e simultâneamente, como é de prever, aumenta a percentagem de macro-mègalocitos e o diâmetro globular médio. Exceptua-se a 1.ª recaída do caso 8, em que o hemograma revelava alterações que faziam suspeitar de hipoplasia medular, o que se confirmou, pois esta

recaída foi marcada por uma remissão lenta, quando comparada com a remissão à data da 1.ª observação; uma das modificações suspeitas de hipoplasia mielóide era precisamente o pequeno desvio da curva eritrométrica, que se tornou mais acentuado 11 dias após o início terapêutico, como prova duma melhor função eritropoiética; numa 2.ª recaída deste mesmo caso já o mesmo não aconteceu, e a doente entrou ràpidamente em franca remissão.

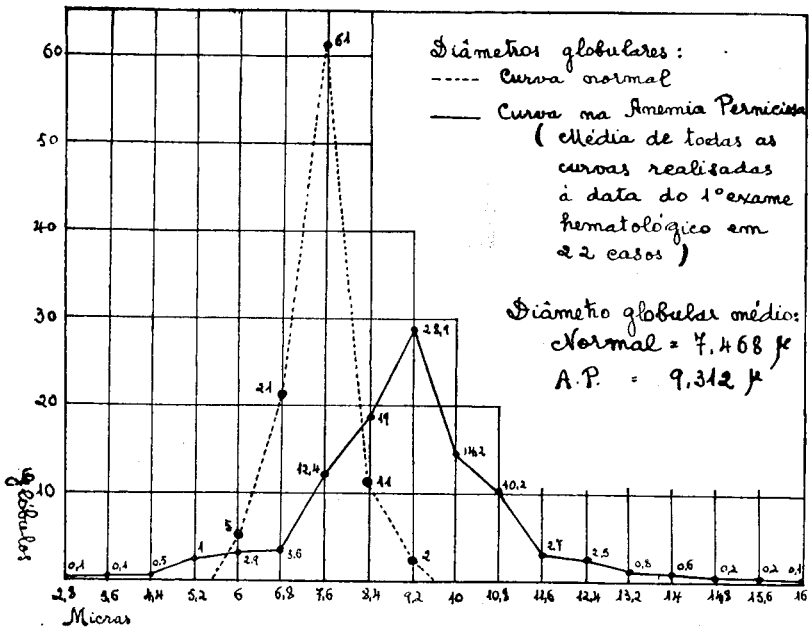


GRÁFICO 2

Pelo contrário, o aspecto da curva modifica-se sempre num sinistro-desvio, desde que começa a remissão, para quási se somar com a curva normal no fim da remissão, quando os glóbulos rubros e hemoglobina atingem um nível sensivelmente normal ou até superior. Tais aspectos podem ver-se nos casos 5, 8, 11, 14, 16, 20, 21, 23, 24, 25 e 26, embora alguns doentes não chegassem a atingir uma remissão completa. Registo no gráfico 3 o aspecto das duas curvas eritrométricas, correspondentes às fases de agravamento e remissão completa do caso 23. As percentagens menores de macrocitos em período de remissão total foram 12 % para o caso 8 (remissão da

1.ª recaída — 5,11 milhões de gl. r.), 18 % para a obs. 23 (5,538 milhões de gl. r.) e 19 % para o caso 25 (5,188 milhões de gl. r.); isto é, em remissão apenas fica uma macrocitose residual, concordante com a macrocitose de 15 % que JÖRGENSEN e WARBURG julgam suficiente para se poder suspeitar de processo pernicioso anémico.

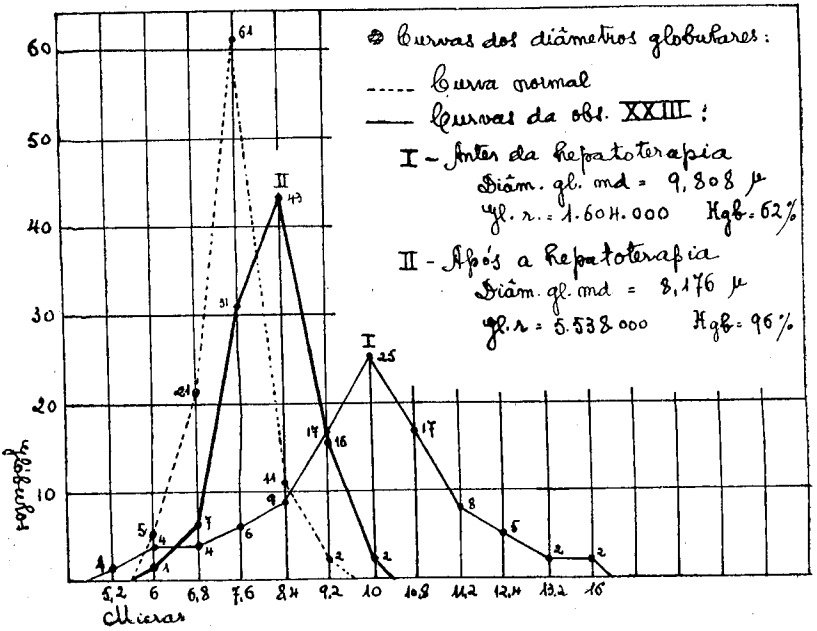


GRÁFICO 3

Estas conclusões, de resto, concordam plenamente com as de todos os autôres que acompanham a observação dos casos com a evolução da halometria globular.

Para finalisar devo dizer que a medida correcta do diâmetro globular, para estabelecimento da fórmula, juntamente com a avaliação da relação eritro-plasmática pelo processo hematocrítico, são 2 elementos dum valôr inexcedivel numa boa diagnose da A. P., aconselhando pois com empenho o emprego destes métodos, ambos muito simples e não requerendo aparelhagem que não exista em qualquer laboratório de análises clínicas.

Leucocitos

Do mesmo modo que para os glóbulos rubros, encararei os glóbulos brancos, primeiro no sentido quantitativo, passando depois às alterações qualitativas. Tanto umas como outras apresentam factos que se torna necessário conhecer, constituindo quási um síndrome hematológico branco da A. P., embora de importância muito mais redusida em face das alterações da série rubra.

É habitual notar que a maioria dos autôres referem a leucopenia como sintoma hemático muito freqüente na A. P., e de facto, raros são os casos aqui arquivados que não a denunciassem à data da primeira observação. Se exceptuar os casos 16, 17, 18, 21 e 25 em que a A. P. foi diagnosticada mais precocemente, e em que os leucocitos variavam de 2.550 no caso 17, até 7.840 no caso 21, com uma média de 5.877 leucocitos, ficam 21 casos em que os limites leucocitométricos vão de 1.500 no caso 24 até 5.520 no caso 15, com uma média geral de 3.672 glóbulos brancos. Portanto, àlêm da freqüência da leucopenia, parece mais acentuada conforme se vai agravando o quadro anémico, chegando a cifras inferiores a 2.000 (obs. 3 — 1.900, obs. 24 — 1.500) o que denuncia já uma forte quebra de poder leucopoiético medular, e concorda com a ídeia expressa por FERRATA de que a A. P. não é sómente normoeritropénica, mas em regra leucopénica e ainda plaquetopénica, como se verá, marcando no conjunto uma função medular decadente, nos seus três tipos funcionais fundamentais — normocitica, granulocítica e hematoblástica; exaltada todavia no sentido megaloblástico, mas apenas na parte medular que no adulto não mais devia ter funções hemopoiéticas — o tecido mesenquimatoso do reticulo medular.

Contudo, nem sempre há um paralelismo perfeito entre a intensidade da oligoemia e a leucopenia, mesmo até em certos casos existe uma discordância notória. Eis por exemplo o caso 15 com 700.000 gl. r. e 5.520 gl. br., o caso 1 que antes da morte com 203.600 gl. r. tinha ainda 6.700 leucocitos. Mas por via de regra a leucopenia estabelece-se a par da evolução da anemia, sobretudo quando o nível desta é inferior aos 2,5 milhões de eritrocitos. (Obs. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 etc.).

Pelo contrário desde que se caminha para uma remissão da anemia, os leucocitos aumentam sempre e retomam o seu nível

normal (6-8 mil), embora numa marcha evolutiva desigual em alguns casos. O limite inferior de 4.114 leucocitos como média geral dos 26 casos à data da primeira observação, ascendeu para 8.018 glóbulos brancos, nas 16 observações que segui durante períodos diferentes de remissão.

Quanto à fórmula leucocitária o seu aspecto é um tanto polimorfo, quer encarando de conjunto os casos ou considerando até o mesmo caso. É certo que na maioria das observações, se observa uma linfocitose franca, meramente relativa, que pode ser muito elevada; em 19/26 dos casos, a linfocitose era superior a 30 %, por vezes mesmo atingindo cifras desmasiado elevadas como habitualmente se encontram apenas nas linfadenoses aleucémicas (50,7 % no caso 7 — 63,2 % na obs. 11 — 79 % no caso 23); noutros casos a linfocitose é ligeira (23,6 % na obs. 10 — 25 % no caso 18) e noutros há até linfopenia (19 % no caso 5 — 14,6 % no caso 13— 19,5 % na obs. 19 — 15,6 % na obs. 21). Os granulocitos neutrófilos afectam também, por vezes, grandes diferenças, sendo apreciável a neutropenia, nomeadamente absoluta, pois casos há em que se nota neutrofilia relativa (77 % no caso 1 antes da morte em caquéxia anémica extrema — 78 % no caso 5 — 81,4 % no caso 13—79 % no caso 19 — 75,7 % na obs. 21), embora noutros a neutropenia seja acentuada (37,2 % no caso 4 — 25,6 % no caso 11 — 17 % no caso 23). A média dos neutrófilos e linfocitos nas 26 observações, à data do primeiro exame, é respectivamente 57,3 % e 35, 4 %, portanto, neutropenia e linfocitose, em média. Mas emquanto a neutropenia é sempre relativa e absoluta (granulocitopenia por insuficiência medular — NAEGELI), a linfocitose é meramenta relativa, raro excedendo o número normal absoluto de linfocitos, salvo no caso 23 em que o número absoluto de linfocitos era de 3.871; mas se considerar que a massa sangùínea total é abaixada na A. P., ainda se pode conceber tais elevações sem aumento verdadeiro.

Sempre notável é o abaixamento pronunciado dos monocitos, relativo e absoluto. É tido por NAEGELI como um sinal de grande importância, e os casos arquivados confirmam plenamente esta asserção. Chegam por vezes a percentagens extremamente baixas como 0,9 % no caso 22 e 1,2 % no caso 21, embora possam em raros casos aproximar-se da cifra normal (obs. 18 com 6,17 %); a média monocitopénica nos 26 casos, à data do primeiro exame, é de 3,5 %. Esta hipomonocitose é um sintoma precioso, mais ainda

que a linfocitose, pois esta é habítual em tôdas as afecções que, como a A. P., se acompanham de leucopenia, já que em regra a diminuição dos neutrófilos acarreta de per si uma elevação dos outros elementos de origem extra-medular, ao passo que os monocitos, quási sempre em exagero nas leucopenias, estão aqui nítida e por vezes fortemente abaixados.

Quanto aos dois restantes elementos da fórmula leucocitária, os granulocitos eosinófilos e basófilos, estão na maioria dos casos em proporções normais ou sub-normais, raras vezes aumentados, e tal é a opinião da maioria dos autôres. Exceptuam-se dois casos (4 e 11) com 10,2 % e 6,4 % de eosinófilos, respectivamente, à data do primeiro exame, embora sem helmintas nas fezes, mas o primeiro doente apresentava-se à data, apenas melhorado dum eczema pruriginoso generalisado, e o segundo sofria duma possível asma essencial, afecções que se podem acompanhar de franca eosinófilia sangùínea. A média de eosinófilos nos 26 casos é de 2,5 %, e 0,25 % para os mastleucocitos.

Todos êstes aspectos da fórmula, nomeadamente neutropenia, monocitopenia e linfocitose relativa, se exacerbam durante o agravamento da anemia (obs. 1, 13, 16) ou nas recaídas (obs. 5, 6, 8, 16, 20), mas atenuam-se nas remissões até atingirem, embora com alternativas variáveis em exames realisados a curto intervalo (obs. 25 e 26), as percentagens reputadas normais. Outro tanto não sucede aos eosinófilos que por vezes aumentam com as remissões, até valores excessivamente elevados (32,4 % no caso 5 — 22,4 % no caso 6 — 22 % na obs. 8 — 21 % na obs. 11 — 32,6 % no caso 24), com as opoterapias actuais e nomeadamente com a hepatoterapia fresca (AUBERTIN & LEREBOULLET, MEULENGRACHT, MARKERT).

De valor são também certas alterações qualitativas dos glóbulos brancos, as quais para a maioria dos autôres parecem passar despercebidas, se exceptuar alguns, como NAEGELI, ARNETH, WATKINS, COOKE & PONDER, PITTALUGA, DAVIDSON & GULLAND, FONTANA, CHEVALIER, HITTMAIR, etc., que todavia as valorisam em modalidades variáveis.

De facto, NAEGELI parece ser o único autor que menciona as formas extravagantes sob que se denunciam os monocitos ao exame de esfregaços sangùíneos corados. Aparecem na verdade em muitos exames, monocitos cujo núcleo afecta as variações mais

singulares no seu aspecto morfológico, desde a chanfradura excessiva simples ou múltipla, até à segmentação nuclear com filamento cromatínico, imitando o núcleo dos granulocitos. Mas também é certo que são raros, não aparecendo em todos os exames, e além disso, como na maioria dos casos de A. P., a monocitopenia é acentuada, mesmo estabelecendo a fórmula sôbre 500 leucocitos, mal se encontram 5-15 monocitos, entre os quais pode não se encontrar algum que apresente esta particularidade. A explicação desta anormalidade morfológica nuclear dos monocitos, talvez esteja nas mesmas razões a que se atribue a hipersegmentação nuclear neutrófila e eosinófila, tão freqùente na A. P., por um processo de cariosquisis, atribuido por PITTALUGA a envelhecimento patológico dos leucocitos, ou ainda melhor por CARBALLO a uma descompensação do tecido reticulo-endotelial.

A única referência ás granulações azurófilas linfocitárias na A. P. que pude conseguir, foi a de STANISLAW MOSSOR, denunciando uma diminuição constante dos linfocitos azurófilos (linfocitóides de PAPPENHEIM) nesta afecção, que eu confirmo como elemento senão absolutamente seguro, pelo menos como muito freqùente e acentuado. O estudo perfeito das granulações azurófilas nos linfócitos e noutros elementos hemáticos, entrevistas pela vez primeira por ROMANOWSKI em 1891, mas só descritas muito mais tarde por WOLFF & MICHAELIS em 1902, ainda não está completo, se bem que tenha merecido muitas contribuições valiosas a FERRATA, NEGREIROS-RINALDI, PAPPENHEIM, AUBERTIN & CHABANIER, BÉTANCÈS, HERZ, SABIN, BERGEL, etc.. Para a maioria dos autôres elas encontram-se nos linfocitos apenas numa percentagem de 1/3-1/5 (20-35 °/°); e nos monócitos, embóra com características morfológicas diferentes — mais finas e numerosas — numa percentagem que ultimamente MERKLEN & WOLF, diziam ser total (100 °/o), mas que não me parece verdadeira, alinhando-me neste sentido ao lado de CHEVALIER, assegurando-lhes pelo menos o aparecimento em 50 °/o dos monocitos. O facto é que, seja qual fôr a sua natureza e papel a desempenhar (metabolismo lipóide ou outro), elas se acham quási constantemente diminuidas na A. P., tanto nos linfócitos como nos monocitos, mas sobretudo nos primeiros (em rasão da pequena quantidade de monocitos é sempre mais delicado concluir), durante a fase progressiva da afecção, aumentando sucessivamente nas remissões. Só quando se souber um pouco mais do

significado fisiológico destas granulações se poderá aventar uma hipotese lógica sobre a sua inexistência na A. P.. Os valores médios da hipoazurofilia linfocitária e monocitária durante a fase de agravamento anémico foram, nos casos em que realisei esta contagem, 9,4 °/o e 32,1 °/o respectivamente; os mesmos valores em remissão, denunciavam já uma azurofilia normal — 30,9 °/o e 51,6 °/o respectivamente dos linfocitos e monocitos.

Outra noção ainda, posta a correr por NAEGELI, é a da ausência absoluta de sinais tóxicos dos granulocitos neutrófilos, nomeadamente de granulações escuras, espessas e numerosas, com fortes afinidades tincturiais, no seu protoplasma (granulações *a* e *b* de GLOOR), a que se convencionou chamar granulações tóxicas ou patológicas. Esta característica é tão importante para NAEGELI que dela se serve para o ajudar a combater a teoria infecciosa, de ponto de partida gastro-intestinal, como génese da A. P.. Ora esta noção se bem que muitas vezes verdadeira, não o é completamente. Em não poucos casos de A. P. (obs. 5, nomeadamente à data de recaída grave em V-1932 e exames seguintes, obs. 8 à da primeira e segunda recaída e exames sucessivos, obs. 14, 15, 18, 19, 20 e 24) encontrei tais granulações por vezes numa tal intensidade que chegavam quási a atingir todos os neutrófilos (obs. 5, 8 e 19). Mas além destas alterações granulosas é habitual encontrar outras, mais atenuadas e de significado menos acentuado, num ou noutro caso, em especial reunidas nos casos citados — anisocitose e poiquilocitose neutrófila (ovalares alongados, muito estirados no caso 19), vacuolisações protoplasmáticas, disposição cromatínica irregular, espinhas nucleares, por vezes acréscimo do número de bastonetes *(Stabkernige)* de SCHILLING, bastantes detritos nucleares de GRUMPCHET, etc. Contudo, a maioria destas alterações só aparecem em certos casos, noutros mais numerosos são absolutamente desprovidos delas, e até no mesmo doente parecem surgir apenas como índice de gravidade especial.

Como FONTANA, estudei também a anisocitose neutrófila, nomeadamente estabelecendo a fórmula do diâmetro neutrófilo, e em alguns casos o diâmetro médio consoante o tipo de segmentação nuclear. Há manifesta tendência para macroneutrofilia na A. P., em especial nos casos avançados e naqueles em que a anemia progride ou recai, reduzindo-se com as remissões até atingir um valor normal (12 a 14 micras). Na maioria dos casos em que a macroneu-

trofilia é acentuada, nota-se que o diâmetro médio neutrófilo é tanto maior quanto mais segmentado é o núcleo, sem que isto seja regra absoluta, pois aparecem também neutrófilos agigantados (16-20 micras) com todos os tipos de lobulação nuclear. Nos casos leves, a anisocitose neutrófila é ténue ou nula. Os granulocitos eosinófilos também em alguns casos afectam uma maior superfície, similar, mas menos acentuada, em relação com o exagêro do diâmetro neutrófilo. É interessante associar a esta paquidermia granulocítica aquela que se nota na série rubra, excluindo evidentemente a mègalocitose verdadeira, hipercrómica, cuja origem já foi discutida de acôrdo com a teoria de EHRLICH, mas a dos macrocitos, que não são mais que normocitos anormalmente grandes (NAEGELI) embora muito freqüentes na A. P. (NYFELDT); é possível que sejam filhas do mesmo processo.

Noção e sintoma mais importante na A. P., mais generalisado que êste e descrito por numerosos autôres, é a presença no sangue de granulocitos neutrófilos com forte hipersegmentação nuclear, em células habitualmente agigantadas (plèocariacito de PITTALUGA, macropolicito de COOKE & PONDER). É sobretudo à escola de PITTALUGA (QUINTANA, FANJUL, MÁS Y MAGRO, CAMPO CARDONA, CARBALLO, etc.) que se devem importantes dados sôbre a origem destas células e seu aparecimento em diversas afecções, embora apontadas e estudadas também por NAEGELI, BRUGSH & SCHILLING, WATKINS, COOKE & PONDER, etc.

São células agigantadas ou não (14-20 micras e mais) — (ha uma certa independência entre a anisocitose e lobulação nuclear, nos casos avançados habitualmente gigantes e hipersegmentadas, nos casos em início apenas hiperlobuladas) — com núcleo que em vez de se limitar até um máximo de 4 a 5 lobulações secundárias, como normalmente se observa, se subdividem em maior número de segmentações, podendo chegar a 9, 10 e mais, numa disposição e aspecto morfológico especial, impossível de descrever pelo seu polimorfismo, mas que se torna muito interessante para quem as observa. É raro o caso de A. P. em que não apareçam (não encontrei plèocariocitos, apenas na obs. 21), podendo chegar a atingir percentagens de 10 — 15 % dos neutrófilos (Obs. 5, 6 e 7), desde que apenas se incluam formas iguais ou superiores a 6 segmentos nucleares, porque se incluir os neutrófilos de 5 lobulações nucleares (de que o sangue normal apresenta só 2 %), então a percenta-

gem em alguns casos atinge 27 — 36 % dos neutrófilos (Obs. 2, 5, 6 e 7). Tem pois, como elemento diagnóstico, uma importância enorme que nunca deve ser esquecida ao examinar uma preparação suspeita de A. P. Note-se que a hipersegmentação não é só neutrófila, mas atinge também, na A. P., os granulocitos eosinófilos e os mastleucocitos, e até possivelmente, como já apontei, as extravagâncias nucleares dos monocitos estão incluídas no mesmo processo de cariosquisis. Simplesmente, como os eosinófilos e basófilos são muito menos numerosos que os neutrófilos, a sua contagem exige tempo, tornando-se pois dificultada. Mas em certos casos aparecem bastantes eosinófilos com núcleo segmentado até 4 divisões (de que habitualmente só há 1 % no sangue normal), podendo atingir 12 e 19 % dos eosinófilos (Obs. 2, 7 e 11); chegam mesmo a aparecer eosinófilos com 5 lobulações nucleares (Obs. 11).

Todos estes elementos — plèocariocitos ou macropolicitos — aparecem e aumentam com as fases anémicas de agravamento ou recaída, e rareiam até quási desaparecerem nas remissões. COOKE & PONDER mencionam tê-los já observado em preparações de medula óssea, embora em numero limitadíssimo.

Investigações num sentido semelhante, têm mostrado a alguns observadores, entre os quais parece ter sido ARNETH o primeiro, a existência na A. P. de um desvio mais ou menos acentuadamente dextrogiro da imagem nuclear neutrófila, quando tão bem se conhece a banalidade do aparecimento de imagens levogiras em todas as infecções e processos de evolução crónica. ARNETH chegou mesmo a afirmar que a imagem nuclear direita neutrófila seria tão característica como a mègalocitose, e excluia de per si todas as formas anémicas em que aparecessem imagens esquerdas ou sobretudo acompanhadas de maior ou menor mielemia (mieloblastos, promielocitos, mielocitos e metamielocitos). É um exagêro, sem dúvida, pois embora a imagem possa ser nìtidamente dextrogira, podem aparecer, de resto com alternativas irregulares e sem significado especial, formas mielémicas, tal como refere HITTMAIR, NEUBURGER, NAEGELI e outros.

Todavia a característica fica na sua essência, e o desvio direito neutrófilo toma um sentido de grande valor diagnóstico, segundo a opinião de todos os autôres que a ela têm dedicado a sua atenção (àlêm dos já mencionados, FLEMING, COOKE & PONDER, DAVIDSON & GULLAND, etc.), embora em certos casos possa haver uma certa

atipia na parte esquerda da fórmula, com aparecimento quer (mais habitual) de mielemia esboçada ou franca (obs. 6 e 15), quer (mais raras vezes) de formas arregenerativas (bastonetes de SCHILLING) (obs. 8).

Em quási todos os casos arquivados eu notei tais alterações da imagem nuclear neutrófila e, ainda como ARNETH, da imagem nuclear eosinófila, dando-lhes de facto uma importância invulgar quer no sentido diagnóstico, mas ainda em certos casos prognóstico, desde que uma imagem levogira na A. P., parece denunciar sempre um processo de regeneração limitada.

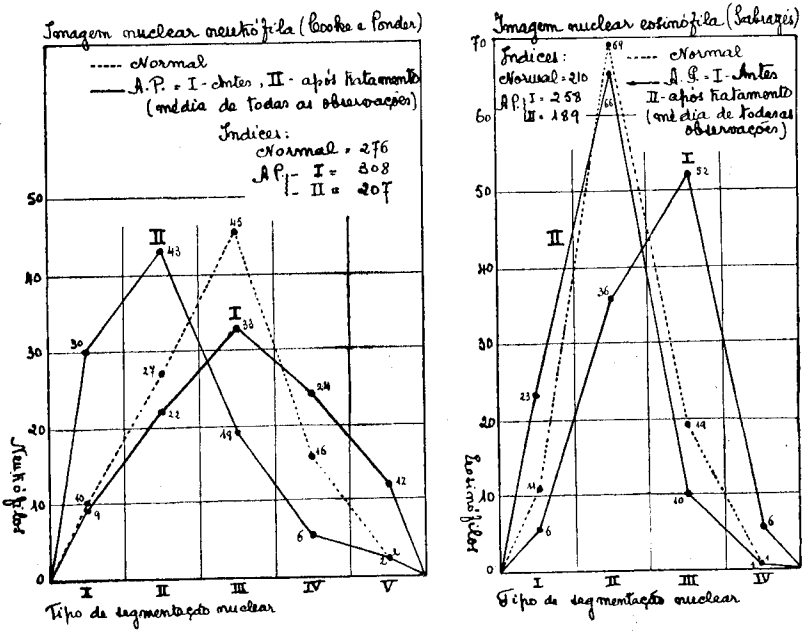


GRÁFICO 4

No gráfico 4, arquivo as médias dos desvios nucleares neutrófilos e eosinófilos, em todos os casos em que as realisei, inscrevendo as modificações, à data do 1.º exame e as do fim da observação (remissão mais ou menos avançada), comparando-as com as fórmulas respectivas normais (imagem nuclear neutrófila de COOKE & PONDER, índice nuclear neutrófilo de SABRAZÉS, imagem e índice nuclear eosinófilo de SABRAZÉS & MURATET). Só nalguns casos usei as regras de ARNETH para estabelecimento da fórmula nuclear, mas

que substituí pela de COOKE e PONDER (I/10 II/27 III/45 IV/16 V/2) por a julgar muito menos sujeita a êrros pessoais, desde que considera apenas como segmentações, aquelas que estiverem nìtidamente separadas por um ténue filamento cromatínico, despresando os simples estrangulamentos nucleares. Não usei a técnica de SCHILLING para o estabelecimento do seu hemograma, já que as formas M, J e B, são raras na A. P. ou aparecem irregularmente, e no descrimínio das formas S é que reside todo o valor da imagem nuclear na A. P. De resto, o hemograma de SCHILLING está implìcitamente feito em tôdas as observações, desde que eu apontei em tôdas, as formas mielémicas e em bastonete, encontradas nas várias observações.

Neutrófilos e eosinófilos apresentam pois, na A. P., um desvio nuclear que é sempre de tendência dextrogira quando não acentuadamente direito, como é habitual, com exclusão ou rarefação das formas I e II. Pode por vezes ser levemente levogira à data da primeira observação (obs. 21), mas o facto importante é que na remissão a imagem se torna sucessivamente mais levogira, tal como acontece de resto com aquelas em que o desvio é direito, mostrando assim bem a tendência dextrogira, ao contrário de todos os casos fora da A. P., banais nas infecções e afecções crónicas, em que um desvio esquerdo se atenua sempre com a remissão.

A imagem nuclear granulocítica (neutrófila e até eosinófila) tem assim na A. P. um valor diagnóstico acentuado, dextrogira durante a fase anémica ou recaídas, acompanhando-as nas suas alternativas, levogira nas remissões. Os índices nucleares correspondentes (SABRAZÈS), se bem que não denunciando as modalidades minuciosas dos desvios, podem servir como exemplo numérico, mais simples, destas variações (gráfico 4).

Hematoblastes

Já vai longe o tempo em que a plaquetopenia era para HAYEM um dos sintomas mais característicos da A. P., e a considerava em relação com a patogénese desta forma mórbida.

Hoje em dia, é apenas um sintoma bastante freqüênte na A. P. (AUBERTIN, ALLARD, NAEGELI, FERRATA, DAVIDSON & GULLAND, CABOT), marcando para FERRATA e sua escola uma insuficiência megacariocitica medular, da mesma natureza que a deficiência normo-eritrocítica e granulocítica, já referida.

É habitual encontrar diminuição franca dos hematoblastes durante o período de evolução anémica, ou nas recaídas, por vezes em valores numéricos extremamente baixos (46.000 na obs. 5 — abaixo de 40.000 nas obs. 19, 23 e 24). Contudo, casos há em que as plaquetas existem em valores normais (242.000 na obs. 12, 382.000 na obs. 13). A média de todos os casos arquivados, dá à data da primeira observação uma plaquetopenia de 88.000. Pelo contrário, as remissões acompanham-se, em regra, da elevação sucessiva do número de plaquetas, por vezes com alternativas irregulares ou até abaixamento (obs. 18). A média das plaquetas tomada em períodos de remissão, à data das últimas observações, atinge 215.000 (valôres muito elevados em remissão na obs. 8 — 372.000, obs. 9 — 490.000, obs. 11 — 310.000).

As variações dos hematoblastes tem pois na A. P. um valor nomeadamente diagnóstico, não de per si, mas apenas quando associado a outros elementos.

Alguns autôres apontam a circunstância de aparecerem em certos casos plaquetas agigantadas (NITTIS), o que nem sempre acontece, embora as tenha encontrado com relativa freqüência, mas irregularmente. FERRATA supõe não serem plaquetas paquidérmicas, mas retalhos de megacariocitos, em transformação hematoblástica. Em alguns casos porém, as plaquetas têm tôdas as características já bem formadas e aparecem isoladas, o que nem sempre concorda com a hipótese de FERRATA.

Há àlém disto um certo desiquilíbrio entre a plaquetopenia na A. P. e o aparecimento de síndrome hemogénico, raro nesta afecção (apenas quando muito, fenómenos hemogénicos terminais — obs. 6). Nem sequer a irretractibilidade do coágulo é freqüênte (apenas no caso 8), como prova de deficiência funcional das plaquetas; parece uma dissociação entre o seu valor numérico e funcional, tal como pensam alguns autôres (ISCH-WALL, trombastenia de GLANZMAN, MORAWITZ & JÜRGENS).

Biópsia hematopoiética

Numerosos tem sido os autôres que tem praticado e aconselhado a punção osteo-medular, nomeadamente com um sentido diagnóstico (PEABODY, SEYFARTH, BARTA, INTROZZI, VILLA, GUGLIELMO, ESCUDERO & VALERA, METTIER & MINOT, ZADEK, WEINER & KAZNELDON, ISAACS, etc.); já que os mègaloblastos nem sempre aparecem

no sangue circulante, e atendendo ao valôr do seu achado, a punção da medula óssea tem por fim assegurar a sua existência numa medula em reversão embrionária. Escolhe-se para isso diferentes locais de eleição que satisfaçam a duas condições essenciais: acessíveis à pequena trepanação inofensiva, e simultâneamente pontos onde mais freqüentemente se costume observar a revivescência megaloblástica, já que ela não se estende, na maioria dos casos, à generalidade do sistema osteo-medular, mas quási sempre aparece em focos disseminados, particularmente nos ossos esponjosos e diafises dos ossos longos; neste sentido se aproveitam as costelas, o manúbrio esternal ou a parte supero-mediana da tíbia.

A constatação de alterações denotativas de eritropoiese embrionária — mègaloblastos em diferentes fases de maturação, ou células progenitoras, promègaloblastos, células histióides variadas (VILLA, FERRATA, GUGLIELMO), como ainda mègalocitos hipercrómicos — assegurariam um diagnóstico, então insofismável.

Alguns autôres ainda aconselham estas punções osteo-medulares, durante a fase evolutiva da anemia, em especial durante a remissão, no sentido de assegurar o regresso sucessivo das alterações, com o desaparecimento dos focos de reversão mègaloblástica.

Num sentido idêntico, reclama VILLA a atenção para a punção esplénica, em casos de A. P. com macroesplenia, com o fim de estabelecer com precisão o tipo de alterações. Pode em raros casos, ser tão bem sucedida que consiga atingir um foco de reversão embrionária extra-medular, fornecendo então os mesmos elementos diagnósticos que a punção medular.

Mas esta punção é sobretudo aplicada ao estudo das lesões esplénicas em casos de anemias perniciosiformes do tipo da icterícia hemolítica adquirida, que GREPPI considera como variedades esplenomegálicas de A. P.

Gastro-enterologia analítica

Examinarei sucessivamente alguns dos aspectos semióticos especialisados que se podem colher, no domínio da função secretória e digestiva, iniciando pelo principal e melhor estudado — o

suco gástrico — para terminar com algumas noções sôbre o suco duodenal e coprologia, juntando pequenos elementos sôbre radiologia gastro-intestinal.

Suco gástrico

Só nalguns doentes pude colher elementos sôbre a secreção gástrica (obs. 8, 16, 23, 25 e 26), atendendo à dificuldade em convencer doentes da clínica particular, da utilidade desta prova, hoje tão corrente nesta doença, com dados de tanta importância e simultâneamente tão inofensiva.

Na obs. 8, o suco gástrico colhido em jejum com histamino-estimulação, em plena crise anémica por recaída (abandono da hepatoterapia — 1,8 milhões de glóbulos), revelou acidês clorídrica em jejum (0,063 °/₀) que passou a 0,410 °/₀ meia hora após a histamina. Este caso é no restante uma A. P. típica, em todas as suas características.

Na obs. 16, a secreção gástrica examinada 1 hora após refeição de EWALD-BOAS, à data da primeira observação, não revelou acidês cloridrica, livre ou total. É um caso de A. P. típica, com toda a sintomatologia clássica, apanhado em período de manifesta precocidade anémica (3,5 milhões de glóbulos).

Na obs. 18, o suco gástrico colhido após injecção de histamina, antes de iniciar a terapêutica anti-anémica, revelou acloridria em jejum, mas regular resposta secretória à $^1/_2$ hora (51 cc. — acidês cloridrica livre 0,256 °/₀), baixando ràpidamente (1 cc. apenas de suco à 1 hora). — Esta observação é de uma A. P. atípica (sprue ?)

Na obs. 23, o suco gástrico, examinado só em plena remissão terapêutica (> 5 milhões de glóbulos), revelou à prova histamínica, uma resposta moderada e curta (quási acloridria em jejum, apenas 0,117 °/₀ de acidês clorídrica livre aos 20', secreção quási nula aos 40'). Esta obs. tem os caracteres duma A. P. típica.

Na obs. 25 o suco gástrico colhido em plena remissão da anemia, revelou acidês clorídrica franca uma hora após refeição de EWALD-BOAS (prova realisada em Lisboa pelo Dr. CASCÃO de ANCIÃES — acidês clorídrica 50 ?). Trata-se dum caso de A. P. atípica (sub-estenose sigmóideia e sprue nostras).

Na obs. 26 o suco gástrico colhido no início da terapêutica anti-anémica, após injecção de histamina, deu franca resposta pro-

longada (acidês clorídrica máxima 0,203 °/₀). Esta obs. parece de uma A. P. atípica (sprue nostras ? e alcoolismo).

Eis os dados principais que pude recolher nos casos arquivados, o que representa material extremamente pobre para que os possa discutir, e sobretudo comparar com os dados que da literatura se apreciam, muito numerosos, embora em certos casos contraditórios. Fica apenas como pequeno resumo: em 3 casos de A. P. típicas, 1 aclorídrica (obs. 16) na fase anémica inicial, 1 clorídrica sensìvelmente normal (obs. 8) durante uma recaída intensa da anemia, 1 hipoclorídrica franca (obs. 23), mas durante o período de remissão; em 3 casos de A. P. atípicas — 3 clorídricas mais ou menos acentuadas (obs. 18, 25 e 26).

Parece ter sido FLINT em 1860 o primeiro que relacionou a A. P. com alterações do suco gástrico, e FENWICK em 1877 o que descreveu a atrofia da mucosa gástrica em casos de A. P., mas só CAHN & MEHRING em 1886 descreveram a anacloridria nesta afecção.

Desde então e graças ao sucessivo desenvolvimento das provas de secreção gástrica, a acloridria na A. P. tem continuamente despertado a atenção e mesmo merecido de muitos autôres (GRAWITZ, MARTIUS, WEINBERG) a consideração de base primordial da A. P.

É inicialmente com a prova de refeição de EWALD-BOAS (MARTIUS, FABER & BLOCH, EWALD, HUTCHINSON, WEINBERG, ZADEK etc.), mas sobretudo após a introdução do método fraccionado, que a anacloridria se valorisa na A. P. (CABOT, DAVIDSON & GULLAND, FABER & GRAM, HURST, LEVINE & LADD, WILKINSON, MORAWITZ, PANTON, MAITLAND-JONES & RIDDOCH, PERCY, WILLSON & EVANS, etc.) e ainda com o advento da histamina, como poderoso estimulante secretório gástrico (HARTFALL, WILKINSON, JOHANSEN, KATSCH & KALK, etc.).

Desta série de autôres, nasce cada vez mais forte a ideia de que a acloridria é uma base etiológica na A. P., tanto mais que ela pode preceder de muitos anos a aparição da A. P. (RILEY, KNUD FABER, WEINBERG, STURTEVANT, HURST & STEWART, CONNER, HADEN, HURST, BIE, etc.). Esta asserção foi provada até certo ponto correcta, desde os trabalhos de CASTLE e seus colaboradores (LOCKE, HEATH, STRAUSS, TOWNSEND, RHOADS), que conseguem demonstrar, de modo bem evidente, e pela primeira vez em experiências humanas directas

que na A. P. há falta dum producto gástrico *(int. insic factor)*, absolutamente necessário para manter o equilíbrio hematopoiético normal, factor existente, contudo, nos doentes anaclorídricos, com anemias de outra natureza, como a anemia hipocrómica microcítica. Esta demonstração, foi de seguida brilhantemente confirmada pela utilisação de extractos gástricos contendo o princípio anti-pernicioso (STURGIS & ISAACS, SHARPS, CONNER, WILKINSON, SNAPPER & PREEZ, etc.), e ainda pela injecção de suco gástrico de porco ou humano em concentração forte (MORRIS e colaboradores).

Todas estas aquisições vieram pois lançar no espírito de muitos, a ideia de que só se pode fazer um diagnóstico correcto de A. P., em face da constatação de anacloridria (HURST, MOSCHCOWITZ).

Porém, se estas noções implantaram de vez uma relação íntima entre a A. P. e a função gástrica, de modo a que esta constitua hoje um dos principais elementos diagnósticos e patogénicos da afecção, existe também um reverso da medalha, isto é, que a A. P. pode existir fora de qualquer alteração apreciável do suco gástrico.

Não são muito numerosas as observações de A. P., em cujo estômago se conseguiu encontrar acidês clorídrica livre, todavia existem. WILKINSON em 1932 reuniu da literatura 66 casos de A. P. em que havia cloridria de diferentes graus. Muitos autôres tem constatado esse facto, como FABER, LICHTY, TAUBMANN, SEYDERHELM, MOORE & O'FARREL, CABOT, STOKTONS, LEVINE & LADD, LENHARTZ, HARTFALL, ALLODI, etc. A estas observações juntarei ainda as minhas, já que em 5 casos, dois de A. P. típica, consegui obter uma resposta clorídrica franca.

Todavia, não é este sequer o único lado frágil do problema. Em primeiro lugar a secreção gástrica, se em alguns casos está abolida inteiramente nos seus diferentes aspectos funcionais (pépsico e clorídrico), noutros e são os mais numerosos, visto que é muitas vezes só no sentido da apreciação do valor secretório clorídrico que a maioria das observações se realisa, há acloridria isolada sem apepsia, e ainda casos em que embora existindo acloridria, se esboçam vestígios de acidês total ou combinada; isto é, mesmo dentro da aquilia e acloridria gástrica, há vários aspectos, conforme a intensidade da diminuição da função gastro-secretória. Em segundo lugar, casos há em que a resposta é diferente consoante o método empregado para o estudo da secreção gástrica, e daí não só a variabilidade dos métodos propostos, mas ainda a noção exposta

por muitos observadores de que só se poderá concluir por aquilia ou acloridria, no caso de ausência de resposta com vários métodos e em dias diferentes. O advento do emprego da histamina, veio fazer supôr a muitos que o problema estaria resolvido neste sentido, já que o poder da sua acção sôbre a secreção clorídrica, faria distinguir entre acloridrias falsas e verdadeiras; todavia algumas observações de JONG contradizem esta noção, pois conseguiu respostas com prova fraccionada após refeição, onde não as obteve com o emprego da histamina.

Além disto, as próprias experiências de CASTLE, provaram que não é no defeito cloridrico ou pépsico que reside a principal deficiência gástro-digestiva na A. P., facto que foi muitas vezes comprovado por outros investigadôres (WILKINSON & KLEIN, CONNER, LEMAIRE & LAMBIN, MEULENGRACHT, etc.).

A isto se junta a circunstância de que nas A. P. de causa aparentemente conhecida muitas vezes existe uma acidez cloridrica livre mais ou menos acentuada, tanto na A. P. botriocefálica (SCHAUMANN), como na gravídica (WILKINSON, STRAUSS & CASTLE), como na A. P. da sprue (ASHFORD, CASTLE & RHOADS) ou na A. P. por estenose intestinal (SCHLESINGER), e até nestes casos pode existir o factor anti-pernicioso (intrínseco) no estômago dos doentes (CASTLE & RHOADS, SCHLESINGER, STRAUSS & CASTLE).

Portanto, como resumo, embora a secreção gástrica esteja por via de regra acentuadamente alterada na A. P., nos seus diferentes aspectos secretórios funcionais (Cl H livre, pepsina, renina, hemopoietina), o facto é que há casos, nomeadamente entre as A. P. de causa aparentemente conhecida, em que o defeito gástrico é nulo ou moderado.

Todavia, já por conveniência diagnóstica, atendendo à sua frequência, mas ainda porque a presença duma aquília tem indicações terapêuticas precisas, perfeitamente dispensáveis no caso duma secreção gástrica equilibrada, a necessidade dum exame do suco gástrico, feito por exemplo com a combinação da prova fraccionada após refeição (tipo REHFUSS) e injecção de histamina simultânea, impõe-se em todos os doentes com A. P., quer no período de intensidade anémica, ou ainda na fase de remissão completa, pois se em regra a aquilia ou anacloridria persiste (TZANCK, HEATH, HECHT-JOHANSEN), também em raros casos se pode modificar pela terapêutica (CONNERY & JOLIFFE, SEYDERHELM & OPITZ, CHEVALIER,

GUTMANN, SALMON & FIEHRER, WILKINSON, MCPEAK & NEIGHBORS).

Ainda no domínio do exame do suco gástrico, se pode estabelecer o exame bacteriológico, desde que a colheita do suco seja feita em condições de asepsia possíveis. Por via de regra nos casos de A. P. é freqüênte encontrar, mesmo no caso de existência de acidês clorídrica livre, a presença de bactérias em quantidade anormal, nomeadamente estreptococos para HURST e HUNTER, colibacilos (caso 26) e por vezes perfringens para SEYDERHELM, DAVIDSON, NYE, SIMONDS, FABER, BOGENDÖRFER, VAN DER REIS.

Suco duodenal

São em pequena quantidade, as referências a exames de suco duodenal, feito no sentido de colher elementos que aproveitem para o diagnóstico da afecção. Na maioria dos casos, as investigações sôbre o duodeno, são feitas num sentido experimental, nomeadamente para estudo das condições bacteriológicas dêste segmento digestivo (DAVIDSON, VAN DER REIS, SEYDERHELM). Na maioria dos casos são ainda estreptococos e perfringens, mas nomeadamente colibacilos que dominam e se apresentam por vezes em quantidades elevadas, anormais (100 mil a 100 milhões por cc.—DAVIDSON).

Fora desta orientação são poucos os trabalhos realisados no sentido diagnóstico, destacando-se apenas os de ZADEK, SONNENFELD, de LAUDA e seus colaboradores CYGIELSTREICH, FEJGIN, GLASS, HELD. Os primeiros, chamando a atenção para o excesso anormal de bilirubina no suco duodenal da A. P., podendo atingir 1/1.800 (VAN DEN BERGH), quando os valores normais não variam muito, em oscilações à volta de 1/25.000. ZADEK nota ainda o abaixamento das percentagens de ferro e colesterol. Os segundos, estudam sobretudo as alterações de digestibilidade do suco duodenal, encontrando entre numerosas observações de A. P., 6 casos de hipoquilia pancreática e 7 de aquilia pancreática completa, reunidos a aquilia gástrica, mas sem que a parte endócrina pancreática fôsse incluida no processo, por cifras glicémicas normais.

Coprologia

O exame fecal na A. P. tem sido realisado muitas vezes, por numerosos autôres, em sentidos muito diferentes — dosagem dos pigmentos fecais, investigação de alguns elementos como o ferro,

provas de digestibilidade e outras relacionadas (sangue), bacteriologia (as mais numerosas), parasitologia (botriocéfalo e outros helmintas), produtos tóxicos (fermentações); e até as próprias fezes foram aproveitadas para trabalhos experimentais, em injecção de extractos, provocando a morte dos animais, sem resultados aproveitáveis para a étio-patogenia da A. P. (AUTOR).

Em metade dos casos apresentados consegui fazer exame de fezes, no sentido de obter alguns dados sumários, sem que em qualquer delas procedesse a exames quantitativos, de resto só possíveis com regimes de prova (obs. 1, 4, 6, 9, 13, 15, 16, 18, 19, 23, 24, 25, 26).

Uma das características mais importantes é a insuficiência digestiva gorda, raras vezes falhando, embora muito desigual de caso para caso, umas vezes apenas forte excesso de sabões ou de ácidos gordos, mas outras ainda numerosas gotículas de gordura neutra, dando às fezes o seu aspecto especial, de betume corado, aderentes (obs. 9, 15, 16, 23, 26). É de resto a perturbação digestiva que alguns autôres mais freqùentemente notam quer na A. P. (ZOJA, NOORDEN, ZADEK) quer ainda em afecções tendo com a A. P. relações de parentesco funcional e hemático (sprue — ASHFORD, KRJUKOFF, ELDERS, WOOD, BAUMGARTNER, etc.) (doença celiaca ou esteatorreia idiopática--THAYSEN, HAMPSON & SHACKLE, VAUGHAN, etc.)

Não é raro encontrar todavia, insuficiência digestiva hidrocarbonada moderada (obs. 9, 18, 25) ou acentuada (obs. 15), e o mesmo se dá com a digestão albuminóide (nomeadamente a miosina) (obs. 1, 9, 13, 15, 16, 23).

A reacção das fezes é habitualmente ácida, mais raras vezes alcalina ou neutra. Desenvolvem na maioria dos casos, forte exagero de fermentações com conservação em regra, da acidês (obs. 1, 18, 19, 23, 24, 25, 26).

Sangue oculto não se encontrou em nenhum caso. Apenas algumas estrias sanguinolentas no caso 19 e 25. Reacção de WEBER positiva no caso 1 e 6, mas por excesso de regime cárneo e hepático, mal digerido talvez por exagero do trânsito intestinal (diarreia).

O exame parasitológico foi sempre negativo, excluindo leve tricocefalose (não excedendo 2 ovos por preparação) nos casos 1, 9 e 26, e tenue infestação protozoárica banal (circomonas?) na obs. 15 e 26.

Radiologia gastro-intestinal

A investigação radiológica é nula na maioria dos casos de A. P., e segundo a opinião de grande número de autores. É todavia habitual a hiperquinésia gástrica com evacuação rápida, tal como referem NAEGELI, MILANI, FABER, e como notei nos doentes da obs. 16 e 25.

Outro tanto não sucede porém, em alguns casos raros, entre os quais os referidos por NAEGELI, KLEEMANN, HARING, BASTECKY & VARADI, WEIL & BENZAQUEN, que acharam, quer tumefacção epigástrica ao exame clínico, como modificações radiológicas, permitindo pensar numa neoplasia gástrica que não se verificou, quer pela autopsia ou intervenção cirúrgica com exame histológico, ou pela evolução radiológica acompanhada até à remissão, como no caso de BASTECKY & VARADI.

Nestes casos as imagens radiológicas, de aspecto lacunar característico, recordavam perfeitamente a do carcinoma gástrico, embora se constatasse à autópsia, apenas a presença de hipertrofias da mucosa e sobretudo da musculatura do antro pilórico, este último dando ao exame clínico abdominal a impressão nítida dum tumor que pôde confundir-se com neoplasia maligna (NAEGELI); BASTECKY & VARADI admitem ainda a possibilidade da imagem lacunar ser devida a espasmos, tendo a sua sede no antro pilórico, já que no seu doente o aspecto radiológico desapareceu sucessivamente com a remissão da A. P.

Êste problema clínico-radiológico, é tanto mais delicado e de interpretação difícil, quanto é certo existirem neoplasmas gástricos associados a A. P., embora em raríssimos casos (BLOCH, LUBARSCH, MORAWITZ, SONNENFELD, WILKINSON, WEIL & BERNARD, etc.).

Noutro sentido é ainda importante a radiologia gastro-intestinal, nomeadamente fornecendo em certos casos de A. P. associados a síndrome de obstrução crónica, elementos para a diagnose de estenoses entero-cólicas (MEULENGRACHT, SEYDERHELEM, FABER, KRETZ, etc.), como no caso 25 a existência duma sub-estenose sigmóideia.

Urologia

Tendo examinado sempre a urina dos doentes com A. P., em muitos casos com análises quantitativas, possuo nêste campo ele-

mentos vastos com que resumir as principais indicações, algumas de grande valor, fornecidas pela uro-análise.

Sob o ponto de vista qualitativo e da investigação de elementos anormais, as alterações são muito consideráveis no que respeita a dois sintomas analíticos — côr (urobilinúria) e compostos aromáticos (fenólicos). Aparte êstes dois elementos, as outras modificações qualitativas são atenuadas ou irregulares.

A urobilinúria é sempre acentuada nos casos de certa intensidade, aparecendo desde que a anemia se inicia e aumentando à medida que a sua marcha é progressiva, tornando-se em certos casos graves de uma intensidade extremamente exagerada que dá à urina o aspecto típico de vinho do Porto, o vermelho acastanhado-acajú característico (obs. 5). Todavia nem sempre se estabelece uma relação entre a gravidade da anemia e o exagêro do urobilinogénio urinário, o que se compreende bem, pois a hiperhemolise de que ela é dependente sofre alternativas várias conforme a gravidade da desglobulinisação, o estado da reacção hemopoiética e ainda do equilíbrio funcional entero-hepático; pode àlém disso desvanecer-se aparentemente por ingestão hídrica exagerada, com conseqüênte diurese acrescida e diluição da côr urinária, tal como acontece nomeadamente nos casos de anemia moderada, em que a urina só é um tanto urobilínica em certas horas do dia, chegando a ser hipourobilínica noutras ocasiões (obs. 25 e 26).

Desaparece em regra com a remissão, embora possa em certos casos persistir, como na obs. 5, após várias recaídas, o que é um índice de gravidade pela hiperhemolise contínua e participação hepàtica quási segura, embora variável.

Outro sintoma importantíssimo é a presença constante e em quantidade, de compostos aromáticos, nomeadamente indoxilúricos à reacção de JOLLES, indigúricos, roseinúricos e melanoidúricos à reação de JAFFÉ (Prof. ALBERTO DE AGUIAR). Como indicação analitíca é preferivel o método de JAFFÉ ao de JOLLES, pela sua faculdade em fornecer mais elementos, embora a última seja melhor para determinações quantitativas (HEITZ-BOYER & GRIGAUT). Com efeito o Prof. ALBERTO DE AGUIAR, pelo estudo clínico-analítico de milhares de exames quantitativos de urina, estabeleceu com precisão a destrinça entre indigúria (indigo dissolvido no clorofórmio) e roseinúria (indigorubina em solução no ácido clorídrico, isolável pelo alcool amílico), a primeira dominando nos processos de pro-

teolise cólica e zonas terminais do ileon, a segunda prevalecendo em todos os síndromes altos do tubo gastro-entérico (estômago, duodeno, colédoco, início do jejuno-ileon). Os dois cromogéneos (indigo e roseina) seriam assim opostos pela séde de formação, indicando muito possivelmente fases de degradação sucessiva dos ácidos aminados, nomeadamente do triptofano (ácido indol-acético e escatoxilo para a roseina, indoxilo para o indigo). A melanoidúria estaria em relação com outros ácidos aminados fenólicos (tirósina, fenilalanina).

Nunca vi uma A. P. que não revelasse à data do primeiro exame, um exagero maior ou menor de qualquer destas modalidades, em especial indigúria e roseinúria, em certos casos moderados ou graves duma intensidade formidável. Intervem pois precocemente, tanto mais que é dos primeiros sintomas a aparecer no início duma recaída, e cresce com o progresso da afecção, do mesmo modo que se desvanece até desaparecer com os períodos de remissão pela terapêutica actual.

A investigação deste sintoma tem sido um pouco descurada, nomeadamente pela escola de EHRLICH (FERRATA sobretudo), embora realçada por muitos investigadôres da facção hemolítica (HUNTER, GRAWITZ, etc.). Pela sua permanência deve fazer objecto de estudos especiais, tanto mais que se liga intimamente com todos os processos de proteolise microbiana a que se atribue tanta importância na A. P., não falando já no seu poder tóxico, pôsto tanto em realce com os trabalhos experimentais de METCHNIKOFF.

Àlém dêstes dois sintomas, não é raro obter num ou noutro caso, ora pequenos vestígios de albumina, ora ténues reducções com o licôr de FEHLING, de valor semiótico reduzido e seguramente sintomático de leves discrasias uropoiéticas, secundárias à A. P.

Volume e densidade variam muito. Por via de regra há oligúria franca e pequena concentração relativa, mas basta que a ingestão hídrica seja maior, ou a diarreia menor, para a diurese aumentar, pondo em relêvo hidrúria apreciável.

Em raros casos graves podem aparecer productos revelando uma intensa discrasia metabólica, como a diazotúria no caso 10, cetonúria no caso 6.

O sedimento urinário, habitualmente pequeno, revela na maioria dos casos elementos banais, sem exagêro da leucocitúria, apenas sendo vulgar a sedimentação cristalina, em especial úrica (desassi-

milação endogénea de origem hemopoiética — RIDDLE) ou oxálica (sintomática das perturbações digestivas). A ausência de leucocitos em abundância afasta completamente a hipotese de BLAIR, para quem as pielites e pielo-nefrites seriam sistemáticas na A. P., e até ligadas patogènicamente à anemia.

Quanto aos resultados fornecidos pela determinação quantitativa dos elementos constitutivos da urina, arquivo no gráfico 5 apenas as médias dos resumos urográficos dos 14 exames quantitativos realisados (obs. 1, 2, 5, 7, 10, 12, 22 e 23), desde que os resultados vêm apontados nas observações correspondentes.

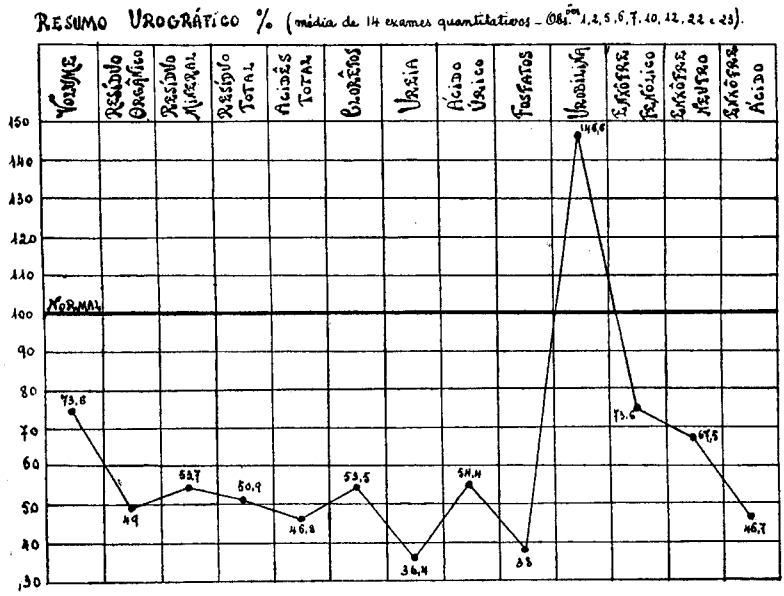


GRÁFICO 5

Por êstes elementos se denunciam discrasias, mais ou menos acentuadas de caso para caso, mas inteiramente semelhantes em globo, o que constitue quási um síndrome da desassimilação urinária na A. P., em especial quando associada à determinação da urobilinúria, indigúria, roseinúria e melanoidúria.

As discrasias são de três ordens primordiais — nutritivas e metabólicas, digestivas, hepáticas.

A primeira corresponde a forte atonia nutritiva, revelada pela baixa geral de desassimilação (diurese moderadamente baixa, não compensada por excesso de concentração urinária). A hipo-azotúria

mais franca, pode relacionar-se com a nítida diminuição de ingesta azotados que se nota sempre nos doentes com A. P. No domínio metabólico, as alterações denotativas de uma hemopoiese anormal (urobilinúria forte de origem hemolítica, uricúria relativa por desassimilação exagerada de nucleoproteidos de origem eritroblástica).

As discrásias de origem digestiva, são o exagero de produtos indoxílicos já referidos e pequenas oxalúrias.

Quanto às funções hepáticas, os elementos urinários denotam a par de fenómenos de reacção franca, outros de insuficiência. Hipersulfoconjugação relativa apreciável, mas em desiquilíbrio inverso com o forte excesso de produtos indoxílicos eliminados (insuficiência antitóxica), sulfatúria neutra relativa, denunciando a irritação da biligénese hepática. E àlém disso outros elementos, de que o fígado não é só o responsável, embora nêles possa intervir (urobilinúria, hipoazotúria com baixa da relação azotúrica, uricúria, por vezes pequena glicosúria mínima), podendo denunciar alteração da célula hepática nas funções ureiopoiéticas, uricolíticas, glicopoiéticas.

Na apreciação de factores urinários de ordem renal, nenhum é suficiêntemente nítido ou constante, para que se possa valorisar. Existem quando muito pronúncios que levam a suspeitar de pequena esclerose renal (hidrúria, tenue albuminúria em raros casos, baixa de eliminação geral), desde que se possa excluir a coincidência de A. P. com nefrite hipertensiva de intensidade variável (obs. 13, 18, 20).

Metabolismo

As alterações do metabolismo na A. P. são por vezes notáveis, mas muito irregulares consoante o período em que as avaliações são feitas, e ainda a modalidade em que são realizadas, mas em especial irregulares pela sua inconstância na totalidade dos casos, pelo que não se pode ainda, na actualidade, ter um critério seguro sôbre estas alterações.

O metabolismo basal encontra-se quási sempre normal ou levemente aumentado, segundo a maioria dos autôres (Boothby & Sandiford, Magnus-Levy, Meyer & Dubois, Rolly, Curshmann & Bachmann, Rossi, Tomkins, Brittingham & Drinker, Zadek), o que

pode atribuir-se a leve disfunção tiróide que algumas vezes acompanha a A. P. (WILKINSON). Todavia há casos de metabolismo basal inferior ao normal, quer por associação da A. P. com mixedema ou síndrome mixedematoso (MEULENGRACHT, MEANS, WILKINSON) quer no decorrer de formas acentuadas de degenerescência combinada sub-aguda da medula (SUZMAN).

De tôdas as formas de metabolismo geral, o que mais constante e freqùentemente está alterado é o metabolismo pigmentar. A hiperhemolise é um facto na A. P., embora a sua explicação patogénica ainda hoje não esteja assente. A bilirubinemia, excreção de pigmentos biliares em excesso (suco duodenal—ZADEK, SONNENFELD) (fecal—ZOJA, EPPINGER, STRAUSS), a uobilinúria (ROSENQUIST) são provas clínicas dessa perturbação metabólica; também o é a constatação da diminuição da excreção do ferro (ZADEK), contrastando com o exagêro de compostos de ferro no sangue (RIECKER). A siderose encontrada à autopsia é ainda a prova evidente da hiperhemolise, como ainda a macrofagia exaltada no domínio do sistema retículo-endotelial (AUBERTIN, FERRATA, etc.).

Todavia, parece não haver apenas alterações catabólicas pigmentares, e alguns autôres pensam que também o metabolismo intermediário da hemoglobina esteja alterado. PAPPENHEIM dando à hipercromia megalocitária o significado duma hemoglobina anormal (metahemoglobina), WHIPPLE supondo uma regeneração defeituosa da hemoglobina na A. P., acompanhada de regeneração limitada do próprio estroma globular, DUESBERG demonstrando que na A. P. há um defeito tornando o organismo incapaz de construir hemoglobina a partir das porfirinas, irregularidade que estaria em relação com a mègalocitose embrionária, já que o mesmo se dava na fase mègaloblástica intra-uterina.

O metabolismo lipóide está por vezes também alterado, sobretudo no conteúdo colesterolémico. Há freqùêntemente hipolipemia total, em especial da cifra de colesterol (KÖHN, GRÖNBERG & LUNDBERG, MULLER, MIASNIKOFF, ZADEK). Todavia a irregularidade é por vezes notável de caso para caso. Na obs. 16 a colesterolemia era de 1,469 grs. °/₀₀, passando a 1,280 grs. pela perca de 500.000 glóbulos aproximadamente. Na obs. 17 a cifra de colesterol sangùínea era de 0,675 grs. °/₀₀. No caso 18 era de 1,600 °/₀₀. Em todos êstes casos a globulia era superior a 3 milhões.

Quanto ao metabolismo albuminóide, há quási sempre hipo-

proteìnemia nas fases avançadas da doença (ACHARD & HAMBRUGER) nomeadamente com determinação refractométricas (MEULENGRACHT & IVERSEN, NAEGELI). LOEWENSTEIN encontra por vezes baixa acentuada do fibrinogénio, NAEGELI das globulinas, DOULCINE & BONDARENKA dos ácidos aminados, azoto total baixo com azoto residual sensìvelmente normal para GREENE & CORNER, ZADEK. Há percas azotadas por vezes francas, nomeadamente em relação com a ingestão diminuida de albuminóides (VAUGHAN), agravada ainda pelos processos destructivos intestinais (FONTÈS & THIVOLLE, GRAWITZ).

O metabolismo dos glucídeos é considerado normal desde NOORDEN. Todavia muitos autôres referem a sensibilidade orgânica às provas glicémicas, reagindo por uma curva um pouco elevada, muito freqùênte, que diminue com as remissões (RENNIE, RIDDLE, MEULENGRACHT & IVERSEN, JOHNSSON); outros autôres negam êstes factos (BLUMENTHAL, GREENE & CORNER, ZADEK, NEUBURGER).

O metabolismo hídrico está alterado apenas nas fases avançadas, período em que se manifestam os edemas e a opilação especial dos tegumentos. Há retenção hídrica manifesta, que uns atribuem a causalidade renal (ESSEN & PORGES, CHRISTIAN, STIEGLITZ, concentração renal defeituosa) ou cardíaca (SALTZMAN) ou ainda a alterações da permeabilidade capilar por modificações hemáticas de ordem físico-química (MEULENGRACHT, IVERSEN & NAHASAWA). É um facto que a opoterapia, provocando a remissão da anemia, manifesta-se muito freqùêntemente por fortes poliúrias, eliminando em alguns dias os edemas e hidrofilia tecidular geral que se notam nos estados avançados de A. P. A distribuição do cloro parece não intervir nestas irregularidades de metabolismo aquoso, pois está quási sempre normal (HADEN, NEUBURGER, ZADEK) ou quando muito dá leve exagêro de cloro plasmático, com diminuição relativa do cloro globular.

O metabolismo núcleo-proteico (úrico), está por via de regra exaltado, como de resto em quási todos os processos hemolíticos e nas leucemias. KRAFKA atribue o exagero de eliminação úrica ao metabolismo endogénio relacionado com eritropoiese e hemolise, o que é confirmado por RIDDLE, atendendo a que há uricúrias e uricemias acompanhando as crises reticulocitárias terapêuticas, ou como WEICKSEL, GREPPI & ROSSI, GIBSON & HOWARD observaram nos períodos que se seguiam à administração de transfusões sangùíneas.

Anatomia patológica

As lesões encontradas à autopsia de indivíduos falecidos de A. P., são de tipos variados e nomeadamente do domínio histológico.

Macroscòpicamente, as alterações nada têm de característico que as possa distinguir, em regra, doutras afecções anémicas. São em especial a anemia geral orgânica, contrastando com a côr vermelha, regularmente conservada, dos músculos, coração dilatado e pálido, baço normal ou francamente hipertrofiado com aparência de congestão por estase, estômago algumas vezes com paredes muito adelgaçadas e aspecto liso da mucosa, atrofia postero-lateral freqüênte da medula dorsal, medula óssea vermelha.

Muito mais importantes, decisivas, são as lesões que se encontram ao exame histo-patológico. Para as descrever, creio preferível apontar por grupos e sucessivamente os tipos lesionais anátomo-patológicos.

Hiperplasia eritropoiética embrionária de tendência sistemática:

Medula óssea macroscòpicamente dum vermelho vivo (medula vermelha fetal de COHNHEIM), contrastando com a medula amarela normal diafisária (adiposa), podendo abranger todos os ossos e até incidir sôbre a epifise dos ossos longos, mas por via de regra predominando nos ossos esponjosos (costelas, esterno, etc.), com grandes focos ou disseminação em pequenos focos nas diafises dos ossos longos. Canal ósteo-medular por vezes alargado, com adelgaçamento do osso (CABOT, WARTHIN).

Microscòpicamente, domina a transformação mègaloblástica

da medula que EHRLICH foi o primeiro a definir como um regresso ao tipo de eritropoiese que só se encontra normalmente no embrião, durante a primeira fase de vida intra-uterina, antes da intervenção da função hemopoiética hepática, a partir do segundo mês de gestação.

Esta hiperplasia mègaloblástica pode ser de intensidade variável (nula na remissão total anémica), excluindo em maior ou menor escala a eritropoiese normoblástica e a granulocitopoiese, estendendo-se sempre pela parte adiposa medular.

O que geralmente se nota são focos de mègaloblastos de todos os tipos, desde o basófilo com núcleo volumoso e reticulado até ao ortocromatófilo com núcleo picnótico, e mègalocitos hipercrómicos; focos de eritropoiese normoblástica com as suas características normais; focos leucopoiéticos, em regra diminuidos, constituidos pelos elementos das séries neutrófila, eosinófila e basófila, em fases variadas da sua evolução, desde o mieloblasto (FERRATA) aos elementos granulocíticos, e ainda COOKE e PONDER refere ter encontrado neutrófilos de núcleo polisegmentado, macropolicitos (plèocariocitos de PITTALUGA). Escassez de megacariocitos em transformação hematoblástica (VILLA, VAN DER STRICHT).

Mas àlém dos mègaloblastos e nos mesmos ninhos onde dominam, aparecem elementos celulares, descritos por NAEGELI e sua escola como mieloblastos indiferentes, eritrogónios linfóides (PAPPENHEIM, ELLERMANN) e que FERRATA e seus colaboradores (GUGLIELMO, NEGREIROS-RINALDI, VILLA), depois de as terem considerado como hemocitoblásticas, tendem modernamente a admitir-lhes uma franca natureza histióide, hemohistioblástica, ou suas transições para o mègaloblasto (promègaloblasto), e por vezes com caracter macrofágico, descrevendo ainda alguns elementos da série branca que guardam também características histióides.

Esta doutrina acentua mais ainda a separação da A. P. em face de tôdas as outras hemopatias, pois considera o mègaloblasto como podendo nascer apenas do hemohistioblasto, sem função eritropoiética no adulto normal, e que desperta para essa função, nos tecidos onde se encontra (sistema reticulo-endotelial), graças à intervenção dum estimulo anormal (ausência da hormona hemopoiética normal), dando como carac-

terística essencial a mègloblastose com mègalocitose hipercrómica.

A mègaloblastose não se limita porém à medula óssea, pois vários autôres (FERRATA, VILLA, LAMBIN, ELLERMANN, etc.) descrevem focos ou ninhos de eritropoiese noutros centros do sistema hematopoiético, nomeadamente no fígado, baço e gânglios, muitos considerando-os como focos de metaplasia banal de tipo reaccional ou compensador, já que nêles se encontram, de mistura e muitas vezes, formas normo-eritroblásticas (AUBERTIN), mas que FERRATA e seus colaboradores, como ainda outros investigadores, defendem como sendo a prova da sistematisação da afecção, por revivescência essencial hemohistioblástica, onde quer que ela exista (localisações as mais variadas do sistema retículo-endotelial).

Sobrecargas pigmentares ferruginosas:

Já conhecida por ADDISON & BIERMER, esta siderose tem sido o assunto de numerosas discussões, visto que ela prova à evidência que as funções hemolíticas estão exaltadas na A. P. A hipótese de HUNTER de que a hemólise teria lugar na circulação portal e aparelho gastro-intestinal por toxinas directamente hemolíticas, bem assim como a hemólise tóxica no domínio da circulação geral, proposta por numerosos outros autôres, não se justificou experimentalmente; por outro lado o exame microscópico revela uma eritrofagia de intensidade variável mas sempre presente, no domínio dos tecidos histiocitários, nomeadamente no baço e medula, onde se notam numerosos macrófagos com inclusões globulares ou seus detritos ferruginosos — hemosiderina — acumulação notável em especial no fígado, quer pela macrofagia histíocitária e das células de KÜPFER, quer ainda pelos grãos de hemosiderina dispostos sobretudo na zona peri-nuclear e canalicular das células hepáticas, conhecida como é a sua acção sôbre o metabolismo pigmentar hemoglobínico.

Há ainda macrofagia ou sobrecarga hemosiderósica, por ordem decrescente de importância, no rim, gânglios, miocárdio, músculos, sistema nervoso central (micróglia).

Degenerescências:

Estas predominam nos parênquimas nobres e em especial no fígado, rim e coração, se excluirmos as degenerescências do sistema nervoso, de tipo especial, e que descrevo a seguir. Obedecem

ao tipo banal da degenerescência gordurosa, em pequenas gotículas num protoplasma celular atingido de tumefação turva, com perca em extensão variável das afinidades tincturiais da cromatina nuclear. No fígado estas lesões parecem dominar na região periportal, com certo grau de necrose na zona central lobular. No coração vêem-se principalmente ao nível dos músculos papilares (ADDISON) e intimidade do ventriculo esquerdo. No rim afectam mais o tipo de tumefacção turva das células nobres epiteliais.

Degenerescências do mesmo tipo se encontram ainda por vezes no pâncreas, glândulas gastro-intestinais, músculos.

Neste sentido ainda se apresentam freqüêntemente lesões degenerativas do parênquima nervoso, quási sempre limitadas à substância branca medular dos cordões posteriores e laterais (parte posterior dos cordões laterais), em especial da zona dorsal e ainda cervical e lombar. São lesões de tumefacção e infiltração lipóide dos cilindreixos, bem como degenerescência da bainha de mielina, acarretando destruição das fibras nervosas. Estas lesões afectam muitas vezes uma disposição em focos disseminados, espalhando-se em volta das regiões vasculares, onde parecem iniciar-se os processos degenerativos por hialinisação das túnicas vasculares, reacção esclerosa da túnica conjuntiva e estreitamento da luz vascular. Ao alargamento progressivo das degenerescências focais sucedem-se degenerescências secundárias ascendentes e descendentes, com certa sistematisação, e lesões das células e gânglios raquidianos, ou ainda extensão das lesões à substância cinzenta.

Todas estas lesões degenerativas se acompanham de reacção nevróglica fibrosa, verdadeira esclerose cicatricial, com atrofias, mas por via de regra limitadíssima. No todo, o conjunto destas alterações dão ao corte transversal da medula a aparência cribiforme *(status spongiosus — Lückenfelder)* ocupando quási sempre os cordões postero-laterais.

De resto, em muitos casos estas lesões medulares são de intensidade muito variável, podendo ser mínimas e em alguns casos até, nulas.

Alguns autôres referem ainda focos semelhantes de degenerescência na substância branca cerebral (SCHRÖDER, WOHLWILL, HENNEBERG, WEINMANN, BERTRAND & FERRARO), afectando também uma disposição topográfica vascular, mas muito mais raras que as alterações medulares, e também muito menos descritas.

Lesões Hemorrágicas e Vasculares:

À raridade de hemorragias na sintomatologia clínica da A. P., corresponde a banalidade das hemorragias encontradas na autópsia. São contudo hemorragias punctiformes, pequeníssimas sufusões petequiais, encontradas muito vulgarmente à superfície da maioria das serosas e na intimidade dos parênquimas (fígado, rim, miocárdio, etc.).

São importantes neste sentido as hemorragias microscópicas tantas vezes descritas na substância branca medular e por todo o sistema encefálico, podendo ocasionar pequenos focos de degenerescência e reacção glial, todavia independentes, em absoluto, das lesões focais degenerativas há pouco descritas.

A acrescentar ainda as lesões hemorrágicas retinianas, cujo tipo anátomo-patológico é o mesmo.

Estas hemorragias punctiformes estão relacionadas com lesões degenerativas da parede capilar, com hialinização das células da túnica interna e conjuntiva.

São estas as únicas lesões vasculares existentes, e bem pequena na grande maioria dos casos. Todavia, em certos casos (EPPINGER, CHEVALIER, etc.) há lesões notáveis das arteríolas esplénicas, em relação possível com certos processos esplénicos podendo acompanhar a A. P. Então nota-se nítido espessamento das paredes, nomeadamente da túnica elástica, com hipertrofia e hialinização da túnica interna, deformando e estreitando a luz.

Inflamações e atrofias:

Umas e outras, as primeiras precedendo as segundas, encontram-se quási exclusivamente no domínio do tubo digestivo. São reacções inflamatórias com forte infiltração linfóide, às quais se seguem sucessivamente escleroses e atrofias das mucosas. Observam-se vulgarmente em todo o domínio do tracto gastro-entérico, predominando todavia no estômago, chegando-lhe a dar a aparência duma membrana adelgaçada. A esta gastrite atrófica se assemelha a glossite, sendo mais rara a enterite dêste tipo.

Com as remissões tôda a característica anátomo-patológica da A. P. se desvanece ou até desaparece totalmente (ZADEK, FAHR). Apenas ficam, como é de esperar, as lesões degenerativas nervosas,

e as lesões atróficas digestivas, pois tôdas as outras — reversão mègaloblástica intra ou extra-medular, siderose geral, lesões hemorrágicas, etc., podem desaparecer de tal modo que tornem absolutamente impossível a diagnose anatomo-patológica da A. P. em remissão. De resto, o número de casos de autópsia de A. P., durante a remissão com os tratamentos modernos, é rara, e na maioria dos casos estas autópsias são realizadas após morte sobrevinda por doenças intercorrentes.

Diagnóstico

Apontarei sucessivamente neste capítulo os dados para o diagnóstico positivo, seguido do diagnóstico diferencial, acabando por apresentar variedades, formas clínicas, formas em que a doença evolue sob uma ètiologia aparente, e ainda complicações da A. P.

Diagnóstico positivo

A primeira base para o diagnóstico da A. P. é conhecer a sua existência, não só como entidade clínica, mas ainda sob o critério de que a perniciosidade não constitue um sinónimo de gravidade e a anemia pode ser muito atenuada ou extrema, consoante a fase evolutiva em que fôr diagnosticada; é saber também que ela aparece mais freqùêntemente do que o suspeita o médico. Basta ter visto um caso, para que em regra o clínico, atentando nalguns sintomas especiais, não deixe escapar de seguida outros que embora raros, porventura lhe apareçam. São banalidades, à primeira vista, mas em doenças insidiosas como esta, exteriorisando-se por fenómenos aparentemente muito atenuados à observação clínica, vale mais pecar por excesso e reconhecer após exame minucioso que as suspeitas se não justificam. Não acontece o mesmo com outras afecções como a diabetes, a nefrite uremigénica, o mixedema, etc., em que as lesões são quási nulas, predominando as perturbações funcionais, em certos casos tão leves que só com a minuciosidade na colheita dos sintomas podem ser valorisadas?

A necessidade dum diagnóstico precoce da A. P. reconheceu-se antes da era hepática, pela maior facilidade em conseguir-se uma remissão terapêutica com probabilidades de maior duração, e não deixa hoje de ser igualmente uma vantagem, já que a anemia profunda a que muitos casos chegam, não é absolutamente inofensiva para o organismo.

Diagnosticar a A. P. durante a fase anémica avançada é em regra fácil, quer o clínico desde logo a suspeite, quer o exame hematológico realisado no sentido de confirmar a anemia, lhe oriente a diagnose.

Neste período, a palidês notável e amarelada dos tegumentos, com leve sub-icterícia conjuntíval e urobilinúria habitual, a grande astenia, emmagrecimento mais ou menos acentuado, febrícula leve e irregular, pequenos edemas malèolares, opilação palpebral e facial, cansaço com dispneia, taquicardia, existência de sopros suaves e instáveis nos focos da ponta, síndrome vertiginoso esboçado, anorexia intensa nomeadamente sólida, glossite com ardência lingual ou faringó-esofágica, atrofia da mucosa lingual (glossite atrófica), mau estado gengivo-dentário, digestões pesadas e flatulentas, nauseosas e por vezes com vómitos, diarreia habitual, moderada ou disenteriforme, sinais paréticos dos membros inferiores, orientados sobretudo no sentido da diminuição dos reflexos, pequenas alterações da sensibilidade profunda (parestesias), disestesias em prodomínio nas extremidades, dôres e fraqueza nos músculos dos membros, tais são por via de regra os sintomas apresentados pelo doente. Associa-se a isto a ausência de passado mórbido especial ou hemorrágico, a marcha tantas vezes insidiosa da afecção, as irregularidades freqùentes na alimentação do doente (uso moderado ou nulo, ou em condições de deficiências, de productos animais, frutas e legumes), a ausência da sintomatologia dolorosa, referências negativas como o exame abdominal, fígado, baço e gânglios pouco ou nada modificados, e ter-se-há um quadro duma anemia perniciosa com os seus elementos gerais, anémicos, digestivos e nervosos que conduzem o clínico a proceder ao exame de sangue, indicando desde logo o sentido em que deve ser orientada a pesquisa hemocitológica.

Mas a aténção deve em especial reclamar-se para um diagnóstico precoce, que tenda a evitar ao doente os precalços duma afecção progressiva, grave pelas complicações que podem surgir, intercor-

rentes (infecciosas) ou da evolução da própria doença (gastro-entéricas e sobretudo nervosas).

Então a anemia dos tegumentos e mucosas é atenuada, mal despertando a atenção clínica, e é especialmente a astenia, emmagrecimento, a freqüência notável da glossite sub-aguda, ambulatória, com ardôr localisado ou estendendo-se ás mucosas próximas, alterações gengivo-dentárias, anorexia e pequenas perturbações digestivas e nervosas, urobilinúria atenuada ou desigual, que devem despertar o interêsse do médico e traçar o caminho de investigações subsidiárias e especialisadas que confirmem a A. P.

De todos os exames que se podem realisar no sentido de confirmar ou esclarecer a existência de A. P., um é absolutamente indispensável, já que domina toda a patologia desta afecção — o exame hematológico.

Este exame fornece três síndromes hemáticos — plasmático, rubro e branco (com o hematoblástico) — qualquer deles de importância diagnóstica, nomeadamente o síndrome rubro que resume as principais características da A. P.

Síndrome plasmático — diminuição da massa sangüínea, hiperplasmia relativa, hiperbilirubinemia com reação de VAN DEN BERGH retardada (hemólise exagerada), hipolipemia sobretudo hipocolesterolémica, hipoprotèinemia.

Síndrome rubro — Hipoglobulia com hipohemoglobinemia relativa menor (hipercromia) mais ou menos acentuadas, mègaloblastose com mègalocitose hipercrómica e macrocitose (diâmetro globular médio elevado — > 8 micras — curva eritrométrica com dextro-desvio) acompanhada de alterações citológicas rubras banais (anisocitose, poiquilocitose, policromasia, normoblastose, corpos de CABOT e de HOWELL-JOLLY, etc.), reticulocitose geralmente normal ou levemente modificada.

Síndrome branco — Leucopenia com neutropenia e monocitopenia relativas e absolutas, linfocitose relativa, plèocariocitose ou macropolicitose, imagens nucleares neutrófila e eosinófila de desvio direito, hipoazurofilia mono-linfocitária, plaquetopenia.

Mas àlém do exame de sangue impõem-se, na maioria dos casos, exames pelo menos sumários do suco gástrico, fezes e urina.

O suco gástrico fornece muito freqüêntemente anacloridria com grau maior ou menor de hipopepsia, exagero de microbismo. Notar que a anacloridria não é sintoma constante, e se é habitual

na forma clássica de A. P., não aparece muitas vezes na A. P. de causa aparentemente conhecida.

O suco duodenal dá indicações sobre o exagero da hemólise pelo excesso de bilirubina, por vezes a hipodigestibilidade.

As fezes, habitualmente diarreicas, fluidas ou pastosas, denunciam excesso de pigmentos de origem biliar, flora microbiana exaltada, prova de fermentações positiva, indigestibilidade muito freqüênte para as gorduras, menores ou quási nulas para hidratos de carbono e albuminóides.

As urinas quási sempre um tanto oligúricas, dão constantemente urobilinúria e excesso de compostos aromáticos (indigúria, roseinúria e meladoidúria em percentagens variáveis, mas por via de regra notáveis e precoces). Nalguns casos pequenos vestígios de albumina ou glicose, em casos graves podendo acompanhar-se de diazotúria e cetonúria. Sob o ponto de vista quatitativo, àlém da urobilinúria elevada, uricúria, hipersulfoconjugação e sulfatúria neutra relativas, hipoazotúria e hipofosfatúria.

Diagnóstico diferencial

Durante a fase inicial da A. P., período em que a anemia é ainda moderada, e o nome de perniciosa parece quási um paradoxo (não no sentido de EHRLICH), os sintomas presentes ou passam despercebidos ao doente, ou por via de regra desviam o clínico num sentido muito diferente, conforme o predomínio dos quatro síndromes que compõem a afecção (digestivo, nervoso, circulatório, anémico), e só mais tarde permitem em face da progressão do principal sintoma — a anemia — relacionar com ela tôda a sintomatologia anterior, e sobretudo realisar as provas laboratoriais necessárias para uma diagnose correcta.

A anorexia com perturbações gástricas e irregularidades intestinais, quadrando-se com qualquer síndrome dispéptico banal, como tal é considerado e tratado muitas vezes.

A dispneia, astenia, tonturas, pequeno estado vertiginoso, disestesias e criestesias, desviam a atenção para o aparelho circulatório, ora lembrando uma afecção cardíaca, em que a presença dum esboçado sopro sistólico pode fundamentar ainda mais esta

hipótese, ora recordando a esclerose artério-renal com os seus pequenos e clássicos sinais de brightismo.

Outras vezes a associação de sintomas digestivos com fenómenos psíquicos de depressão e excitação, lembram os síndromes neurasteniformes tão banais na clínica, e assim são encarados freqùentemente.

Por último, quando a sintomatologia nervosa medular é inicialmente a primordial, conduz a pensar em afecção vaga do nevraxe ou então numa lesão sistematisada em início, tal como o tabes ou a esclerose em placas.

É evidente que só um pouco de tacto clínico, a reunião dos vários sintomas, a existência e importância da glossite, a anemia progresiva, a ineficácia terapêutica, convergem sucessivamente a atenção para a hemopoiese, e o exame hematológico exclue as dúvidas, fornecendo dados exactos e importantíssimos, indispensáveis, perante uma suspeita de A. P.

Durante a fase avançada da anemia, nem sempre é clínicamente fácil traçar com decisão a diagnose. Quási todas as anemias graves se semelham no seu aspecto sintomático geral e a confusão é possível com todas elas. Na grande maioria dos casos só um axame hematológico minucioso, atendendo nomeadamente ás alterações da série rubra, pode definir com precisão o diagnóstico.

A anemia hipocrómica microcítica (Witts) ou cloranemia aquílica de Kaznelson, ou ainda clorose crónica ou tardia de Hayem e Naegeli, é dos síndromes anémicos que mais se podem prestar a confusões clínicas. Astenia, emmagrecimento irregular, palidês acentuada branca, anorexia intensa sólida e cárnea, irregularidades intestinais, tais são os sintomas habituais, a que não falta, para que a semelhança clínica com a A. P. se torne quási completa, a glossite com os mesmos carateres, a aquilia freqùênte, a associação com lesões nervosas do tipo do sindrome de Lichtheim. A unica diferença clínica que se pode estabelecer é a da ausência de síndrome hemolítico, as urinas não sendo nunca acompanhadas de urobilinúria, a palidês branca sem vestígios de côr ictérica tegumentar ou sub-conjuntival; àlém disso o seu freqùênte e quási exclusivo aparecimento em mulheres de meia edade, entre os 30-50 anos especialmente, se bem que alguns autôres a refiram no homem (Burger & Witts, Hartfall & Witts, Dameshek), bem como a sua

evolução lenta (embora também assinalada por remissões e recaídas como na A. P.) e benigna por via de regra, são igualmente caracteres distinctivos. Hematológicamente a distinção é facílima — a forte hipocromia (hemoglobina muito baixa relativamente ao número de glóbulos) e a microcitose (desvio esquerdo da fórmula do diâmetro globular, diâmetro globular médio ou volume globular inferiores ao normal) estabelecem com decisão a diferença. É de notar que na evolução desta anemia, alguns casos se podem transformar porteriormente em A. P. com todas as suas características, e é um facto inegável, embora o número de casos seja limitado (FABER, GRAM, SCHULTEN, SABRAZÈS, etc.). Mas então a transfiguração é completa sôb o ponto de vista hematológico, e ainda terapêutico, visto que se antes cedia maravilhosamente a doses elevadíssimas de ferro, ineficaz às preparações opoterápicas hèpato-gástricas, a quando da tranformação em A. P. dá-se precisamente o contrário. São afecções perfeitamente opostas, embora a hipocrómica microcítica (ferripriva) possa evoluir aos poucos e em raros casos para a hipercrómica macrocítica (o inverso nunca se dá), por uma acentuação nas perturbações funcionais que discutirei na étio-patogénese da A. P.

Do mesmo modo que esta anemia grave, também outras, como anemias cancerosas, anemias nefríticas (em especial azotémicas — AUBERTIN & JACOEL, BECKER) anemias tóxicas (saturnismuo, arseno-benzólicas, etc.), afectam semelhanças clínicas com a A. P. Faltam porém a glossite, aquilia, síndrome hemolítico, etc.; além disso as constatações clínicas do exame ou amamnese (albuminúria, hipertensão e azotemia para as nefréticas; tratamento arsfenamínico prévio; intoxicação saturnina, cólicas do chumbo, polinevrites saturninas, etc.) estabelecem a diagnose. Hematològicamente embora possa haver em certos casos hipercromia (é mais vulgar a hipocromia), e aparecer alguns macroblastos, nunca há mègalocitose verdadeira com desvio direito da curva do diâmetro globular, faltando igualmente a hiperbilirubinemia.

A anemia aplástica e síndromes semelhantes, sintomáticos, são fàcilmente afastados quer pela existência de discrasias hemogénicas habituais, raras na A. P., evolução rápida, progressiva e muitas vezes mortal, ineficácia da terapêutica hepática, hemograma normo-eritroblástico em estado de falência, com leucopenia e pla-

quetopenia muito acentuadas, mas sem as anormalidades encontradas na A. P.

Quando a A. P. é acompanhada de reacção febril, irregular ou contínua, pode muitas vezes confundir-se com anemias graves que acompanham certas doenças infecciosas, como a endocardite lenta, febre tifóide, septicemias lentas, sezonismo, etc., tornando o diagnóstico clínico muito delicado. Todavia os elementos laboratoriais especiais para cada uma delas (hemocultura, prova de aglutinação, presença de hematozoários) decide por um lado o diagnóstico positivo da infecção e, por outro, o exame hematológico nunca denuncia o hemograma pernicioso (salvo coincidência das duas afecções, como sezonismo e A. P.), fornecendo pelo contrário dados duma eritropoiese normocítica (embora por vezes com macroblastos), com leucocitose umas vezes, outras leucopenia com desvio degenerativo de SCHILLING, e geralmente plaquetose.

É delicada a diagnose diferencial entre A. P. e icterícia hemolítica do tipo WILSON-CHAUFFARD-MINKOWSKI, e só muitas vezes a constatação da diminuição da resistência osmótica dos eritrocitos, aliada à percentagem elevada de glóbulos grânulo-filamentosos consegue esclarecer o diagnóstico, não contando com os elementos do hemograma que são igualmente distintivos visto que não se apresentam as principais características de perniciosidade (megalocitose, hipercromia, desvio dextrogiro da imagem neutrófila, etc.). Com efeito, clìnicamente, um baço pouco aumentado, a sub-icterícia franca com urobilinúria, as crises a que é sujeito o síndrome, confundem-se muito com a A. P., embora as indagações familiares e o facto das crises ictéricas se produzirem desta tenra idade, falem com quási segurança a favor da icterícia hemolítica. A discussão sôbre o diagnóstico da A. P. com a icterícia hemolítica adquirida, nomeadamente do tipo BIGNAMI-STRÜMPEL, considerada por muitos autôres (GREPPI, FIESSINGER & CASTERAN, VILLA, ALLAN, ADLER, etc.) como podendo constituir uma variedade anátomo-patológica da A. P., será abordada nas formas clínicas.

Se na maioria dos casos de processos leucémicos o diagnóstico é facilitado pela observação dum baço ou gânglios volumosos, síndrome hemorrágico, evolução febril e às vezes rápida, outro tanto não acontece com certos síndromes aleucémicos em que a hipertrofia dos orgãos hemopoiéticos pode ser limitada, as discrasias hemogénicas quási nulas (eritremias, mieloses e linfadenoses

aleucémicas, etc.). Nêste caso até o próprio exame de sangue pode revelar megaloblastose típica com mègalocitos hipercrómicos, atendendo a que A. P. e leucemias se aproximam pela revivescência de células pertencendo ao mesmo sistema, umas orientadas anormalmente no sentido eritropoiético outra no leucopoiético, mas em regra êstes elementos rubros embrionàrios são raros (a curva do diâmetro globular não deixa por êste facto de ser normal) e àlém disso há leucocitose e presença de numerosas células brancas embrionárias que não existem na A. P. senão em número limitadíssimo e irregular, quási exclusivamente células próximas do amadurecimenfo completo.

Nas crianças também a anemia de VON JACKSCH-HAYEM pode levar a confusões diagnósticas, embora o volume do baço e a hematologia consigam definir a diagnose. Certo é que aparece no sangue grande número de macroblastos e até alguns mègaloblastos, todavia a mègalocitose nunca se manifesta em tal predomínio que condicione uma elevação do diâmetro globular médio, e por outro lado há leucocitose elevada com mielemia acentuada.

Se a diagnose diferencial da A. P. com as várias formas mórbidas apontadas é por via de regra fácil, desde que se proceda ao exame hematológico minucioso que define com precisão o diagnóstico, na grande maioria dos casos, muito dificil é contudo estabelecer uma destrinça quando a A. P. é complicada por algnmas afecções; só a evolução, o exame cuidado e meticuloso, um certo número de provas, conseguem derimir a questão. O mesmo acontece com muitas afecções no decorrer das quais pode aparecer a A. P., como na sprue, esteatorreia de GEE-HERTER, sezonismo, sífilis, estenoses intestinais, etc., em que o diagnóstico hematológico, se bem que orientando a diagnose no sentido de A. P. não consegue definir as várias situações em que ela se apresenta, e só a clínica com um estudo por vezes muito laborioso consegue estabelecer.

Mas nestes casos já não se trata de distinguir a A. P. duma afecção que nenhuma relação tem com ela, mas de estabelecer alguns dados que definam essas formas clínicas e associações variadas; é o que tratarei no capítulo que vai seguir-se.

Formas clínicas e complicações

Nêste capítulo versarei sucessivamente as variedades sob que se pode apresentar a A. P. típica, verdadeiras formas clínicas, acrescentando seguidamente as A. P. de causas aparentemente conhecidas, terminando por fim pelas complicações mais freqüêntes que se encontram na A. P.

Variedades

As variedades de A. P. podem ser encaradas segundo a sua sintomatologia clínica e hemática, com predomínio de qualquer dos síndromes que habitualmente a compõem, ou consoante a sua marcha evolutiva.

Sob o ponto de vista clínico-evolutivo a A. P. é habitualmente uma doença de evolução lenta e mais ou menos progressiva, entrecortada de pequenas pausas ou leves remissões, associando indistinctamente um quadro digestivo, nervoso, circulatório e anémico. As divergências em face dêste tipo mais freqüênte, são de vária ordem. Pode-se distinguir uma forma digestiva, pelo exagêro evidente desta sintomatologia, e até subdividi-la em forma gástrica — acentuação da anorexia, inaptência gástrica, vómitos, gastrálgias, flatulência nauseosa intensa (história da doença da obs. 6), podendo por vezes conduzir à suspeita de neoplasia (forma pseudo-cancerosa — CHEVALIER) — e uma forma entérica em que se destaca o síndrome disenteriforme acentuado, com meteorismo e gargolejos abdominais, por vezes dôres ao nível dos cólones (história da doença das obs. 5, 11, 16, 26). Aparecem por vezes A. P. com exacerbação tal da sintomatologia nervosa (síndromes neuro-anémicos, psico-anémicos) que bem cabida é a descrição duma forma nervosa, nomeadamente quando esta parece iniciar e compôr quási todo o quadro clínico, a anemia e fenómenos digestivos sendo notados só muito tarde (RUSSELL, BATTEN & COLLIER, THOMAS & FOIX, MATHIEU, NONNE), e então subdividi-los em formas psíquicas nos casos em que as perturbações iniciais são de ordem mental (obs. 9), neurasteniforme, e forma medular (degenerescência combinada sub-aguda da medula ou mielose funicular, iniciando a doença com as suas alterações da sensibilidade, motricidade e atáxia, tal como no caso de THOMAS & FOIX).

Àlém destas formas mais freqüêntes e excluindo a variedade fébril em relação com complicações infecciosas que acompanham a evolução da A. P., nomeadamente infecções digestivas (obs. 6) ou outras, há formas hemorrágicas muito raras, formas de remissões, formas ictéricas. Segundo a sua evolução se podem dividir em formas lentas e rápidas, estas últimas podendo evoluir por desglobulisação intensa, fébril e hemolítica, com icterícia nítida (SARAGEA, CHAUFFARD) quási aproximando-as das anemias hemolíticas agudas tipo LEDERER ou BRILL, ou então por sintomas de aplasia medular com hemólise muito atenuada mas fenómenos hemorrágicos mais ou menos intensos (WINTERFELD, SANDOZ, NAEGELI, WUNDERLICH).

Quanto a variedades segundo os dados fornecidos pelo exame hematológico, à forma ortoplástica, mais habitual, com o síndrome hemático completo em tôda a sua complexidade, revelando uma hemopoiese que parece só necessitar de um estímulo para se produzir a remissão, opõem-se as formas hipoplásticas e até quási aplásticas, denunciando por via de regra uma remissão mais difícil quando não uma prognose reservada. Então, em vez da mègalocitose hipercrómica notável com maior ou menor número de formas nucleadas, aparece uma mègalocitose moderada com ausência de eritroblastos, de deformações globulares; a leucopenia acentua-se com linfocitose por vezes notável, a imagem nuclear neutrófila afecta francamente o tipo do desvio arregenerativo de SCHILLING, os eosinófilos desaparecem, a plaquetopenia é acentuada (obs. 8 à data da 1.ª recaída, obs. 21).

A. P. de causas aparentemente conhecidas

Desde as primeiras investigações sôbre a A. P. se reconheceu (BIERMER, LEBERT, GUSSEROW, MÜLLER, EICHHORST, OSLER, VALSUANI, etc.) que a A. P. podia evoluir no decorrer duma gravidês ou aparecer com evidência no fim da gestação ou após o parto, depressa se reconhecendo que a interrupção acidental da gestação provocava muitas vezes a remissão rápida da anemia, com todos os fenómenos de regeneração sangùínea rápida que desde VON NOORDEN ficou conhecida como crise sangùínea *(Beutkrise)*, remissão freqüêntemente total, representando bem uma cura desde que em

alguns casos nunca mais a anemia recidivava, salvo com posteriores gestações. Ficou pois assente que em certos casos, e por mecanismos que escapavam à observação clínica, a gravidês representava uma causalidade evidente na A. P. Bem depressa se lhe juntou outra causa não menos flagrante, com a descoberta por ALBRECHT logo confirmada por REYHER, RUNEBERG, LICHTHEIM da constatação de A. P. em indivíduos portadores de *diphyllobothrium latum,* curando muitas vezes e do mesmo modo com a simples expulsão do parasita. A estas causas se juntaram sucessivamente outras, com o decorrer dos anos (sífilis, ankylostomum duodenale, estenoses intestinais, sprue tropical ou nostras, etc.), provocando, como é natural, a ideia de que a A. P. é um simples síndrome, com características hemáticas muito embora especiais, mas resultante duma polietiologia manifesta.

Todavia um certo número de factos veio mostrar que estas causas podem não ser senão determinantes ocasionais, e a tendência actual cada vez mais pronunciada e dominante é de que tais causas não fazem mais do que despertar ou provocar acidentalmente a série de perturbações funcionais que constituem a base étio-patogénica primordial da A. P. Tais factos descrevê-los-hei à medida que referir sumáriamente cada uma destas A. P. que muitos autôres denominam sintomáticas para opôr à criptogenética clássica.

Atendendo pois à tendência moderna, ouso incluir estas A. P. de etiologia aparentemente conhecida nêste capítulo, descrevendo-as como simples formas clínicas da afecção, tal como as considero.

A. P. na botriocefalose

O botriocéfalo, ténia larga *(diphyllobothrium latum, fish tapeworm*) cujo ciclo vital foi bem estudado por JANNICKI & ROSEN, e confirmado por ESSEX, HOBMAYER, MAGATH, NICHOLSON, tem um primeiro estado larvar, a partir de ovos expelidos nas fezes de parasitados, que se desenvolve no organismo de certos moluscos (procercóide), seguido dum segundo estado larvar desenvolvido apenas no organismo de certos peixes (plerocercóide). O homem e animais domésticos ou selvagens são infestados exclusivamente pela ingestão de tais peixes, em estado de cru ou insuficientemente cosinhados, e só então do estado larvar nasce a ténia adulta definitiva.

Os peixes infestados vivem quási exclusivamente nos lagos, predominando na Suíssa, Finlândia, Alemanha Oriental, Japão e ultimamente região dos grandes lagos dos Estados-Unidos e Canadá, onde a infestação progressiva se tem estabelecido pela emigração nomeadamente de suécos e finlandezes para essas regiões, segundo estudos epidemiológicos bem estabelecidos por autôres americanos (NICKERSON, BECKER, RILEY, WARTHIN, CALVIN, LYON, WALLACE & GRANT, NICHOLSON, VERGEER, BARRON, etc.).

Desde os últimos decénios do século XIX que HOFFMANN notou o aparecimento de anemias graves em regiões infestadas de botriocéfalo, mas foi ALBRECHT quem relacionou o botriocéfalo com A. P., seguido quási logo por BOTKIN, REYHER, RUNEBERG, e sobretudo mais tarde com os trabalhos de SCHAUMANN & TALLQUIST, SCHAPIRO.

A A. P. botriocefálica tem precisamente as mesmas características que a forma clássica ou criptogenética, tanto sintomáticas como evolutivas, clínicas como hematológicas; numa grande maioria dos casos nada a distingue, a não ser a presença do botriocéfalo garantida por ovos ou proglotídeos nas fezes, a eosinofilia sangùínea e em muitos casos a cura de anemia após a expulsão do parasita. De resto, aparece a glossite, aquilia, e até sintomas de degenerescência combinada sub-aguda da medula (SCHAUMANN, CRAMER, ISAACS); um dos casos de LICHTEIM ao descrever as lesões pseudo-tabéticas acompanhadas de A. era precisamente de A. P. botriocefálica, o mesmo acontecendo no caso de MINNICH. Sómente a aquilia tem manifestamente menor freqùência que na A. P. clássica, SCHAUMANN atribuindo-lhe uma freqùência de 50 % dos casos. Hematològicamente, àlém da eosinofilia própria da helmintíase botriocefálica que pode desaparecer em casos graves, aprecia-se a mesma anemia hipercrómica mègalocitária, com leucopenia, e a anátomo-patologia refere todas as lesões achadas na A. P. (WALLGREN, DREYFFUS & ASKANAZY).

Portanto, só o aparecimento da anemia em casos infestados pelo parasita e a sua remissão após acção vermífuga pode servir de critério para separar a A. P. botriocefálica da clássica, em todos os outros pormenores a identidade sendo quási absoluta.

Todavia, a relação causal directa, insofismável, é muito problemática, senão duvidosa. Em primeiro lugar há uma disparidade enorme entre os casos de A. P. botriocefálica e o número formi-

dável de portadores de botriocéfalo que a não apresentam, sem que a antiguidade da infecção ou quantidade de parasitas possa relacionar-se com êste facto; para isto chamou a atenção SCHAUMANN e depois ROSENOW, mas foi sobretudo EHRSTRÖM quem após investigações demográficas traçou na Finlândia uma freqüência de 1 A. P. botriocefálica para 5.000 a 10.000 casos humanos infestados. Àlém disso, e a-pezar-das opiniões de BECKER e de RAGOSA, contrariadas por NAEGELI, a botriocefalose se em muitos casos se acompanha de anemia, esta é moderada e hipocrómica, e só nalguns casos se manifesta a A. P. ou então anemia de caracter pseudo-aplástico nítido (SCHAUMANN, WARTHIN). Importante é também a constatação da ocorrência familiar da A. P. botriocefálica (SCHAUMANN, ROSENOW), sobretudo como refere CRAMER em 3 irmãs, das quais 2 morreram a-pezar-da expulsão do parasita, e o facto de SCHAUMANN ter achado, numa mesma família, ao lado de A. P. botriocefálicas, outras de A. P. clássica não botriocefálica, ou noutros membros uma anemia moderada e vaga com aquilia gástrica, estabelecendo assim mais um traço de união com a A. P. criptogenética em que os casos familiares se apresentam com relativa freqüência (8 % para SCHAUMANN, NAEGELI, MEULENGRACHT). Ainda nem todos os casos curam após a acção vermífuga e desaparição dos ovos ou segmentos nas fezes; alguns casos só se acompanham de remissão lenta e tardia, noutros a anemia progride indiferente até à morte, noutros ainda após uma remissão mais ou menos acentuada e longa, recaiem e morrem sem que esta recidiva se possa atribuir a reinfestação (SCHAUMANN, BARRON).

Mas excedendo em valor tôdas estas considerações e atacando directamente o problema causal está o facto de que a opoterapia hepato-gástrica actual, consegue sempre provocar a remissão completa da A. P. sem prévia expulsão do botriocéfalo (ISAACS, STURGIS & SMITH, SALTZMAN, BECKER, etc.), o que não se daria se o botriocéfalo fôsse o único e indispensável agente causal, ou se a acção hemolítica no sentido de TALLQUIST & FAUST, SCHAUMANN & TALLQUIST, KORSCHUN & MORGENROTH, fôsse uma razão sempre existente. É certo que a remissão terapêutica sem expulsão prévia do parasita é em regra mais lenta do que a remissão após expulsão, mas isto é natural desde que se sabe com segurança que tôdas as complicações infecciosas ou outras, diminuem sempre, num grau maior ou

menor o efeito curativo da hepatoterapia ou gastroterapia (MINOT & MURPHY, DAVIDSON, WILKINSON, MEULENGRACHT).

Note-se de resto, que a A. P. se pode desenvolver também no decorrer doutras helmintíases, embora em casos extremamente raros e que merecem estudos confirmativos. NAEGELI com BECKER & SCHREIBER notaram dois casos de A. P. devida a infestação com a ténia porcina ou saginata, e casos semelhantes são descritos por SAVOLIN, DERWIS, ROSSI, NONNE-EISENLOHR, etc. Igualmente se tem apontado como possivel relação etiologica com a A. P., a tricocefalose (THEODORO, BECKER, etc.), distomatose (GLUZINSKI) e ascaridiose (RONDINESCO & LENT, GOMES, etc.).

Quanto à anemia acompanhando a infestação pelo ankylostomum duodenale e suas variedades, (necator) encontrada pela vez primeira por PERRONCITO, BOZZOLO & TOMA, nos trabalhadores do túnel de Saint-Gothard, e depois sobretudo nos mineiros, pelo que se donomina muitas vezes como anemia dos mineiros, bastante freqüênte nos indivíduos infestados, mas não em todos, e que durante muitos anos foi considerada como A. P. por grande número de investigadôres (PERRONCITO, GRAWITZ, ZINN & JACOBY, AUSTREGESILO, Dr. BRAZ DE SÁ, Prof. AZEVÊDO MAIA), é na realidade e pelo menos na quási totalidade dos casos uma anemia hipocrómica normo-eritroblástica, semelhando o tipo da anemia hemorrágica crónica de que ela tem sido considerada um exemplo, (NAEGELI, BOYCOTT, SABRAZÉS) embora em raríssimos casos possa talvez encontrar-se um hemograma hipercrómico (ASHFORD em Porto-Rico) e de aspecto perniciosiforme, com desvio direito da imagem neutrófila (SCHILLING), reversão mègaloblástica e mègalocitose hipercrómica, mais na medula óssea (autópsia) do que no sangue (tipo hipoplástico) como no caso fatal de COTTI.

A. P. na gravidês

Na obs. 15 apresento um caso de A. P. gravídica, evoluindo durante a gravidês, sobretudo a partir do 3.º mês de gestação com fenómenos entero-gástricos de gravidade (não houve exame hematológico antes do parto). Sobreveio o parto de termo, muito feliz e sem hemorragias ao qual se seguiu estado febril elevado com acentuação da gravidade do estado geral, digestivo e anémico, condicionando a morte quási 2 mêses depois do parto. O exame

hematológico revelou inteiramente todas as características hemáticas da A. P. clássica. Tratava-se pois de uma A. P. gravídica, evoluindo durante os dois últimos trimestres sem despertar a atenção para as alterações hemopoiéticas, com um parto normal e exacerbação da anemia no período post-partum por complicação infecciosa e febril, de possível origem digestiva, já que não haviam alterações genitais que a explicassem, e existiam profundas perturbações gastro-entéricas.

A A. P. na gravidês é contemporânea dos primeiros estudos da doença, tendo sido descrita por LEBERT em 1853-54 sôb a designação de A. essencial puerperal a que se seguiu mais tarde a confirmação por BIERMER, GUSSEROW, MÜLLER, OSLER, VALSUANI, EICHHORST, HAYEM e depois disso por numerosos autôres. É afecção rara na Europa, aparecendo com um pouco mais de freqüência na América do Norte (EVANS, ROWLAND, STRAUSS), habitualmente dominando nas mesmas regiões onde é habitual reconhecer-se a A. P. clássica. É contudo muito freqüênte na India onde pode aparecer na percentagem de 5-8 °/₀₀ (MUDALIAR & RAO, BALFOUR, WILLS & BILLIMORIA, MEHTA, TALPADE).

Alguns autôres (ADLER, AUBERTIN, ALBECK, ESCH, CONNER, SMITH & KINSLOW) entendem que a A. P. gravídica pode considerar-se uma entidade clínica, afastada da A. P. clássica por algumas particularidades clínicas, entre as quais a albuminúria com edemas apreciáveis, estado febril por vezes acentuado, ás vezes leucocitose com moderada neutrofilia e mielemia mais ou menos pronunciada (particularidades que de facto podem atribuir-se ao parto e complicações leves numa doente em estado depauperado), mas essencialmente porque em muitos casos se estabelece a cura desde que intervenha precocemente o parto, espontâneo ou provocado.

Outros autôres (NAEGELI, FILO, MICHELI, FERRATA) e sobretudo quási todos os autôres actuais são pelo contrário partidários da identidade com a A. P., reconhecendo-lhe o mesmo mecanismo, sob uma etiologia diferente, tal como na A. P. botriocefálica. Na A. P. gravídica aparecem de facto as mesmas características sintomáticas (a glossite, FREY), embora com uma freqüência relativamente pequena da aquilia (quási sempre hipoaquilia ou hipocloridria), e identidade no hemograma, e como confirmação à autopsia, reversão mègaloblástica. O início da anemia estabelece-se quási sempre desde o fim do 1.º trimestre, mas freqüêntemente só é descoberta nos últimos

meses de gestação quando os sintomas se tornam alarmantes e a anemia reclama bem a atenção; algumas vezes só depois do parto é que se descobre, tal como aconteceu no caso 15.

Antes da era hepatoterápica, o critério prognóstico era grave numa grande maioria dos casos, a mortalidade sendo elevada nos casos em que a gravidês seguia o seu curso (90 % para AUBERTIN). Por isso, era das melhores indicações a interrupção terapêutica da gestação, aconselhada por numerosos autôres (EYDING, ESCH, BOLAFFIO, AUBERTIN, CLIVIO & VARALDO).

Se a cura da A. P. gravídica após parto espontâneo ou provocado era critério aceite sob o ponto de vista causal, delimitando a A. P. gravídica a uma entidade especial, a verdade é que só em alguns casos assim sucedia; então a remissão estabelecia-se dias depois da expulsão do feto, com todos os elementos da crise sangùínea. Muitos casos porém só faziam remissão espontânea ou terapêutica tardia, muitos ainda morriam numa progressão contínua ou depois duma remissão atenuada. Àlém disso, se alguns casos se mantinham em remissão, com desaparição de tôda a sintomatologia clínica e hemática por muitos anos (SANDOZ, TÜRK, ESCH, 18 anos num caso de NAEGELI), outros faziam uma recidiva na ocasião de ulterior gestação.

Se êstes factos já denunciam que de per si a gravidês não parece único agente causal, à circunstância de em raros casos se ter constatado antes da gravidês uma A. P. esboçada que seguiu uma evolução igualmente grave durante o periodo de gestação (SCHULTZ, VLADOS & BONDARENKO), se junta a intervenção da hepatoterapia com uma modificação completa quer na mortalidade como ainda na maneira de encarar o problema. O número de casos em que o benefício da opoterapia moderna conseguiu realizar remissão mais ou menos completa antes do parto é enorme hoje em dia (DESCHAMPS & FROYEZ, LEVY-SOLAL & TZANCK, AALKJOER, BENSIS & GOUTTAS, BROUET, AUDEBERT & FABRE, PETERSON, FIELD & MORGAN, EVANS, ROWLAND, ZERFAS & GREENE, EYDING, GÄNNSLEN, SCHUMANN, LUCY WILLS).

Portanto, e em face dêstes resultados a opinião moderna segue na orientação de considerar esta A. P., como a botriocefálica, não como entidades clínicas, mas dependentes da mesma causa que provoca a A. P., embora despertadas ou apenas ocasionalmente reveladas durante a evolução de gravidês e botriocefalose.

A. P. agástrica:

Sob êste nome designou MORAWITZ as formas de A. P. aparecidas alguns anos depois de uma gastréctomia total ou sub-total, se bem que já fôsse conhecida desde as publicações de MOYNIHAN (parece ter sido o primeiro caso, em 1911), HARTMAN, DENIG MAGOT, BELL, e confirmadas pelo aparecimento de outros casos publicados por UNGLEY, ELLIS, HOCHREIN, ROWLANDS & SIMPSON, SCHEIDEL, WILKINSON, BORGBJAERG & LOTTRUP, BREITENBACH, DELORE, DREYFUS, BENECKE, HANGARTER, POOLE & FOSTER.

Já muitos autôres (MOYNIHAN, MORLEY, GORDON-TAYLOR, BERG, etc.) referem que após a gastréctomia aparece, com o decorrer do tempo, uma A. mais ou menos grave, mas de caracter hipocrómico, cedendo ao ferro. Contudo, se esta A. é muito mais freqüênte e quási de regra naquêles doentes a quem se extrai o estômago na sua totalidade ou quási (qualquer que seja a razão operatória), é certo também que nos casos apontados acima se desenvolveu uma forma de A. P., por vezes com glossite e síndrome de LICHTHEIM (POOLE & FOSTER, DENNIG, ELLIS), anemia que cede à hepatoterapia como a A. P. clássica. Esta anemia só se desenvolve pelo menos 2,5 anos depois da intervenção cirúrgica (POOLE & FOSTER) e em alguns casos só muito mais tarde (8 anos para os casos de DENNIG e HOCHREIN). Talvez por êste facto o número de casos seja limitado, pois a sobrevivência no caso de gastrectomia total ou sub-total, quási sempre realisada por cancerose gástrica, é pequena, não tanto pelo efeito operatório, como pelas recidivas de que se pode acompanhar.

É de notar que além da A. P. agástrica se pode originar A. P. a partir doutras operações mais vulgares de estômago, como no caso de ROWLANDS & SIMPSON após uma gastro-jejunostomia e outros idênticos de GLANVIEL & HURST, CONYBEARE, WILCOX, HOUSTEN, todos acompanhados de aquilia consecutiva à operação, excepto num caso de DAVIDSON em que o estômago revelava ainda acidês.

A. P. nas estenoses intestinais

Desde FABER (1893) que se tornou conhecido o facto de que certas condições de obstrucção crónica intestinal, provocadas por estenoses ou pseudo-estenoses, eram susceptíveis de se acompanhar de A. graves, umas do tipo normoeritropoiético e hipocró-

mico, mais freqüêntes, mas outras de tipo pernicioso franco, com as características clássicas da A. P. Depois disto numerosas foram as contribuições a êste facto, com o aparecimento dos casos de KRETZ, MEULENGRACHT, SEYDERHELM, ZADEK, CHAPMAN & DUFF, DUBOIS, HADEN, etc. WEISSWANGE reuniu em 1931 — 26 casos da literatura, WILKINSON em 1933 — 32 casos.

É de notar que esta A. P. pode aparecer no decorrer de obstrucção crónica motivada por afecções intestinais as mais variadas (tuberculose, cancro, aderências) ou então como conseqüência de intervenções entero-anastomóticas (LITTLE, ZERFAS & TRUSLER) em pontos diferentes do tacto intestinal (jejuno, ileon, cólones).

Entre as observações por mim arquivadas, o caso 25 apresentava à data do 1.º exame um síndrome de obstrucção intestinal e radiològicamente se demonstrou (Estampas II, III e IV) a presença duma sub-estenose sigmóideia, cuja natureza ficou por estabelecer, fazendo pensar numa lesão orgânica por processo de sigmóidite localisada e consecutivo estreitamento das paredes nessa zona. Havia nêste doente, cujo estado melhorou muito pela hepatoterapia, glossite e moderado síndrome psico-medular, além de A. P.; todavia não me pareceu que nêste caso a A. P. fôsse exclusivamente ligada à sub-estenose sigmóideia, mas em possível união com um síndrome de desiquilibrio nutritivo e digestivo que lembrava o tipo da sprue nostras.

A. P. nos cancros gástricos

Desde há muito se sabe que as afecções cancerosas, e entre elas nomeadamente a neoplasia gástrica, se acompanham muitas vezes de anemia grave. Mas na maioria dos casos trata-se duma anemia hipocrómica e normocítica, ou quando muito com alguns macroblastos e macrocitos hipocrómicos. Muito mais raros são os casos que se acompanham de A. P. característica, decorrendo então sôb múltiplos aspectos. Ora o cancro é diagnosticado antes que apareça o hemograma pernicioso (2 casos de BRANDES confirmados posteriomente pela autópsia); ora o cancro e A. P. são diagnosticados simultâneamente (1 caso de WILKINSON) sem que se conseguisse saber cronológicamente a ordem dos factos; ora, e é o mais freqüênte, a A. P. é a primeira diagnosticada e o cancro aparece só na autópsia (1 caso de BLOCH, 2 de BRANDES, 3 de STRANDELL, e casos de MORAWITZ, LAZARUS, WILKINSON, WEIL & BERNARD), ou é

diagnosticado durante a vida (3 casos apenas na literatura — STRANDELL, PLUMMER, WILKINSON — casos que melhoraram prèviamente com a hepatoterapia e só depois apareceu o cancro, ocasionando a morte do doente). Casos há em que a A. P. diagnosticada prèviamente, se acompanha a certa altura de cancro, diagnosticado em vida e confirmado posteriormente à autópsia, em que o hemograma de pernicioso que era se modifica para normoblástico ou hipocrómico desde o aparecimento do cancro, parecendo nestes casos tratar-se de uma simples complicação (SONNENFELD, WEINBERG, ZADEK).

Evidentemente que há muitos casos da literatura em que se descreve a A. P. associada a cancro, mas as investigações num e noutro sentido não são suficientes para que se possam sequer discutir, nomeadamente porque os hemogramas são insuficientes, e é corrente vêr exames hematologícos referindo normoblastos, anisocitos e poiquilocitos, e contudo apresentados como A. P.

Por outro lado é de notar que há casos em que parece diagnosticar-se um cancro de estômago evoluindo com A. P., notando-se ora uma tumefacção gástrica ora imagens radiológicas características, e à intervenção cirúrgica (NAEGELI, HARING, etc.) ou na evolução para cura (caso de BASTECKY & VARADI, caso de WEIL & BENZAQUÉN) mostram não se tratar de qualquer neoplásia. De resto já fiz referência a este facto na pág. 92.

Num caso arquivado por mim (obs. 13) ao diagnóstico de A. P. complicada por azotemia hipertensiva, seguiu-se quási um ano depois a constatação duma tumefacção epigástrica que foi considerada pelo Prof. THIAGO D'ALMEIDA como um cancro de estômago. A A. P. agravou-se sempre desde o 1.º exame, e conservou as características hipercrómica e megalocitária até pouco antes da morte. Não houve confirmação radiológica, mas o doente faleceu depois de ter apresentado melena durante muitos dias, sem que um clister opaco tivesse denunciado qualquer lesão dos cólones. Em face deste caso, se a A. P. era insofismável, acompanhada àlém do hemograma típico, de glossite e alterações nervosas e psíquicas, e toda a sintomatologia característica (fenómenos diarreicos, anorexia sólida e cárnea, hiperbilirubinemia, etc.) outro tanto não aconteceu com o cancro de estômago, cujo diagnóstico foi meramente clínico, e portanto difícil de discutir com segurança.

A. P. na sprue

A sprue foi descrita durante muitos anos como uma doença tropical e sob nomes variadíssimos (*hill diarrhoea,* diarreia da Cochinchina, *tropical aphtae,* moniliose, anemia tropical idiopática, etc.). É uma doença caracterisada clìnicamente por glossite hunteriana nítida, nomeadamente inflamatória e extensa, com ardência local e extensível às vias digestivas superiores (faringe, esôfago), anorexia moderada, mas perturbações diarreicas intensas, com fezes abundantes, espumosas, e por vezes betuminosas, acompanhadas de ardência anal, emmagrecimento quási sempre acentuado podendo ir até à perca de 1/3 — 1/4 do pêso do corpo, indigestibilidade acentuada para as gorduras e hidratos de carbono, hipocalcemia com fenómenos lembrando a tetania (ASHFORD, BAUMGARTNER, BRAMWELL, WOOD, ELDERS, CASTELLANI, MANSON-BAHR, etc.). Todavia há alguns anos que se descreve um síndrome inteiramente semelhante nas zonas temperadas e até nórdicas (Alemanha, Inglaterra, Dinamarca, etc.), sem relação alguma com os trópicos (KRJUKOFF, SEYDERHELM, THAYSEN, CAROLLI, ZADEK, ROSENOW, HEGLER DUTCH, etc).

O facto é que tanto uma como outra, tropical ou nostras, se podem acompanhar de anemia grave (nem sempre), umas vezes levemente hipocrómica, outras com características de aplasticidade medular, mas na maioria dos casos de A. hipercrómica macrocítica, indistinguível da A. P.; quanto à função clorídrica gástrica é muito variável, desde a anacloridria até à cloridria normal (ASHFORD, CASTLE & RHOADS). Tais resultados fazem com que o diagnóstico entre A. P. clássica e A. P. desenvolvida no decorrer de sprue seja por vezes impossível de fazer, pelo menos no estado actual dos conhecimentos (MCLESTER), e isto explica talvez em parte a razão porque em certas regiões (Pôrto-Rico, India), onde a sprue tropical é freqùentíssima, os médicos conheçam a forma de A. macrocítica a ela ligada, desconhecendo inteiramente a A. P. (ASHFORD, inquérito de DAVIDSON na India).

Em 3 dos casos arquivados por mim (obs. 18, 25 e 26) penso poder tratar-se de casos de sprue, o da obs. 18 desenvolvido em Portugal depois do regresso das regiões tropicais, os casos 25 e 26 pertencentes a sprue nostras, ambos com hipocalcemias (0,072 e 0.094 — CLARK), todos com indigestão gorda (esteatorreia mais ou

menos acentuada), glossite, e respostas clorídricas gástricas regulares. Mas àlém disso o caso 18 complicava-se com esclerose càrdio-renal hipertensiva (determinando a morte durante uma 2.ª recaída de anemia), a obs. 25 associava-se a uma sub-estenose sigmóideia (já referida atraz), o caso 25 numa associação com alcoolismo e hipertensão.

A. P. sifilítica

Além destas formas de A. P. associadas com doenças ou causas determinadas, ainda aparecem outras de relação muito escassa na literatura.

Entre elas está a A. P. sifilítica. A difusão extrema da sífilis, faz com que muitos casos de A. P. se desenvolvam num terreno que pode considerar-se luético, mas sem que o tratamento da sífilis, pareça ter nestes casos influência demonstrativa, embora alguns autôres lhe dêem demasiada importância, que os factos parecem não confirmar (WEISSENBACH, CHATELLIER & WYSS-CHODAT, SCHLESINGER). Nos casos aqui arquivados, sífilis evolutiva, em actividade clínica e serológica, não existia por assim dizer em nenhum caso; apenas sífilis atenuadas e suspeitas no caso 6 e 23, com reacções de WASSERMANN levemente positivas; o tratamento específico em ambos não modificou a evolução do processo anémico. Contudo há casos, como os de NAEGELI & AUSDERAU, WEICHSEL, BACALOGLU & TUDORANU, SABRAZÉS, LABBÉ em que a etiologia pareceu confirmar-se por melhoria clínica, nomeadamente com o tratamento novarsenobenzólico. Num caso de NAEGELI a cura foi definitiva, o doente estando de saúde 20 anos depois, o caso de BACALOGLU curou egualmente pela terapêutica específica, o de WEICHSEL recidivou e faleceu. De notar que em todos os casos se não tratava dum processo luético bem localisado, mas generalisado, com participação grave do estado geral, como refere FERRATA. No caso apresentado pelo Dr. MÁRIO TRINCÃO como A. P. sifilítica, não sei porque se não designou antes — A. P. (?) numa sifilítica. Não só peorou com o tratamento específico prévio, mas a melhoria com a hepatoterapia foi pequena: 1,656 — 2,08 milhões de gl. r. Além disso as referências ao hemograma rubro e leucocitário são deficientes.

A. P. sezonática

No mesmo sentido etiológico está a infecção sezonática. À vulgaridade da infecção corresponde a extrema raridade de formas autênticas de A. P. no decorrer do sezonismo. E' bem certo que a malária se acompanha em certos casos de anemias extremas e mortais, quer hemolíticas ou aplásticas, mas sempre normocíticas, hipo ou normocrómicas, apenas perniciosas na evolução, o que não é hoje de aceitar como critério. FERRATA refere que em milhares de casos observados durante a guerra, alguns com anemias graves, nunca observou as características hemáticas da A. P. Nalgumas observações de A. graves palúdicas que possuo e em que determinei a curva do diâmetro globular não observei o dextro-desvio que invariàvelmente se observa na A. P. A-pezar-de tudo isto, há contudo raros casos excepcionais de A. P. aparecendo associadas ao paludismo. Tais são as observações de RIEUX & DELATER, RIEUX, CAROSSE & DELMOTTE, BRINDEAU & THÉODORIDES, HAMMOND, MARIA CODA, etc., nas quais àlém dum diagnóstico seguro de A. P. pelo hemograma especifico, existiam hematozoários de LAVERAN sem distinção de variedades (praecox no caso de BRINDEAU). No caso de HAMMOND a cura obteve-se com o tratamento anti-malárico, tal como no de BRINDEAU & THEODORIDES com transfusões e quinina, caso êste interessante pois se associou a A. P., paludismo e gravidês de 4,5 mêses no período de maior gravidade, com abôrto espontâneo duas semanas depois e já com um hemograma muito beneficiado.

Entre as observações arquivadas, o caso 21 e 23 referem o paludismo num passado muito longínquo (20 anos átraz) contraído na África, mas inteiramente dominado, e sem manifestações posteriores.

Curioso é o caso 6, apresentando uma A. P. típica e muito grave, precedida um ano antes duma crise aquílica intensa, à qual se seguiu um período de relativa acalmia, para acamar depois com temperaturas irregulares, lembrando um pouco o sezonismo, mas em que investigações cuidadosas não revelaram o hematozoário, nem o tratamento quinínico 3 vezes ensaiado conseguisse modificar o estado da doente ou temperatura. A curva febril por fim manteve-se um tanto elevada e contínua, ligada a infecção entero-gastro-hepática de predomínio tiflo-colítico, até que se fez o dia-

gnóstico de A. P.; a hepatoterapia resolveu o problema pois tôda a sintomatologia foi cedendo sucessivamente até que 2 mezes depois surgem novas reacções febris, então com manifesto tipo intermitente, em que o exame do sangue revelou o *plasmodium malariae,* sem que possa de modo algum supôr-se uma infecção contraída nessa altura, mas certamente o despertar duma infecção latente, talvez relacionada com a evolução de 4 abcessos acidentais provocados por injecções de óleo canforado, que poderiam ter servido de agente reactivante, não podendo explicar doutro modo êste aparecimento tardio, aparentemente sem relação directa na crise grave da A. P., atendendo não só à negatividade da pesquiza mas ainda à ineficácia terapêutica.

Associo-me nêste sentido à ideia de RIEUX, CAROSSE & DELMOTTE de que não é senão nos casos em que à infecção palustre se juntam as condições favoráveis ao desenvolvimento da A. P., que as duas afecções aparecem simultâneamente.

A. P. na doença celíaca

A doença celíaca ou esteatorreia idiopática, doença de GEE-HERTER, é uma afecção freqüênte nas crianças (GEE, HERTER, FANCONI, CATHALA, etc.) mas com formas semelhantes nos adultos (THAYSEN, BENNETT, HUNTER & VAUGHAN, etc.), caracterisada por evolução crónica, emmagrecimento e perturbações de crescimento podendo conduzir a infantilismo nas crianças (infantilismo intestinal de HERTER), anorexia, diarreia com forte esteatorreia, hipocalcemia acentuada com tetania (sinais de CHVOSTEK e TROUSSEAU) e ósteoporose, ventre timpanisado e volumoso, anemia variável, atrofias pluriglandulares. Êstes dados tornam a afecção difícil de distinguir da sprue tropical ou nostras, chegando THAYSEN a considerá-las como condições dissemelhantes mas de identidade nas formas.

Esta afecção, como a sprue, acompanha-se muitas vezes de anemia (nem sempre — FANCONI, HOLMES & STARR) na maioria dos casos hipocrómica, mas em certos casos hipercrómica e mègalocítica, inteiramente semelhante à A. P., mas geralmente com acidês clorídrica gástrica regularmente conservada (HAMPSON & SHACKLE, THAYSEN, WITTS, HUNTER & VAUGHAN). FANCONI refere que algumas das A. P. descritas na literatura como A. P. em crianças são doenças

celíacas com hemograma pernicioso como os casos de ADLER, ROTH, VISCHER, HOTZ, etc.

A doença de GEE-HERTER, como a sprue beneficiam muito com a dietética, nomeadamente com a dieta vegetal (vitamínica) ou vegetal e proteínica elevada (THAYSEN, FANCONI), e o hemograma pernicioso cede ao tratamento hepatoterápico.

A. P. esplenomegálica

Por via de regra a A. P. não se acompanha de esplenomegalia apreciável ao exame clínico, embora à autópsia se aprecie sempre um pouco de hipertrofia dêste orgão (CHEVALIER, MICHELI). Todavia há certos casos em que aparece uma esplenomegalia mais notável, por vezes associada a síndrome que se interpõe entre a A. P. e icterícia hemolítica (esplenomegalia hemolítica perniciosiforme, tipo STRÜMPELL-BIGNAMI, parecendo terem sido êstes os autôres que primeiro tentaram a sua individualisação). Com os sintomas de uma A. P. clássica mais ou menos esboçados convergem os dados duma esplenomegalia hemolítica adquirida (GREPPI, PENDE, ADLER, ALLAN), nomeadamente reacção retículo-filamentosa e resistência diminuida dos glóbulos, embora não tão marcadas como na icterícia hemolítica tipo MINKOWSKY-CHAUFFARD. Do mesmo modo que na A. P. é freqüênte a aquilia, glossite, hiperhemólise acentuada, indicanúria. A constatação anátomo-patológica, à autópsia ou por simples punção esplénica (GREPPI, VILLA), é a duma A. P. com numerosos focos esplénicos de neoformação mègaloblástica e àlém disso, lesões anatómicas de esplenomegalia hemolítica (hiperplasia do retículo, hemosiderose, macrofagia exagerada, congestão) com esclerose difusa do retículo e perivascular em possivel relação com a duração do processo mórbido. Sob o ponto de vista terapêutico e a diferençá-la da icterícia hemolítica, êstes casos cedem à medicação hepatoterápica (FIESSINGER & CASTERAN, INTROZZI, LOMBARDI). GREPPI supõe que a esplenectomia em casos semelhantes seria de utilidade e que alguns dos melhores resultados desta intervenção na A. P. poderiam ser atribuidos a esta forma anátomo-patológica de A. P.

Como resumo, fica pois a ideia de que a A. P. pode aparecer associada intimamente com certas afecções, parecendo de per si

não directamente causadoras das características clínicas e hemáticas perniciosas, mas que o clínico tem o dever de conhecer, já que os elementos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos variam com cada uma destas formas. Àlém disto se notará que o exame hematológico, indispensável para definir o hemograma pernicioso, de que depende um diagnóstico correcto, é incapaz de fornecer elementos capazes de distinguir as variadas formas sob que se revela a A. P.—Só o juízo clínico, tendo nas mãos o hemograma característico, pode então de per si ou ajudado por várias investigações subsidiárias (exame de fezes, suco gástrico, serologia, radiologia) procurar um diagnóstico o mais completo, nas medidas actuais do desenvolvimento médico.

Complicações

Numerosas são, como é fácil de prevêr as complicações que podem surgir no decorrer da A. P., excluindo não só o agravamento de alguns sintomas de A. P., como ainda das afecções até aqui descritas e com as quais a A. P. tem relações íntimas de dependência, embora de causalidade condicionada.

São sobretudo freqüêntes as complicações infecciosas (gripe, pneumonia, periodontites, sinusites, amigdalites, bronquites, pieletes, colecistites, etc.) umas podendo conduzir à morte do doente (broncopneumonia da obs. 7) outras provocando agravamento da anemia ou menor acção da opoterapia hepato-gástrica (Seyderhelm, Vaughan, Smithburn & Zerfas, Vaughan, Witts, Gulland & Goodall, etc.).

Numerosas são também as afecções crónicas, como a sífilis de que já falei, a tuberculose muitas vezes mencionada na A. P. por vezes até para certos autôres com relações causais entre si (Grezel, Labbé) podendo afectar muitos tipos: pulmonar crónica ou aguda miliar (Qvarnström, Barron, Labbé, etc.), linfadénica (Mathias, Hills), intestinal (Meulengracht, Becker, Zadek); nos meus casos apenas o doente da obs. 25 tinha lesões pulmonares concordantes com tuberculose antiga, em fibrose de cura, aparentemente não intervindo no processo anemo-digestivo. Complicações renais em especial do tipo da nefrite hipertensiva com ou sem

azotemia (obs. 13, 18) (LABBÉ, SALOMON, LORTAT-JACOB, DAVIDSON, MCCRAE & GULLAND). Complicações cardíacas, como síndrome anginoso (WILLIUS & GIFFIN referem-a em 2,7 % dos seus casos de A. P., COOMBS, WILKINSON). Complicações tiróideias, quer do tipo mixedematoso (GIFFIN & BOWLER, MEANS, LERMAN & CASTLE, MEULENGRACHT, etc.) ou hipertiroidismo (MEULENGRACHT, REINHOLD, HANSSEN & STUB, WILKINSON).

A diabetes constitui também uma complicação aparecendo em alguns casos de A. P. No caso 22, tratava-se dum caso de diabetes que cedeu à dieta, desenvolvendo posteriormente uma A. P. típica que melhorou pela hepatoterapia, reaparecendo a glicosúria desde que o apetite do doente aumentou com a remissão anémica, obrigando ao emprêgo da insulina. WILKINSON reune da literatura 60 casos de diabetes complicando a A. P. (ROOT — 20 casos, LEMAIRE & LAMBIN, HITZROT, GIFFIN & BOWLER, ADAMS, ARNZTEN, etc.).

Evolução, prognóstico e duração

Tôdas as condições da A. P. se transformaram desde que para a terapêutica desta afecção se alcançou a eficácia brilhantíssima da opoterapia moderna, hepática e gástrica, com as experiências fundamentais de WHIPPLE e mais tarde de CASTLE, invertendo quási por completo a prognose grave, modificando inteiramente a evolução, prolongando a duração até limites que ainda por agora não estão absolutamente esclarecidos e firmes, já que apenas 8-9 anos decorreram desde as primeiras tentativas hepatoterápicas por MINOT & MURPHY.

Antes da era terapêutica actual, a A. P., nomeadamente a sua forma clássica, considerada criptogenética, era sempre fatal, num praso maior ou menor. Evolução rápida ou lenta, entrecortada ou não de remissões que podiam durar desde alguns meses a alguns anos, a marcha progressiva ou recaídas sucessivas acabavam sempre por conduzir à morte, de modo inevitável, qualquer que fôsse a terapêutica instituida, tendo esta apenas o efeito de melhorar e proteger mais ou menos as remissões, mas por fim absolutamente ineficaz.

A utilidade em diagnosticar pois a A. P., era de per si prognóstica, pela evolução fatal que se lhe conhecia, embora sob o ponto de vista de duração se conseguissem por vezes remissões longas com certas medicações reputadas mais utilisáveis (arsénio, transfusões em especial). Sob êste aspecto evolutivo e prognóstico também se reconheceu a necessidade de diagnosticar a A. P. o mais precocemente possível (SCHAUMANN, MORAWITZ, NAEGELI, LICHTY, etc.), pela vantagem inegável em garantir ao máximo uma

evolução mais demorada, já que as remissões mesmo terapêuticas, eram tanto mais curtas e incompletas quanto maior fôsse o grau anémico atingido nas recaídas.

O caso 1 incluído na série das 26 observações que apresento, mostra justamente alguns dos aspectos especiais e graves da A. P. antes da introdução do fígado e estômago na terapêutica. Diagnosticado já um pouco tardiamente, quando o nível dos glóbulos rubros estava já inferior a 2 milhões, todavia ainda se conseguiu, graças a medicações das mais variadas, amparar o estado do doente, por espaço de quási 10 mezes, sem conseguir nunca uma remissão franca apreciável, pois os glóbulos não ultrapassaram o nível de 2,5 milhões, e por fim agravamento sucessivo em poucos mezes, com ineficácia medicamentosa absoluta, conduzindo a caquexia anémica extrema (203.000 gl. r.) que condicionou a morte. É um caso típico da gravidade que então afectava a A. P.

Todavia em muitos casos da literatura se conseguiam por vezes remissões quási até ao normal (E. WEIL, BRAMWELL, AUBERTIN, etc.) com terapêuticas variadas, mas sem que o sangue deixasse de mostrar o seu carácter mègaloblástico (NAEGELI, FERRATA); mas num tempo mais ou menos curto, e por vezes mesmo a-pezar-da terapêutica contínua, a recaída surgia inevitável, matando o doente pela anemia extrema a que chegava, se o não levasse antes por qualquer afecção intercorrente, infecciosa (broncopneumonia em especial) ou outra (insuficiência ventricular, edema agudo do pulmão, etc.).

A estas regras escapavam algumas vezes as A. P. aparecidas no decorrer de afecções de causa conhecida, como a A. P. botriocefálica e a gravídica, pois curavam em absoluto muitas vezes, pela única exclusão do parasita ou pelo parto precoce, expontâneo ou provocado (SCHAUMANN, AUBERTIN). Certo é que nem sempre isto acontecia, e alguns casos foram descritos (SCHAUMANN, MICHELI, CECONI, AUBERTIN, etc.) em que a-pezar-de afastada a causa provável (feto, parasita) a A. P. melhorava para recair mais tarde até à morte, ou então progredia continuamente, indiferente à exclusão do botriocéfalo e interrupção da gravidês, terminando igualmente com a morte do doente.

Desde o advento da hepatoterapia e gastroterapia, a modificação foi quási total. Domina em absoluto a ideia de que uma

A. P. típica, diagnosticada num período não muito avançado, e desde que não complicada por afecções variadas que se lhe associem, tem garantida uma remissão total, absoluta, e uma sôbrevida longa, desde que a terapêutica anti-anémica seja instituida nas bases seguras, científicas, em que hoje assenta.

Um doente dêstes, seguindo à risca as prescrições dietéticas e medicamentosas bem conhecidas actualmente, não pode morrer anémico. É o caso em que a duração é ilimitada, dependente exclusivamente de factores estranhos à A. P., e a prognose é totalmente benigna.

Todavia não é êste o tipo de doentes que habitualmente se encontram. As várias complicações dos síndromes que pertencem à A. P. (síndrome digestivo — nomeadamente aquílico, e em especial o síndrome nervoso — sobretudo a degenerescência subaguda combinada da medula ou mielose funicular), condicionam, até com a máxima remissão anémica, perturbações que podem pela sua evolução progressiva conduzir à morte do doente. É bem sabido que a opoterapia anti-perniciosa não tem por via de regra senão um efeito secundário sôbre a aquilia e degenerescência medular, quási sempre ficando inalteráveis (FRIED, FAHR, HECHT-JOHANSEN, TZANCK, WOHLWILL, etc.). Em especial o síndrome de LICHTEIM pode de per si evolucionar, independentemente da anemia, cuja remissão se mantém, e matar o doente em período mais ou menos longo. Era um facto quási desconhecido antes da era hepática, em que a anemia era habitualmente a causa da morte, quási sempre o síndrome nervoso ficando apagado no meio da sintomatologia caquética oligoémica. Hoje que a anemia tem no princípio anti-pernicioso hepático e gástrico a sua medicação específica, é muitas vezes o síndrome nervoso que evolue, independente e indiferente a esta terapêutica. Em nenhum dos 26 casos apresentados se notou uma tal evolução, sendo até para acentuar a benignidade relativa dos síndromes nervosos em todos os casos, não só porque eram pequenos à data do maior agravamento anémico, mas ainda porque em todos houve manifesto benefício com a melhoria do estado geral e anémico.

Mas não é apenas neste único aspecto que a evolução e prognose da A. P. se modifica, pois embora este seja grave e tenha relações intimas com a evolução da própria doença, pondo reservas na curabilidade da A. P. no seu conjunto, contudo é em número

relativamente restricto que aparece na literatura. Mais importante é a evolução em face do abandono ou irregularidade na terapêutica, visto que é mais comum, tão vulgar que chega a ser dos escolhos primordiais que o médico encontra no seu caminho, e que se repete em muitos casos das minhas observações, como de resto na de todos os autôres. A terapêutica anti-anémica é na sua essência uma medicação substitutiva, e se com a melhoria do estado geral e anémico se não modificam as condições funcionais que condicionam a A. P., é seguro e certo que a recaída se estabelece num praso maior ou menor. Infelizmente as condições funcionais em que se desenvolve a A. P. são ainda hoje tão dificeis de abordar e nomeadamente de demonstrar na prática, que sôbre o conceito de curabilidade, fóra da A. P. de causa aparentemente conhecida, nada se pode afirmar, senão que na maioria dos casos a recaída é de regra. As recaídas são tão insidiosas como a primeira crise da doença e estabelecem-se ora de per si (caso 8) ou após qualquer intercorrência mórbida por moderada que seja (infecção gripal no caso 5, 16, 20). Aqui se dá o mesmo facto: só quando a anemia é já acentuada é que muitas vezes se nota, e de novo se reclama a atenção para o desiquilíbrio entre a objectividade clínica evidentemente moderada e o hemograma com anemia característica acompanhada dos mesmos sintomas.

Outro tanto se deduz do aspecto evolutivo que a A. P. toma sempre que qualquer afecção se lhe associa, e de cuja evolução própria depende não raras vezes a prognose da anemia. A A. P. associada a cancro gástrico ou intestinal, a nefrites hipertensivas e azotémicas, são o melhor exemplo destes casos, se bem que extremamente raros na literatura, casos em que a A. P. se bem que podendo ir até remissão, o prognóstico da afecção associada desvanece este benefício.

Tal é por exemplo o caso 18, em que a A. P. de evolução benéfica em face da terapêutica (A. P. no decorrer de sprue?) estava associada a esclerose cárdio-renal hipertensiva que matou o doente durante uma intercorrência infecciosa (edema agudo do pulmão).

Tal é também a obs. 13, em que a A. P. estava associada a nefrite hipertensiva e urémica, e por outro lado a possível cancerose gástrica, condicionando de per si a morte do doente.

Importância mais limitada, mas também de atender é a das

pequenas complicações como periodontites, bronquites, amigdalites, pielo-nefrites, colecistites, etc. que não só atrazam a remissão terapêutica, mas acidentam a própria evolução da A. P., causando até recaídas.

Assim o prognóstico da A. P. é actualmente benigno, desde que não haja complicações graves, e desde que o doente mantenha um tratamento segundo as condições que o seu estado reclama. A duração pode ser quási ilimitada, a evolução a mais favorável possível.

Em face de complicações próprias da A. P. (nervosas), de abandono total terapêutico, doenças associadas mais ou menos graves, então a prognose e evolução tem de ser estabelecida isoladamente, em face de cada caso, na justa medida das possibilidades terapêuticas e clínicas.

Étio-patogenia

Dois critérios diferentes se degladiam actualmente.

Aquèle que considera a A. P. ùnicamente como síndrome, podendo aparecer no decorrer de causas múltiplas e das mais variadas. Ou o que considera a A. P. como uma entidade clínica perfeitamente caracterisada, sómente com uma étio-patogénese ainda não totalmente esclarecida, e de aparente polietiologia se bem que hoje já acrescida com factos, de tal ordem importantes, que permitem esboçá-la nos seus traços gerais.

Eu coloco-me, sem hesitação, neste campo.

A A. P. tem um síndrome clínico monòtonamente igual, á-parte o das doenças que se lhe podem associar. Tem um síndrome hematológico perfeitamente característico, e mais do que isto, — *especifico* — visto que a mègaloblastose com mègalocitose hipercrómica só nesta afecção aparece (EHRLICH, FERRATA, VILLA, NAEGELI, LEMAIRE & LAMBIN, SABRAZÉS, DAVIDSON & GULLAND, ISAACS & STURGIS, e tantos outros). Tem um quadro anátomo-patológico que a diferencia de qualquer outra afecção (reversão da hematopoiese ao tipo embrionário, decalcada precisamente nos mesmos tópicos — revivescência do hemobistioblasto primitivo). Por fim, e penso como SYLLABA & JEDLICKA, INTROZZI, CROSSETTI, LEMAIRE & LAMBIN, a opoterapia moderna veio completar o elo que faltava, fornecendo um tratamento de tal modo específico que consegue abolir todas as características da doença, dum efeito seguro em todos os casos, desde que aplicado a tempo e em doses ou indicações convenientes.

Será possível pensar, com isto tudo, que a étio-patogése não é também sempre igual? Felizmente que hoje, tudo parece querer

derruír esta ideia, tanto tempo dominante, e o problema encarado dum modo geral já quàsi não permite duvidas a este respeito, apenas faltando confirmações experimentais iniludíveis, difíceis de praticar em toda a extensão que o problema toma actualmente, para que se estabeleça uma étio-patogenia definitiva.

Se a base clínica, hemática e anátomo-patológica, já concordavam com a hipotese de que a A. P. fôsse uma entidade clínica, foi a hepatoterapia que forneceu não só uma base terapêutica infalível, mas também os dados primordiais para que se orientassem as ideias no sentido duma étio-patogenia igual em todos os casos.

O modo de acção do fígado fresco foi considerado sôb muitos aspectos, e dificil é discutir este ponto, já que no fígado — e hoje está plenamente demonstrado pelas diferentes aplicações que tem na terapêutica — existem substâncias de tal ordem complexas que as hipóteses podiam aceitar-se quási todas. Todavia a intervenção dos extractos, excluindo muitas dessas substâncias complexas, mais simples embora múltiplos na sua composição (as tentativas de isolamento por WEST, HOWE, DRABKIN, FONTÉS & THIVOLLE, resultaram ineficazes), veio fazer brotar a muitos a ideia de que no fígado existia uma substância anti-perniciosa, capaz de equilibrar na A. P. a normo-eritropoiese decadente, aniquilando a função atípica, por revivescência, de células que no adulto nunca deviam servir a hemopoiese (INTROZZI, FERRATA, VILLA, MINOT & MURPHY).

Provas curiosas e importantíssimas demonstram que esta substância anti-perniciosa tanto é activa na A. P. clássica — criptogénica — como ainda na A. P. cuja causa é aparentemente conhecida.

Com efeito a existência de várias causas de A. P. parecia demonstrada pela constatação de algumas afecções, absolutamente semelhantes à A. P. em todos os seus caracteres clínicos, hemáticos e anátomo-patológicos, mas ligadas a causas bem estabelecidas na aparência (botriocéfalo, gravidês) e que curavam (só algumas vezes, todavia, mas curavam) pela exclusão dessa causa (expulsão do parasita, interrupção terapêutica ou acidental da gravidês). De facto esta curabilidade inegável constituia uma barreira dificil de transpôr, embora também fôsse a única, já que tudo na A. P. botriocefálica como na A. P. gravídica indicava que a afecção não diferia da A. P. clássica (SCHAUMANN, MICHELI, CECONI, SALTZMAN). Pois esta mesma barreira foi ultrapassada desde que se conseguiu a cura da anemia numa e noutra, com

hepatoterapia prévia, despresando a aparente causa a que era atribuida (DESCHAMPS & FROYEZ, SALTZMANN, ISAACS, STURGIS & SMITH, SCHUMANN, BENSIS & GOUTTAS, etc.).

Surge CASTLE e seus colaboradores, e pelas suas experiências directas sôbre o homem, começa por provar que a aquilia tem de facto um papel etiológico preponderante na A. P. — apoiando-se na ideia desde há muito arreigada no espírito de numerosos observadôres, embora em nexos completamente diferentes (MARTIUS, WEINBERG, FABER, HUNTER, GRAWITZ, HURST), dominados pela constatação da freqüência da aquilia na A. P. — já que o estômago do doente com A. P. não fornece um elemento (diastásico?) capaz de manter o equilíbrio normal da eritropoiese. A falta dêste factor intrínseco, não reagindo sôbre um factor extrínseco, de origem alimentar (proteíco? vitamínico? — existente na levedura de cerveja), impede a formação dum produto indispensável para a hemopoiese, já que tanto o factor gástrico (existente nos indivíduos normais e até nos aquílicos de hemograma não pernicioso) como o alimentar, dados isoladamente a um doente com A. P., não provocam a remissão anémica, e os dois reunidos e pré-digeridos na estufa a 37° durante 1 hora, ocasionam uma remissão inteiramente semelhante à do fígado, com as mesmas modificações hemáticas (reticulocitose elevada nos primeiros 8 dias).

Eis pois uma primeira interpretação etio-patogénica segura, confirmada logo a seguir pelos efeitos da gastroterapia, hoje corrente e de efeitos inteiramente semelhantes, senão maiores que os da hepatoterapia.

Todavia nem a todos os casos se pode aplicar.

SCHLESINGER numa A. P. aparecida no decorrer de estenose intestinal encontra o factor intrínseco. LUCY WILLS declara que numerosas A. macrocitárias gravídicas e tropicais, na India, curam muitas vezes pela simples administração do possível factor extrínseco (levedura de cerveja, marmite). VAUGHAN numa A. macrocítica e hipercrómica desenvolvida no decurso duma esteatorreia idiopática (doença de GEE-HERTER) consegue a cura da anemia pelo uso de marmite. CASTLE & RHOADS encontram muitas vezes o factor intrínseco na sprue com hemograma pernicioso; a administração em muitos dêstes casos de factor extrínseco (levedura de cerveja) como de fígado natural ou em extractos resulta freqüêntemente

ineficaz, e todavia a cura da anemia é obtida nêstes casos pela injecção de extractos anti-perniciosos.

A filiação de tais resultados, simultâneamente experimentais e clínicos, interessantes, formidáveis—se pensar que tais provas são realisadas directamente no único ente em que até hoje se demonstrou a existência da A. P.—impõem-se necessàriamente ao espírito.

A hematopoiese para ser normal necessita duma substância (já tem nome, sem que se conheça a natureza—*Addisina* de MORRIS e colaboradores—*Hemopoietina* de WILKINSON & KLEIN) hormónica ou semelhante que normalmente se acumula no fígado (da maioria dos animais que cercam o homem, e até de alguns peixes—WHIPPLE, CONNER, WILKINSON), e talvez em outros parênquimas nobres (cérebro—UNGLEY & SUZMAN; rim—WHIPPLE & ROBSCHEIT-ROBBINS), mas em quantidades inferiores às do fígado. Substância nascida dum acto digestivo (CASTLE, TOWNSEND, LOCKE, HEATH, STRAUSS, WILKINSON & KLEIN, LEMAIRE, SINGER, CONNER, etc.), pela interacção dum factor gástrico (independente da pepsina, renina ou Cl H) com um factor alimentar (proteico?—clara de ovo, SINGER; vitamínico?—fermento de cerveja, marmite—DAVIDSON, VAUGHAN, CASTLE) e absorvido ao nível da mucosa intestinal.

Repare-se agora nas modalidades que se apresentam.

A. gravídicas e tropicais, ambas macrocíticas, curam pela simples administração do factor extrínseco (LUCY WILLS). Em ambas se encontra quási sempre um suco gástrico ácido (o factor intrínseco não chegou a investigar-se nêstes casos), a anemia surge em indivíduos quási sempre em condições insuficientes de alimentação (muito freqùênte o vegeterianismo estricto) (BALFOUR, WILLS & MEHTA, WILLS & TALPADE).

A. P. típicas, clássicas, aquílicas quási sempre, são conduzidas a uma remissão total da anemia pela administração do factor intrínseco (gastroterapia de CASTLE e sobretudo as demonstrações de MORRIS, FOULGER, SHERMAN, RICH — 1 única injecção de 3-5 litros de suco gástrico de porco, condensado pelo vacúo até um volume mínimo de alguns centímetros cúbicos, é o bastante para provocar uma remissão total da anemia).

A. P. da sprue, freqùêntemente hipoquílicas e com o factor intrínseco presente no estômago, mas perturbações graves intestinais (perturbações de absorção — atrofia da mucosa; de secreção — digestibilidade imperfeita, diarreia com esteatorreia) não beneficiam

muitas vezes pelo fígado frêsco ou em extractos orais, curando da anemia freqüêntemente só pela injecção de productos hepáticos idênticos.

Sendo assim, a A. P. tem como origem: — 1.º Carência pura e simples do factor alimentar, extrínseco. — 2.º Ausência de produção do factor intrínseco gástrico. — 3.º Possivelmente má absorção ou até destruição (impossível por agora de demonstrar pelos conhecimentos bem fracos em que se baseia a fisio-patologia intestinal) do produto elaborado no estômago. — 4.º Mistura variável de tôdas estas condições.

É possível ainda encarar uma outra hipótese àcêrca da produção do factor intrínseco de CASTLE, pois KÜHNAU admite pelas experiências que realisou que êsse factor pode ser produzido normalmente nos segmentos duodenais, o mesmo não se dando com o resto do tubo digestivo (KÜHNAU, CONNER, WILKINSON).

Qualquer que seja pois a modalidade encarada, o certo é que o organismo não recebe o benefício indispensável do produto que necessita para manter a eritropoiese normal, e responde a esta carência condicionada por uma reversão ao tipo de hematopoiese fetal prè-hepática, por revivescência sistemática do único tecido capaz de criar a mègalocitose hipercrómica — o hemohistioblasto mesenquimatoso clasmatocitóide.

A esta causa primordial, provocando um desvio especificamente anormal da hematopoiese, se associam outras causas — tóxicas, constitucionais, nutritivas e metabólicas. Importância enorme se dá aos factores tóxicos, quer sejam de origem microbiana, com séde gastro-intestinal (colibacilo, estreptococo, perfringens e outros) tão bem estudados por uma numerosa série de autôres (DAVIDSON, WEINBERG & COMBIESCO, FÁBER, SEYDERHELM, JÜLICH, LÖWENBERG, MOENCH, KAHN & TORREY, etc.), quer de origem proteolítica (GRAWITZ, HUNTER, ROSENTHAL, IWAO, FONTÉS & THIVOLLE), atendendo ainda à presença de compostos aromáticos (indigúria. roseinúria ou melanoidúria — Prof. ALBERTO DE AGUIAR — e tantos outros que passam despercebidos por insuficiência de métodos de investigação) que tão precoce e constantemente se encontram na urina de doentes com A. P., como prova da sua passagem (permeabilidade tóxica anormal do intestino — HEITZ-BOYER, GRIGAUT) pelo organismo e que a-pezar-da neutralisação hepática não ficam de todo isentos de toxicidade (METCHNIKOFF).

Entre os factores constitucionais estão sobretudo trez ordens de factos diferentes. A hipótese da aquilia constitucional formulada por MARTIUS e seu discípulo WEINBERG, e que as pesquizas de CONNER, WILKINSON & BROCKBANK, ZADEK, parecem confirmar em parte, mostrando que a acloridria é mais freqüênte nas pessoas de família de doentes com A. P. do que nos indivíduos normais. Segundo facto é a constatação bastante freqüênte (8 % dos casos da A. P. para NAEGELI, MEULENGRACHT, SCHAUMANN) da A. P. se desenvolver muitas vezes num meio familiar (GILBERT & WEIL, BARTLETT, FABER, GRAM, HURST, DORST, TSCHERNING, SCHAUMANN, e outros muito numerosos), sem que actualmente se possa atribuir seguramente a circunstâncias de hereditariedade. Terceiro facto, discutível, é o da constituição encarada sob o ponto de vista endócrino, por NAEGELI, SCHAUMANN, STEPHAN, etc., de aspecto multiforme.

No que respeita a factores nutritivos e metabólicos, o aspecto é também múltiplo. No sentido nutritivo é em especial o aspecto alimentar, posto em relêvo, pelas recentes investigações, com a noção de carência em factor extrínseco de CASTLE, ligado modernamente quer a origem protéica (SINGER, CASTLE e colaboradores) quer a vitaminas, nomeadamente B_2 (anti-pelagrosa) (CASTLE e colaboradores, DAVIDSON, WILLS, VAUGHAN & HUNTER, etc.), facto êste de importância, atendendo às noções experimentais em desenvolvimento progressivo da intervenção do complexo vitamínico B no aspecto funcional global do tubo digestivo (motilidade, secreção, absorção — LECOQ, COWGILL) e a produção da glossite com avitaminose experimental B_2 (MILLER & RHOADS, HUTTER, MIDDLETON & STEENBOCK), glossite cuja freqüência na A. P. e na pelagra (Dr. MANOEL FERREIRA, LEWIS, etc.) e em tôdas as A. P. de causa aparentemente conhecidas é de salientar. Nas alterações metabólicas é de especial importância a constatação dum desiquilíbrio do metabolismo pigmentar, por hiperhemolise atribuida a macrofagia exaltada, possivelmente ligada a diminuição da vitalidade dos glóbulos mègalocitários (experiência de transfusão de MORAWITZ, NAEGELI, etc.), relacionada por muitos à sua deficiência colesterólica.

Assim encarada a A. P. toma o aspecto duma doença funcionalmente dependente duma carência em produto anti-pernicioso, em que domina a noção da falta de produção do factor intrínseco,

associada, em grau variável, com a carência do factor alimentar e condições de elaboração, destruição e absorção digestivas.

Nêste sentido a A. P. assemelha-se à diabetes, em que mecanismos causais diferentes não conseguem abolir a unidade físio-patológica da afecção — a carência insulínica por deficiência, de grau variável, das células das ilhotas pancreáticas.

Do mesmo modo na A. P., por alterações variadas (alimentares, intestinais, em especial gástricas), nomeadamente as alterações digestivas que conduzem a aquilia (ou aquilia já existente por defeito constitucional), podem condicionar, mesmo sob um aspecto causal variado (botriocéfalo e outros helmintas, gravidês, sprue, agastria, etc.) uma deficiência específica que condiciona o hemograma característico, a que se associam as várias perturbações da afecção aparentemente causal.

A étio-patogenia da degenerescência combinada sub-aguda da medula está por esclarecer. Se muitos autôres consideram que a doença medular só aparece nos casos em que há sinais mais ou menos francos de A. aquílica e macrocítica (HURST & BELL, VANDERHOF, CHEVALIER, WEIL & DAVISON, BOCK) outros acham que ela pode evoluir no decorrer de numerosas afecções (pelagra, carcinomas, A. hipocrómica microcítica, icterícia hemolítica, escorbuto, beriberi, etc. — MATHIEU, SINEK, WOHLWILL, DELBEKE & BOGAERT, etc). Contudo todos êstes autôres confirmam o facto de a afecção sêr particularmente freqüênte na A. P., não aparecendo em todas (NONNE) mas em cerca de 90 % (WOLTMAN, WEIL & SÉE, etc.); ao contrário relativamente às outras afecções só 1/3 destas mieloses funiculares se encontram na A. P. (VOSS). Muitos autôres egualmente exprimiam desde há muito a ideia de que nem sequer havia relação causal entre a A. P. e a mielose funicular, o que parece confirmar-se com o advento da hepatoterapia, provocando a remissão de A. P. mas muitas vezes não influindo na doença medular que pode evoluir num sentido independente (CURSCHMANN, BUBERT, FRIED, COHEN, RITTER, etc.) embora outros autôres refiram benefícios com a diéta hepática (DAVISON, WEIL & SÉE, MINOT & MURPHY, etc.).

Além disto, se a degenerescência medular não é devida ao mesmo factor que provoca a A. P., no entanto há uma certa identidade, não absoluta, nas condições em que aparecem ambas as afecções — hemática e nervosa (alterações do quimismo gástrico,

exagêro do microbismo nas vias digestivas altas, perturbações metabólicas nomeadamente lipóides). Contudo tem-se encontrado acidês gástrica livre em casos de mileose funicular (BREMER, MAC-BRIDE & CARAMICHAEL, etc.), e o que mais importa, SALUS & REIMANN encontraram o factor intrínseco de CASTLE em degenerescências medulares sem A. P., embora com aquilia histamino-resistente.

As teorias étio-patogénicas resumem-se em considerar as lesões nervosas como conseqüência de perturbações metabólicas ou tóxicas. As primeiras ora a alterações do metabolismo lipóide modificando a vitalidade nervosa (UNGLEY, BREMER, SCHMIDT), ora a uma carência, condicionada com as funções gastro-entéricas, de vitamina antineurítica (B_1) (STRAUSS & CASTLE), as segundas nomeadamente a tóxinas microbianas de especificidade neurolítica a partir da séde gastro-intestinal (HURST, SEYDERHELM, DAVISON).

Terapêutica

Desde a descoberta da hepatoterapia como aplicação sistemática à A. P., tôdas as medidas terapêuticas aplicadas até aí (1926-1927), foram quási inteiramente abandonadas, já que nenhuma até então conhecida se lhe comparava em benefícios tão constantes e rápidos.

Atendendo a que na maioria êsses métodos terapêuticos entraram em completo desuso e já os referi na história da A. P., excusar-me-hei de os repetir aqui, ingressando desde já no tratamento opoterápico, hoje universalisado nos seus diferentes aspectos, de hepatoterapia e gastroterapia.

A opoterapia hepática entrou na medicação das anemias graves e da A. P. pela aplicação clínica por MINOT & MURPHY das célebres e fundamentais experiências de WHIPPLE e seus colaboradores ROBSCHEIT-ROBBINS e HOOPER, embora já muito antes dêstes experimentadores o fígado tivesse sido ensaiado nas anemias (CASTELLINO em 1912, reinvidicado por FRASCHETTI, ELDERS desde 1917 como aplicação às anemias de sprue) ou outras afecções (insuficiências hepáticas, diabetes — GILBERT & CARNOT, LEREBOULLET, em 1896, etc.).

Mas foi sobretudo com os trabalhos de MINOT & MURPHY que o método da dieta hepática crua atingiu um valor indiscutível, e só impulsionada pelos magníficos resultados dêstes autôres é que a hepatoterapia a breve trecho foi introduzida em todos os países, sucedendo-se sem interrupção os magníficos efeitos com ela obtidos (LEMAIRE, BLUM, CARLIER & CAULAERT, RATHERY & MAXIMIN, WEIL, AÏTOFF & LOEWY, MOUZON, etc., na França; Prof. THIAGO

D'ALMEIDA, Prof. AZEVÊDO MAIA, Dr. FERNANDO FERNANDES, Dr. EDUARDO COELHO, Dr. MÁRIO ROSA, Dr. MÁRIO TRINCÃO, etc., em Portugal; ROSENOW, HIRSCHFELD, SCHOTTMÜLLER, SONNENFELD, SCHWARZ, etc., na Alemanha; PAL, JAGIC, LUGER, KUTCHERA, etc., na Austria; ANDERSON & SPRIGGS, SPENCE, BREWER, WELLS & FRASER, EAST, DAVIDSON, MCCRIE & GULLAND, etc., na Inglaterra; ELDERS na Escandinávia, MEULENGRACHT na Dinamarca, etc., em publicações tão numerosas que em poucos anos duplicaram tudo quanto se publicara até à data sôbre A. P.

As primeiras indicações de MINOT & MURPHY vieram adstrictas a um regime dietético rígido em que entrava o fígado cru ou mal cosido. Depois se reconheceu que a base terapêutica da dieta era o fígado cru, quaisquer que fôssem os outros productos alimentares, e daí a indicação simples do fígado com um regime alimentar mixto.

Com as tentativas de isolamento da substância hepática, activa na A. P., por COHN, MINOT, FULTON, ULRICHS, SARGENT, WEARE, MURPHY, ALLES, SALTER, MCMEEKIN, HOWE, WEST, DRABKIN, se obteve uma enormíssima vantagem, pela constatação da actividade anti-perniciosa mantida em certas fracionações (em especial a fracção G) — a possibilidade do emprêgo de extractos hepáticos eficazes. A importância dêste facto era tão grande que um *Comitee on A. P. of the Harvard Medical School* foi nomeado para estudar biològicamente a actividade dêsses extractos hepáticos (CANNON, CASTLE, COHN, JOSLIN, LOCKE, MINOT) de combinação com a *Elly Lilly and Company* de Indianapolis, em Maio de 1927. Daqui (*Liver extract n.º 343 — N. N. R.*) se propagou o uso de extractos a todo o mundo, em idênticas condições de fabrico, garantindo assim uma eficácia média regular, e sucessivamente, do emprêgo de extractos orais (líquidos ou em pó) se passou, por técnicas de fraccionação, aos injectáveis por via intramuscular (GÄNSSLEN, STRAUSS, CASTLE & TAYLOR, ACHARD & HAMBURGER, AUBERTIN & VOILLEMIN, etc.) e até por via endovenosa (CASTLE & TAYLOR, ISAACS, STURGIS, GOLDHAMER & BETHELL).

A partir das observações experimentais humanas de CASTLE e seus colaboradores (TOWNSEND, LOCKE, HEATH, STRAUSS) em 1929, sôbre a importância dos factores alimentar e gástrico, de cuja interacção resultava um producto regularisador da hemopoiese

perniciosa, alguns autôres, simultâneamente e em países afastados, experimentaram a acção terapêutica do estômago ou fracções cruas e de extractos gástricos (WILKINSON, SNAPPER & PREEZ, CONNER, STURGIS & ISAACS, SHARP), reconhecendo dêsde logo os seus brilhantes efeitos na A. P., igualando e excedendo até muitas vezes a acção do fígado, visto serem activos em menor dose. A êstes investigadores se seguiu a generalisação do método, com a utilisação de extractos gástricos em especial, seguida de confirmações terapêuticas brilhantes de todos os autôres (ALLERTON, RENSHAW, LAMBIN, CAMBUI & STEENHOUT, MEULENGRACHT, FABER, HECHT-JOHANSEN, DOMINICI & PENNATI, GUTZEIT, WINGE, GÖDEL, HÖLBOLL, Prof. FROILANO DE MELO, etc.).

Notáveis são os efeitos curativos da injecção de suco gástrico normal humano ou de pôrco, colhidos em quantidades excepcionalmente grandes (3 a 5 litros) e concentrados no vacúo até ao mínimo de alguns cc., e cujos efeitos sôbre alguns casos de A. P., até agora só estudados por MORRIS e seus colaboradores (SCHIFF, FOULGER, RICH, SHERMAN), foram tão formidáveis que uma única injecção intramuscular foi suficiente para provocar uma remissão total anémica.

Por fim alguns autôres, sugestionados pelos resultados das experiências de CASTLE no que respeita ao factor extrínseco ou alimentar, e possibilidade deste se relacionar com o complexo vitamínico B, vêm desde 1931-32 estudando, especialmente na Inglaterra e India (STRAUSS & CASTLE, DAVIDSON, WILLS, BENNETT, VAUGHAN & HUNTER, etc.) o efeito terapêutico de produtos ricos em vitaminas B (levedura autolisada, marmite, bemax). A par da ineficácia na A. P. clássica, obtiveram em muitas A. macrocitárias (gravídicas, sprue tropical, doença celíaca) resultados benéficos, por vezes totais.

A hepatoterapia ou gastroterapia cruas (fígado de vitela e estômago de pôrco são os mais usados) estão indicadas em todos os casos de A. P., excluindo os casos em que há repugnância invencível da parte do doente, intolerância gástrica com vómitos, diarreia intensa com sinais de pequena digestibilidade e absorção defeituosa, e ainda nos casos complicados por nefrite hipertensiva e azotémica. Muitas vezes a intolerância gastro-entérica é

meramente digestiva, e basta fornecer ao doente um soluto clorídrico ou opoterapia gastro-pancreática digestiva para que a tolerância seja melhor; neste pormenor a gastroterapia fresca tem vantagem sôbre a dieta hepática. As doses habituais apontadas por todos os autôres são 250 gramas de fígado e 100-150 gramas de estômago. Nos casos graves nomeadamente por sintomas de hipoplasticidade medular, esta dose deve ser excedida para 500 gramas de fígado, 250-300 de estômago ou mais. Estas doses devem ser mantidas até remissão completa e só então se diminuem para uma dose de sustentação que deve ser calculada para cada caso por hemogramas repetidos, mas que por via de regra oscilam à volta de 500 gramas de fígado e 200 gramas de estômago semanais. O fígado pode consentir uma leve fervura ou ser assado, desde que o tempo de preparação culinária não exceda alguns minutos (à temperatura de ebulição o princípio hepático é destruído em 10 minutos — DAVIDSON & GULLAND, MINOT & MURPHY). O estômago não consente preparação culinária, apenas depois de lavado pode ser ràpidamente mergulhado em água quente (o princípio gástrico é destruído imediatamente a 100°, inactivado a 80° em poucos minutos — WILKINSON, CONNER).

A dieta hepática ou gástrica fresca é a forma de terapêutica anti-anémica que menos dispendiosa fica ao doente; a hepática associa ao seu valor anti-anémico pernicioso a circunstância de ser extremamente nutritiva, levando tôdas as substâncias essenciais da alimentação, apenas se censurando a sua riqueza em purinas.

A hepatoterapia ou gastroterapia em extractos orais melhoram as condições terapêuticas, visto que em dose muito menor comportam os mesmos efeitos, e a intolerância gástrica é muito menor, embora possa existir, em certas crises de aquilia grave; a indicação quanto às condições de digestibilidade e absorção digestiva, mantem-se aqui quási como na dieta fresca. As doses devem ser referidas ao peso inicial de fígado ou estômago de que derivam, conservando aquelas que se correspondem na dieta fresca, tanto nas fases anémicas, como para manter o nível globular normal.

Por fim a hepatoterapia e a gastroterapia injectável, nomeadamente por via intra-muscular (GÄNSSLEN, AUBERTIN & VOILLEMIN, CASTLE & TAYLOR) porque a via endovenosa não é ainda destituida de alguns inconvenientes (hipotensão em especial), vieram terminar com tôdas as contra-indicações do regime ou extractos orais, e

melhorar extraordinàriamente as condições terapêuticas visto que àlém de manterem a sua actividade, são muito mais ràpidamente efectivas e excluem tôda a possibilidade de destruíção ou má absorção gastro-intestinal que se observa em muitos casos (notar as oscilações do caso 25 conforme se interrompia a hepatoterapia injectável). As doses habituais são ainda aquelas que correspondem às doses de fígado e estômago fresco.

Àlém da medicação opoterápica anti-anémica que é essencial, há por vezes outras indicações terapêuticas indispensáveis.

Uma delas é a transfusão sangùínea, uma das melhores práticas terapêuticas antes de 1926 (WEIL & ISCH-WALL, GREPPI & ROSSI), e que agora só tem uma indicação quàsi formal — quando o doente se apresenta em estado muito grave, com hemograma inferior a 1 milhão de gl. r., estado que reclama imediata intervenção. De tôdas a melhor é a transfusão, desde que só ela consegue a rápida modificação desejada; com efeito a opoterapia anti-perniciosa só começa o seu benefício pelo 6.º a 8.º dia depois da sua aplicação (momento da crise reticulocitária) e até lá o hemograma ou se estabilisa ou continua a descer (obs. 6 e 25), nomeadamente com a opoterapia oral, cujo efeito pode ser ainda retardado pelas más condições gastro-intestinais nos casos graves. Nêste sentido pois, a transfusão tem o papel de melhorar ou manter a crase sangùínea, até que a opoterapia inicie o seu benefício (no caso 19, a morte em caquexia anémica, poderia talvez ser evitada dêste modo). A quantidade de sangue a transfusar deve ser elevada (250-500) e repetida, em caso de necessidade 2 ou 3 dias depois. Fora dêstes casos a transfusão é um método aleatório, que pode empregar-se com benefícios, mas sem indicações absolutas; exceptuam-se também os casos em que a A. P. é acompanhada de aplasticidade medular, em que as transfusões repetidas estão perfeitamente indicadas, mas tais casos são excepcionais (observei ultimamente um caso dêstes, em que tôdas as medidas terapêuticas foram ineficazes).

Outra é a terapêutica digestiva opoterápica (ácido clorídrico, fermentos gástricos, pancreáticos, etc.), absolutamente indispensável em certos casos de aquilia (obs. 5), pela intolerância gastro-intestinal existente. Nêste sentido a gastroterapia é melhor que a hepatoterapia, pela acção digestiva gástrica de que se acompanha.

Se o regime alimentar na maioria dos casos pode ser mixto,

convém em alguns ser restrictivo num certo número de alimentos, nomeadamente nas gorduras e hidrocarbonados, e com aumento nos proteínicos e vegetais. Tais restrições são sobretudo úteis em algumas afecções como a sprue e doença celíaca (THAYSEN, FANCONI, VAUGHAN & HUNTER, HOLMES & STARR) e com as quais a A. P. tem parentesco pelas perturbações intestinais de que se acompanha (freqüênte esteatorreia de fezes diarreicas e ácidas, com excesso de fermentações ácidas), o que levou MINOT & MURPHY a estabelecer um idêntico regime dietético nos seus doentes com A. P. Por mim, tenho observado em certos casos um franco benefício digestivo com um regime desta natureza (obs. 20, 23, 25).

Quanto a outras medidas terapêuticas, como arsenoterapia, nucleinoterapia, insulinoterapia (VON VARGA), etc., podem ser dispensadas, se bem que não haja qualquer contra-indicação.

Dentre as modificações que a opoterapia condiciona durante as fases de remissão da A. P., às quais já me referi quer no capítulo de sintomatologia quer no de evolução, desejo apenas destacar as modificações precoces, nomeadamente a crise reticulocitária, já de há muito observada nas remissões espontâneas das A. P. de causa aparentemente conhecida (gravídica e botriocefálica — *Blutkrise* de VON NOORDEN).

A crise reticulocitária tem sido sobretudo estudada pelos autôres americanos após as primeiras indicações precisas de MINOT, e seus colaboradores (COHN, MURPHY, METTIER), (ISAACS, CASTLE, RIDDLE, etc.). Observa-se que a reticulocitose (passagem para a torrente circulatória de elementos rubros não maduros, guardando ainda restos da sua constituição citoplásmica primitiva, substância grânulo-filamentosa, corável pelos processos supra-vitais), cresce durante a 1.ª-2.ª semana da fase terapêutica activa da A. P,, até um máximo (cume reticulocitário), decrescendo então para não sair dos limites normais (1-2 %).

Num caso de A. P. não complicado, a resposta reticulocitária obedece às seguintes regras: — O cume reticulocitário é atingido tanto mais ràpidamente conforme a via de introdução do princípio anti-A. (8-10 dias com o fígado oral, 6-8 dias com os extractos injectáveis intramusculares, 2-5 dias com os extratos intravenosos, 36 horas num caso de MORRIS com 50 unidades de Addisina); a elevação reticulocitária varia directamente com a dose de prin-

cípio anti-A., e inversamente com o nível dos glóbulos rubros à data do início terapêutico.

Estas bases confirmadas sucessivamente por numerosas investigações e muitos autôres, partiu-se delas para tirar indicações sôbre a eficácia dos extractos, sendo consideradas hoje como o único *test* biológico, actualmente possível, para a dosagem relativa dos extractos, já que a A. P. não se encontra nos animais e não foi até agora reproduzida experimentalmente.

Estabeleceu-se uma fórmula (RIDDLE) que calcula a reticulocitose máxima que deve ser atingida em face duma A. P. não complicada, com uma dose considerada ótima (500 gramas de fígado por dia). Assim a actividade do extracto é marcada pela quantidade necessária para provocar uma reticulocitose idêntica, e a correspondência deixa então de fazer-se em relação à quantidade de fígado empregada para o fabrico do extracto, para ser meramente e melhor uma correspondência de eficácia.

A formula de RIDDLE é:

$$R = \frac{0{,}73 - 0{,}2 \text{ gl. r.}}{0{,}73 + 0{,}8 \text{ gl. r.}} \times 100$$

sendo *R* a máxima resposta reticulocitária e *gl. r.* o número em milhões de glóbulos rubros no início do tratamento.

Contudo a resposta reticulocitária varia em amplos limites, com certas condições, alèm da dose e via de introdução já referida; modifica-se com as condições do próprio doente—complicações de A. P., estado funcional orgânico (nomeadamente digestibilidade e absorção gastro-intestinal) e reacção plástica medular.

Compreende-se pois que a resposta reticulocitária tenha aplicação à terapêutica, mostrando a eficácia do tratamento, e simultâneamente um valor diagnóstico (só a A. P. fornece em face do princípio anti-A. uma reticulocitose igual à calculada) e ainda prognóstico (resposta pequena em face duma terapêutica ótima com um extracto considerado e provado de potência e actividade segura).

Conclusões

A Anemia Perniciosa de ADDISON-BIERMER é uma entidade clínica por todos os elementos que a constituem (semióticos, anátomo-patológicos e terapêuticos), a que se associa uma étio-patogénese que as investigações modernas indicam ser única (falta de hormona regularisadora da eritropoiese normal), numa relação estreita de carência condicionada entre factores alimentares e digestivos.

A polietiologia aparente da A. P. de ADDISON-BIERMER parece apenas influir quer despertando ou pondo em relêvo uma afecção que existia no estado de latência, quer provocando ocasionalmente as condições funcionais indispensáveis para que a afecção possa evoluir. Compreende-se que a exclusão dessa causa determinante ocasional possa determinar a remissão da A. P., recaindo sòmente pela intervenção doutra causalidade idêntica ou pela evolução progressiva das disfunções em que assenta.

Sob o ponto de vista diagnóstico, reclama-se a atenção para a minuciosidade de que deve revestir-se o exame hematológico indispensável, em todos os casos e sobretudo nos duvidosos, afirmando todavia que num grande número de observações, necessário é estabelecer um certo número doutras provas, nomeadamente do domínio digestivo, para que a diagnose seja correcta. Isto é, nem em todos os casos o simples exame clínico com o exame hematológico, fornecendo as características perniciosas, podem de per si derimir as condições em que A. P. assenta.

A evolução transformou-se completamente com a hépato-gastroterapia actual, todavia é necessário ter presente que na grande

maioria dos casos se trata de uma terapêutica de substituição, tendo pois de ser mantida, se não ininterruptamente, pelo menos numa dose de sustentação e equilíbrio de que só o exame clínico e hematológico, conjugados em cada caso, podem marcar com segurança as bases terapêuticas, visto que as doses de princípio antipernicioso não só podem variar nos orgãos donde se retiram, mas sobretudo porque cada indivíduo, segundo o estado funcional do seu organismo, faz variar em limites amplos a dose necessária para manter normal o nível do hemograma. Nêste sentido o tratamento assemelha-se nas regras gerais aquele que regula a insulinoterapia diabética.

Tôda a atenção deve ser dada às funções gástro-entéricas, no sentido de melhorar ao máximo as condições de funcionamento, não esquecendo uma dietética simples e variada, nomeadamente bem equilibrada no sentido azotado e vitamínico. Deve libertar-se o organismo de todos os focos de infecção, por mínimos que sejam, não só pela recaída que podem provocar, mas ainda reducção na actividade do princípio anti-pernicioso, devendo indicar-se ao doente a gravidade que pode ter uma recaída, e a necessidade de manter um hemograma normal. Deve-se atender às complicações nervosas da A. P., cuja evolução pode ser inteiramente independente da anemia, duma gravidade tanto maior quanto não se sabe ainda com relativa segurança a que mecanismo íntimo obedecem, mas que por via de regra não evolucionam desde que o hemograma esteja normal.

Todos os dados relativos e conclusivos sôbre os casos apresentados, e algumas particularidades clínicas e laboratoriais, vêm incluídos nos diferentes capítulos, sem vantagem em os repetir aqui.

Eis contudo algumas notas resumidas sôbre as observações apresentadas:

I — Arquivo 26 observações variadas, do período 1928-1935 (apenas uma do ano 1921-22, apresentada para comparação).

II — Dos 26 casos apresentados, apenas 8 se referem à primeira observação e exame hematológico correspondente, nunca mais tendo visto os doentes, quer pelo falecimento de alguns (obs. 7, 15, 19), quer porque outros não voltaram a aparecer (obs. 4, 10, 12, 17, 22). São casos que apenas aproveitam pela

sintomatologia clínica e hemática apresentada à data, como valor estatístico e documentário, e diagnóstico.

III — Os 18 casos restantes foram seguidos durante tempo variando entre meses a alguns anos, com 2 até numerosos exames hematológicos.

IV — Em todos os casos procurei sempre rodear-me dos melhores dados diagnósticos possíveis, ou pelo menos aqueles que estavam ao meu alcance, e se algumas observações são exíguas em elementos, exceptuando o exame clínico, hematológico e outros subsidiários (urinas, fezes, etc.), o facto de todos os doentes (salvo a obs. 26) pertencerem à clínica particular, explica suficientemente essas faltas (conteúdos gástricos, exames radiográficos, etc.).

V — Seis doentes faleceram (obs. 1, 7, 13, 15, 18. 19). O doente da obs. 1 era um caso do período pré-hepático (1921-22) seguido durante quási um ano, com tratamentos vários, ineficazes, até que morreu de caquexia anémica. Os doentes da obs, 7, 15 e 19 faleceram antes de iniciar qualquer terapêutica opoterápica anti-anémica, dias depois do 1.º exame, um dêles por intercorrência bronco-pneumónica (obs. 7). O doente da obs. 13 faleceu ainda de caquéxia anémica associada a possível associação cancerosa gástrica, sem ter feito tratamente anti-anémico específico. O doente da obs. 18, faleceu após 2 remissões da A. P., na ocasião de 2.ª recaída, por complicação de hipertensão (edema agudo do pulmão).

VI — Vinte doentes são vivos, alguns há 7 anos (obs. 2, 3) e outros sucessivamente há menos, pois são doentes que só apareceram desde 1929 para cá. Quási todos êles estão em condições de trabalhar, desempenhando alguns os seus afazeres habituais de saúde (obs. 3, 6, 8, 9, 11, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26), outros em condições de idade que lhes não permitem grandes ocupações, nomeadamente a obs. 2 e 5. Das obs. 10 e 12, embora vivos, não tenho informes suficientes, pois apenas se limitaram à 1.ª observação, e são da província.

VII — Em todos os casos, a sintomatologia clínica e hematológica não deixam dúvidas sôbre o diagnóstico seguro de A. P.

VIII — Contudo, se a maioria dos casos podem ser classificados de A. P. típicas, a que falta muitas vezes a constatação duma aquilia gástrica, que não se pôde realisar, outros casos (obs. 6, 13, 15, 18, 25, 26) tem particularidades, que se não conseguem abalar o diagnóstico feito, já que nada os distingue hematológica ou tera-

pêuticamente dos outros, todavia revelam particularidades clínicas ou subsidiárias que não são próprias da A. P. clássica. São:

IX — Sezonismo de forma terçã (forma intermitente) e infecção digestiva de predomínio tiflo-colítico, evoluindo associadamente com A. P. na obs. 6. Azotemia franca por nefrite hipertensiva associada a A. P. e um ano depois descoberta duma tumefacção epigástrica (neoplasma?) e desde então maior agravamento da anemia, dominando a sintomatologia hemática da A. P., falecendo em caquéxia anémica depois de ter apresentado enterorragias durante dias, na obs. 13. Anemia perniciosa gravídica, com parto normal rápido, e falecimento em menos de 2 meses, de caquéxia anémica, no caso 15. Possível sprue condicionando a A. P., e hipertensão associada, causa indirecta da morte, no caso 18. Sprue nostras e sub-estenose sigmóideia condicionando a A. P. juntamente com um desiquilibrio nutritivo (carências multiplas) que não conseguiram reacender uma antiga tuberculose pulmonar em fibrose de cura no caso 25, e na obs. 26 uma A. P. associada a alcoolismo e possível sprue nostras.

X — Em todos os casos, a terapêutica hepática, frêsca ou em extractos orais e parenterais, deu os benefícios esperados e concordantes em absoluto com os dados da literatura. O mesmo aconteceu com a gastroterapia em extractos orais e parenterais. Algumas recaídas ou remissões imperfeitas nalguns casos, nomeadamente naqueles que pude acompanhar mais de perto, a razão delas reside exclusivamente na irregularidade ou abandono terapêutico.

XI — É de notar que as complicações nervosas nos casos arquivedos são mínimas, contrastando com muitas publicações estrangeiras, e em nenhum caso notei que mesmo essas pequenas alterações tivessem peorado, em relação com fases de agravamento anémico por abandono ou irregularidade terapêutica.

XII — De tôdas as observações as que forneceram um acréscimo globular mèdio diário maior foram: a curto praso a obs. 25 (115.000 gl. r. por dia em 8 dias — entre o 2.º e 3.º exame), e a longo praso a obs, 2 e 20 (cêrca de 66.000 gl. r. por dia em 30 e 36 dias respectivamente — em um mês triplicação do nível primitivo de glóbulos rubros).

Bibliografia

Aalkjoer (V.) — A. graviditatis perniciosiformis. *Hospit.*, pg. 918 — 10-IX-1931. (*J. A. M. A.* — pg. 1841 — 12-XII-1931) (*Sang* pg. 62-1933).

Achard (Ch.) & Hamburger (M). — Les protéines du sérum dans quelques états anémiques — *Acad. Sc.*—18-VIII-1930 (*Presse M.*—pg. 1426 — 18-X-1930).

——— — L'opothérapie hèpatique par voie parentérale dans le traitement des A. graves — *Presse M.* – pg. 1273 — 20-IX-1930.

Adler & Schiff — Beobachtungen über die Wirkung der Leberdiät, etc. *Deut. A. f. kl. M.* pg. 282 — 1928 (*J. A. M. A.* — pg. 426 — 2-II-1929).

Ahrens (R. S.) — Neurological aspects of primary A. — *Arch. of Neur. a Psy.* pg. 92 — 1932 — (*Sang* — pg. 399-1933).

Aïtoff (W.) & Loewy — Le mèthode de Whipple dans le traitement des A. graves — *Presse M.* — pg. 845 — 30-IV-1927.

Albeck (V.) — Les A. de la grossesse d'aspect pernicieux — *Hospitd.*, pg. 35 — 1930 (*Sang* — pg. 301 — 1932).

Albertini (A. D.) Recio (A.) Rivas (E. C.) — Tropical A. — *Rev. Med. y Cir. Habana* — pg. 862 — 20-XII-1927 (*J. A. M. A.* — pg. 1673 — 19-V-1928).

Alberto de Aguiar (Prof.) — A importância da roseinúria na semiótica das perturbações digestivas superiores gastro-duodeno-ângio-cólicas. — *Rev. Sem. Lab.* pg, 227 — 1932.

Albino dos Santos (Dr.) — A. P. — *Arq. Clin. Méd.* — *Fac. Med. Porto* — pg. 75 — 5-II-1927.

Alfaro (G. A.) & Secco (E.) — Sobre los notables resultados del metodo de Whipple en las A. P. — *La Semana M.* — pg. 1445 — 1929 — (*Sang* — pg. 616 — 1929).

Allan (W.) — Hemolytic icterus resembling P. A. — *J. Lab. a. Cl. M.* — pg. 1041 VIII-1928 (*J. A. M. A.* — pg. 1063 – 6-X-1928).

Allerton (G. T.) — Desiccated hog's stomach in P. A. — *Lancet* — pg. 795 — 11-X-1930.

Allodi (A.) — Il sintomo achilia gastrica nelle A. P. e perniciosiformi — *Min. Med.* 1930 (*Presse M.* pg. 90 — 6-VI-1930 R. J.) (*Sang* — pag. 687 — 1931).

Alport (A. C.) — Etiology of P. A. — *Brit. M. J.* pg. 1075 — 13-VI-1925.

Alsola (A.) — Sobre tres casos de A. intensa tratados por el extracto hepatico — *Rev. M. Cubana* — pg. 156 — 1929 (*Sang.* — pg. 615 — 1929).

Alt (H. L.) — Metabolism in P. A. — *Arch. of. Int. M.* — pg. 488 — IV-1929 (*J. A. M. A.* — pg. 2053 — 15-VI-1929).

Anderson (J. H.) & Spriggs (E. J.) — Minot-Murphy liver diet in Addisonian A. — Report of 2 cases — *Lancet* — pg. 958 — 5-XI-1927.

Anderson (W. C.) — Case of. P. A. treated by injection of a liver extract — *Lancet* — pg. 1022 — 7-XI-1931.

Anderson (K. W.) — P. A. in young — *Minnes. M* — pg. 297 — V-1930 (*J. A. M. A.* — pg. 2022 — 21-IV-1930).

Arneth — Blutbild bei P. A. — *Zeit. f. kl. M* — pg. 177 — 4-V-1926 (*J. A. M. A.* — pg. 211 — 17-VII-1926).

Arzt (F.) — Gastric juice in pnegnancy—*Am. J. Obs. a. Gyn.* pg. 382 — IX-1930 (*J. A. M. A.* — pg. 1454 — 8-XI-1930).

Arguelles (A.) & Luengo (R.) — Um caso de A. P. tratado com citogenina—*Arch. de Card. y Hem.* — pg. 264 (*Sang.*, pg. 526 — 1935).

Ashford (B. K.) — A. of sprue: Nature and treatment — *Arch. of Int. M* — pg. 647 — V-1930 (*J. A. M. A.* pg. 79 — 5-VII-1930).

——— — Mycology of intestinal canal in Porto-Pico and its relation to tropical sprue — *J. A. M. A.* — pg. 762 — 7-IX-1929.

——— — An evaluation of liver extract in the treatment of the A. of sprue — *J. A. M. A.* — pg. 244 — 28-VII-1928.

——— — Suggestions for a rapid classification of the A. of sprue and nutritional imbalance in the tropics — *J. Porto Rico*, pg. 187 — XII-1929.

Askanazy — Les fonctions de la moelle osseuse — *Sang*, pg. 1 — 1930.

Aubertin (Ch.) — Les A. P. gravidiques — *Presse M.* pg. 13 — 5-I-1924.

——— — Le traitement médicamenteux des A. — *Monde M.* pg. 769 — 15-VI-1933.

——— — A. graves — *in Roger, Widal & Teissier — Le sang et les organes hematopoïétiques* — Paris 1927.

Aubertin (Ch.) & Jacoel (J.) — L' A. grave dans la néphrite azotémique—*Presse M.* — pg. 461 — 10-VIII-1920.

Aubertin (Ch.) & Lereboullet (J) — Eosinophilie au cours du traitement de l' A. P. par le méthode de Whipple. *Sang* — pg. 88 — 1930.

Aubertin (Ch.) & Chabanier (H.) — Les granulations azurophiles des mononucléaires dans le sang normal et dans les leucémies — *Ann. de Med.* — pg. 399 — 1914-1915.

Aubertin (Ch.) & Poumailloux (M.) — A. P. traitée exclusivement par le foie — *Bull M. Soc. Med. Hôp.* — pg. 913 — 7-VI-1928.

Aubertin (Ch.) & Voillemin — A. P. traitée par un extrait de foie injectable — *Bull. M. Soc. Med. Hôp.*, pg. 749 — 19-V-1930.

Aubertin (Ch.) & Wester — Syndrome neuro-anémique rapidement amélioré par l'hepatothérapie — *Bull M. Soc. Med. Hôp.*. — 6-V-1932.

Austregesilo (A.) — Mieloses funiculares — *Arq. bras. de Neur. e Psiq.*, pg. 299 — 1934.

Autor — Zur Frage der P. A. — *Deut. Med. Woch.*, — pg. 3 — 1923.

Avery (H.) — A P. type of A. following erythraemia — *Lancet* — pg. 342 — 15-II-1930.

Azevêdo Maia (Prof.) — A. de tipo P. por ancilostomíase — *Arq. Cl. Med.* — *Fac. Med. Porto* — pg. 239 — VII-1930.

Babonneix (L.) & Levy (M.)—A. P. avec paraplégie spasmodique pure—*Gaz. d. Hôp.* — pg. 225 — 17-II-1925 (*Rev. Neur.*, pg. 268 — 1925).

Babonneix (L.) & Pollet (L.) — Sur un cas de syndrome neuro-anémique *Gaz. d. Hôp.* — pg. 1401 — 2-X-1929. (*Rev. Neur.* pg. 536 — 1930).

Bahr (P. M.) — The etiology of sprue — a disclaimer — *J. A. M. A.* pg. 1009 — 28-IX-1929.

Bahr (P. M.) — Blood transfusion as curative measure in P. A. of sprue — *J. Trop. M. a. Hyg.* — pg. 45 — 15-II-1929.

Bailey (H.) — Abdominal crisis of P. A. — *Brit. M. J.* — pg. 554 — 25-IX-1926.

Bajonsky (J.) — Wytaglbienie czarewe a niedekrwistesc zblizena de niedekrwistesci Biermer'a — *Gyn. Polsk.* — n.º 7 e 8 — 1927 — (*Gyn. et Obs.* — pg. 435 — XI-1928.

Baker (B. M.) Bordley (J.) & Longcope (W. T.) — Effect of liver and liver extract on symptoms and signs referable to nervous system in P. A. — *Minn. M.* pg. 815 — XI-1930 — (*J. A. M. A.* — pg. 1941 — 20-XII-1930).

——— L'influence de l'hepatothérapie sur les manifestations nerveuses de l' A. P. — *Am. J. Med. Sc.* — pg. 184 — VII-1932 — (*Presse M.* — pg. 230 — 12-XI-1932 — R. J.).

Balfour (M.) — A. of pregnancy — *Indian M. Gaz.* — pg. 491—IX-1927 — (*J. A. M. A.* — pg. 1907 — 26-XI-1927).

——— — Indian Motherhood — *Brit. M. J.* — pg. 63 — 13-VII-1929.

Barach (A. S.) & Murray (H. A.) — Tetany in a case of sprue — *J. A. M. A.* — 74-12 — 20-III-1920.

Bardenwerper (H. E.) — Ascaris lombricoides infestation with extreme A. — *J. A. M. A.* — pg. 1037 — 6-X-1928.

Barker (L. F.) — The etiology and treatment of P. A. — *J. A. M. A.* — pg. 80 — 10-VII-1926.

Barnett (Ch. W.) — The signification of gastric secretion in P. A. — *Am. J. Med. Sc.* — 184 — VII-1932 — (*Presse M.* — pg. 230 — 12-XI-1932).

Barron (M.) — P. A. and tuberculosis — is there an antagonism? — *J. A. M. A.* — pg. 1590 — 20-V-1933.

Barron (M.) — Infestation with diphyllobothrium latum, fishtapeworm — *J. A. M. A.* — pg. 1587 — 11-V-1929.

Barta (J.) — La signification de la ponction sternale dans les A. et les modifications de la moelle osseuse par l'hepatothérapie — *Deut. Arch. f. kl. M* — pg 171 — 21-IX-1931 — (*Presse M.* pg. 20 — 23-I-1931 — R. J.).

Bassler (A.) & Lutz (J. R.) — Sprue — Some points on etiology, diagnosis and especially treatment — *J. A. M. A.* — pg. 1961 — 27-XII-1930.

Bastianelli — Le esclerosi combinati del midollo spinale nelle A. P. — *R. Acd. di Roma* — n.º 2 — 1896 — (*Rev. Neur.* pg. 491 — 30-VIII-1896).

Batisweiller (J.) — Pathology and therapy of pregnancy A. ressembling P. A. — *Zeit. f. Geb. a. Gyn.* — pg. 397 — 28-II-1933 (*J. A. M. A.* — pg. 1822 — 3-VI-1933).

Batten (F. E.) — A case of subacute combined degeneraton of the cord in association with P. A. — *Lancet* — pg. 182 — 19-I-1901.

Bastecky (J.) & Varadi (St.) — Les pseudo-tumeurs de l'estomac dans l' A. P. — *Sang* — pg. 41 — 1935.

Bauereisen (A.) — De l'A. P. durant la grossesse et son traitement — *Zentralbl. f. Gyn.* — 19-VIII-1911 (*Semaine M.* — pg. 28 — 17-I-1912).

Baumgartner (E. A.) & Smith (G. D.) — P. A. and tropical sprue — *Arch. of Int. M.* — pg. 203 — VIII-1927 (*J. A. M. A.* — pg. 1455 — 22-X-1927).

Bécart (A.) — Remarques sur l' A. P. et l' A. aplastique — *Presse M.* — pg. 1538 — 17-XII-1927.

Becker (G.) — Treatment of Bothriocephalus A. with liver, liver preparations and stomach preparations — *Act. M. Sca.* — pg. 227 — 26-V-1931 — (*J. A. M. A.* — pg. 750 — 5-IX-1931.) (*Presse M.* — pg. 232 — 1931 — R. J.).

Becker (G.) — Metabolism in P. **A.** — *Acta Med. Sc.* — pg. 478 — 27-V-1926 — (*J. A. M. A.* — pg. 376 — 31-VII-1926.

Beckmann (M.) — Zur perniziosen und perniziosaartigen Graviditätsanämie — *Monats. f. Geb. u. Gyn* — XII-1921 — (*Gyn. et Obst.* — pg. 407 — X-1923).

Begg (Ch.) — Treatment of sprue — *Lancet* — pg. 185 e 244 — 15 e 22-I-1898.

Bell, Thomas & Means — Red blood cell diameter — *J. Cli. Invest.* — pg. 229 — 20-XII-1926 — (*J. A. M. A.* — pg. 867 — 12-III-1927).

Bence (J.) — Rôle of stomach and liver in pathology of P. A. — *Zeit. f. kl. M.* — pg. 127 — 14-XII-1933 (*J. A. M. A.* — pg. 502 — 10-II-1934).

Bennett (T. I.) — Achylia gastrica — *Lancet* - pg. 1196 — 11-XII-1920.

——— — Influence of naso-oral sepsis on the lungs and gastro-intestinal tract — *Lancet* — pg. 131 — 21-I-1928.

Bennett (T. I.) & Dodds (E. C.)—On certain conditions associated with deficient secretion, in the upper alimentary tract — *Lancet* — pg. 1138 — 10-VI-1922.

Bennet & Ryle — Gastric Secretion — *Guy's H. R.* — pg. 286 — 1921 — *Lancet* — pg. 723 — 6-IV-1929).

Bensaude (R.) — Un cas de cancer du côlon à forme anèmique — *Soc. M. Hôp.* — pg. 28-XI-1913 — *Semaine M.* — pg. 584 — 3-XII-1913).

Bensaude (R.) Hillemand (P.) & Augier (P.) — La polypose intestinale — *Presse M.* — pg. 687 — 27-IV-1932.

Bensis (W.) & Gouttas (A.) — A. gravidique grave ayant évolué sous forme de A. P. metaplastique, guérie par accouchement prèmaturé — *Sang* n.o 2-1930.

Bergel (L.) — A. P. após resecção do estômago — *Med. Kl.* pg. 171 — 30-I-1931 (*J. A. M. A.* pg. 1559 — 2-V-1931).

Berglund (H.) — P. and secondary A. — Liver treatment — *J. A. M. A.* pg. 2061 — 23-VI-1928.

Bernard (E.) & Desbuquois—Rôle de l'infection dans le traitement de l' A. P. par le méthode de Whipple. — *Bull. M. Soc. M. Hôp* — pg. 69 — 2-II-1928.

Biberfeld — Lebertherapie der P. A. — *Deut. Med. Woch.* — pg. 51 — 1927.

Bickel — Traitement de l' A. P. par l'absorption de Thorium X — *Soc. M. Berl.* — 19-VI-1912 (*Semaine M.* — pg. 311 — 26-VI-1912).

Bie (W.) — P. A., gastricachylia and enteritis — Treatment by introduction of hydrochloric acid into the stomach — *Lancet* — pg. 631 — 1-IV-1922.

Bezançon (F.) Labbé (M.) — Traité d'Hematologie — *Paris* 1904, — *A. P. P.* — pg. 403 e 423.

Binswanger (M.) — Zur Kenntnis der Biermerschen A. (Auf Grund von 230 Fällen) — *Zeit. f. kl. M.* — pg. 2429 — 1927 — *(Sang* pg. 87 — 1928).

Boedeker & Juliusberger—Neurologisches centralbl. 1896. (Rv. Neur.—pg. 886 — XII-1898).

Braz de Sá (Dr.) — Un cas de A. P. par ankylostomasie — *Bol. Ger. de Med. e Farm.* — n.o III — 1916.

Böttner & Werner — Duodenalspulüngen bei P. A. — *Deut. M. W.* 51-1921.

Cabot (R. C.) — P. A. — *in A System of Medicine – de Osler & McCrae — Londres* 1915 -- Vol. IV — Cap. XVI — pg. 629.

Cabot (R. C.) & Richardson — Hearth hipertrophy in P. A. — *J. A. M. A.* 5-IV-1919.

Cascão de Anciães (Dr. J. H.) — Aquilia gástrica — *Lisboa Médica* — pg. 551 — 1925.

Carey (J. B.) — P. A. with fatal termination during a liver diet — 3 cases. *Arch. of Int. Med.* pg. 893 — VI-1931 (*J. A. M. A.* — pg. 1069 — 25-IX-1926).

Carrera (Col de) — Pathogénie de l' A. P. gravidique — *Thése Montp.* — 1927 — (*Monde M.* pg. 532 — 15-VII-1927).

Castellani (A.) — Admnistration of liver, pancreas and stomach extracts in sprue — *J. Trop. M. a. Hyg* — pg. 126 — 1-V-1930. (*J. A. M. A.* — pg. 80 — 5-VII-1930).

Castle (W. B.)—Etiologic relationship of achylia gastrica to P. A.— I —Influence of administration to patients with P. A. of contents of normal human stomac recovered after ingestion of beef muscle — *Am. J. M. Sc.* — pg. 748 — XII-1929 (*J. A. M, A.* — pg. 59 — 4-I-1930).

——— —Idem—II—Effect of admnistration to patients with P. A. of beef muscle after incubation with normal human gastric juice — *Am. J. M. Sc.* pg. 764 — XII-1929 — *J. A. M. A.* — pg. 59 — 4-I-1930).

Castle & Bowie (M. A.) — A domestic liver extract for use in P. A. — *J. A. M. A.* — pg. 1830 — 1-VI-1929.

Castle (W. B.) Heath (C. W.) Strauss (M. B.) Townsend (W. C.) — The relationship of disorders of the digestive tract to A. — *J. A. M. A.* — pg. 901 — 26-IX-1931.

Castle (W. B.) Taylor (F. H. L.) — Intravenous use of extract of liver: Maximal responses of reticulocytes from a single injection derivered from on hundred grams of liver. — *J. A. M. A.* pg. 1198 — 11-IV-1931.

Castle (W. B.) & Rhoads (C. P.) — The aetiology and treatment of sprue in Porto-Pico — *Lancet* — pg. 1198 — 4-VI-1932.

Chatellier — A. P. et syphilis chez l'adulte — *Ann. Derm. et Syph.* pg. 5 — 1925.

Cheney (G.) — The significance of achlolydria — *J. A. M. A.* — pg. 22 — 3-VII-1926.

Chevalier (P.) — La maladie de Biermer — *Sang* — pg. 359 — 1932.

Choisy (R.) & Bois (A. H.) — A. P. d'origine digestive — guérison rapide par la lavage à l'acide chlorhydrique — *Rv. M. Suisse Rom.* — 25-IX-1930 (*Presse M* — pg. 28 — 11-II-1931 — R. J.).

Christiansen (V.)—Atypical P. A. in childhood—*Hospit.*—pg. 875—15-IX--1927.

Conner (H. M.) — The feeding of gastric tissue in the treatment of P. A. — *J. A. M. A.* — pg. 500 — 14-II-1931.

Conner — Hereditary aspects of achlorhydria in P. A. — A study of gastric acidity in 154 relatives of 109 patients having A. P. — *J. A. M. A*, pg. 606 — 1-III-1930.

Connery (J. E.) & Jolliffe (M.) — Reapparition de l'acide chlorhydrique libre du suc gastrique dans un cas de A. P. — *Am. J. M. Sc.* — 186 — VI-1931. (*Presse M.* — pg. 231 — 5-XII-1931 — R. J.).

Cooke (W. E.) & Ponder (E.) — Macropolycyte — *Brit. M. J.* — pg. 800 — 4-V-1929.

Cornell (B. S.) — Predisease diets of patients with P. A. — *John H. H. Bull.* pg. 409 — VI-1927 — (*J. A. M. A.* — pg. 724 — 27-VIII-1927).

Cornell (B. S.) — Blood changes in B. Welchii Infecton — *J. of Infect. Dis* — pg. 508 — VI-1925 — (*J. A. M. A.* — pg. 387 — 1-VIII-1925.

Cornell (S.) — Etiology of P. A. — *Canad. M. Ass. J.* — pg. 26 — 1925 — (*Lancet* pg. 613 — 19-VI-1929).

Courtois Suffit & Ferrand (H.) — A. P. à forme ictérique — Amélioration par l' opothérapie medullaire. Modifications sanguines produites par l'arsenic, les Rayons X, la moelle osseuse. — *Soc. M. Hôp.* — 11-I-1907 — (*Presse M.* — pg. 38 — 16-I-1907).

Croftan (M. A. C.) — Traitement de l' A. P. par l'acide chlorhydrique — *Deut. M. W.* — 19-XII-1912 — (*Semaine M.* — pg. 304 — 25-VI-1913.

Curschmann (H.) — Nervous disturbances in P. A. and liver therapy — *Med. Klin.* — pg. 1767 — 15-XI-1929 — (*J. A. M. A.* — pg. 301 — 25-I-1930).

Dameshek (W.) — Primary hipochromic anaemia. Clinical features — *J. A. M. A.* — pg. 540 — 5-II-1933.

Dana (Ch. L.) — Un type familial de sclérose combinée associée à une A. grave. — *J. Nerv. a. Ment. Dis.*—pg. 322—V-1908—(*Rv. Neur.* pg. 1100—15-IX-1909.

Davidson (S.) — P. A., with special reference to B. Welchii as the causal agent — *Lancet* — pg. 961 — 5-XI-1927.

Davidson (L. S. P.) — Yeast products in A. — *Lancet* — pg. 539 — 2-IX-1933.

Davidson (L. S. P.) — P. A. with free hidrochloric acid in gastric contents: duodenal ulcer — perforation — operation — recovery. *Brit. M. J.* — pg. 1123 — 22-XII-1928.

Davidson (L. S. P.) & Gulland (G. S.) — P. A. — Londres 1930.

Davison (Ch.) — Subacute combined degeneration of the cord. Changes following liver therapy. A histopathologic study — *Arch. Neur. a. Psy.* — pg. 1195 — XII-1931 — (Rv. Neur. pg. 1035 — V-1932).

Déjerine (M. & M.me) & Jumentié — Sur l'état de la moelle épiniére dans un cas de paraplégie avec troubles dissociés de la sensibilité. Contribution à l'étude du trajet de certains faisceaux mèdullaires et du syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs — *Sc. Neur.* 25-VI-1914 — (*Rev. Neur.* — pg. 54 — 15-VII-1914).

Déjerine (J.) & Monzon (J.) — Syndrome des fibres radiculaires longues dans l' A. P. — *Rev. Neur.* pg. 206 — III-1914.

Dennig (H.) — P. A. nach Magenresektion — *Munch. M. W.* — pg. 633—12-IV-1929 (*J. A. M. A.* — pg. 2147 — 22-VI-1929).

Dereux (J.) — Syndrome neuro-anémique (avec atrophie optique). Échec du

traitement par le méthode de Whipple — *Bull. M. Soc. M. Hôp.* — pg. 577 3-V-1929.

Deschamps (P. N.) Froyez (A.) — A. P. de la grossesse — *Bull. M. Soc. M. Hôp.* — pg. 143 — 9-II-1928.

Deutsch (B. M.) — Ein fall hyperchromer A. infolge einer Dünndarmstriktur, etc. — *Med. Kl.* — pg. 1175 — 23-VII-1926 (*J. A. M. A.*—pg. 1250—9-X-1926).

Draganesco (S.) — Étude anatomo-pathologique et recherches expérimentales concernant les lésions du systéme nerveux dans l'A. P. — Thése 1924 *(Rev. Neurol.* pg. 340 — VIII-1925).

Duesberg (R.) — Mechanism of. liver diet in P. A. — *Deut. M. W.* p. 1604 — 19--IX-1930 (*J. A. M. A.* — pg. 1704 — 29-XI-1930).

Eason (J.) — An inquiring regarding the age and sex incidence of P. A. *Edinb. M. Ch. Soc* 21-1-1920 — (*Lancet* — pg. 258 — 31-1-1920).

Eduardo Coelho [Dr.] — O tratamento dietético das A. graves — *Lisboa Med.* — pg. 51 — 1928.

Elders (C.) — Effect of sprue diet in P. A. and others severe A. — *Acta M. Sc.* pg. 166 — 8-X-1927 — (*J. A. M. A.* — pg. 2233 — 24-XII-1927).

Engel — Sur les A. P, — *Soc. M. Berl* - 12-V-1907 (*Presse Medic.* — pg. 452 — 17-VII-1907).

Escudero (P.) & Varela (M. E.) — Valore diagnostico della biopsia midollare nell' A. P. — *Rv. M. Lat. Am.* — pg. 464 — I-1927—(*J. A. M. A.* — pg. 1852 — 4-VI-1927).

Eve (F. C.) — The halometer — *Brit. M. J.* pg. 298 — 17-VIII-1929.

Ewald — Sur les A. P. — *Soc. M Berl.* — 12-VI-1907 (*Presse M.* — pg. 452 — 17-VII-1907.

Faber (K.) — Etats anémiques et achylie gastrique chronique — *Hospit.* — 12--III-1913 — (*Semaine Med.* — p. 440 — 10-IX-1913.

Faber (K.) — Intestinal origin of P. A. — *Ann. cli. M.* — pg. 788 — IV-1926 — (*J. A. M. A.*) — pg. 793 — 3-IX-1927).

Fenwick (S.) — Achylia gastrica — (*Lancet* — pg. 1028 — 11-XI-1922).

Ferrata (A). — Le Emopatie — Milano 1923.

——— **(A.)** — Le Emopatie — Milano 1934.

Fiessinger (N.) & Walter (H.) — Les procédés modernes de bilirubimétrie sanguine — *Ann. de Med.* pg. 178 — VI-1928.

Fiessinger (N.) & Casteran (R.) — Traitement de l'A. splénique par le foie de veau cru — *Soc. M. Hôp.* 22-VIII-1927.

Fishberg (A. M.) — Diagnostic value of colour of blood serum in P. A. — *Am. J. M. Sc.* — pg. 81 — VII-1926.

Fleming (G. H.) — Liver treatment of P. A. — Its effects on the polynuclear leucocyte count — *Brit. M. J.* — pg. 538 — 6-IV-1929.

Fraser (H.) — Liver treatment of P. A. — *Lancet* — pg. 872 — 28-IV-1928.

Fried (B. M.) — Sub-acute combined degeneration of the spinal cord in P. A. — (*J. A. M. A.* — pg. 1260 — 13-IV-1929).

Froilano de Melo (Prof.) — Un cas de A. grave (P. plastique?). Résultats brillants du traitement par la ventriculine — *Soc. Path exotique* — 10-VI-1931 (*Presse M* — p. 1190 — 8-VIII-1931).

Gännslen — (M.) — Extracts potents of liver utilised for injections — *Kl. Woch.* pg. 2099 — 8-XI-1930 — *(J. A. M. A.* — p. 476 — 7-II-1931).

Gram (H. C.) — Die Aetiologie und Pathogenese der P. A. — *Uges. f. Lae.* — pg. 607 — 14-VII-1927 — *(J. A. M. A.* — pg. 1292 — 8-X-1927).

Grawitz (E.)—Klinische Pathologie des Blütes—Leipzig—1911—*Die P. A.*—p. 405.

Greppi (E.) — A. P. splenomegalica — *In Emopatie de Ferrata*, pg. 503 Vol. II — P. I. — *Milano* — 1934.

Greppi (E.) **& Rossi** (J.) — Gli effetti della transfusione sanguigna sul ricambio dell'emoglobina e dell'azoto nelle anemie. — *Policl.* (*S. M.*) — pg. 423 — 1928.

Gutzeit (K.) — Ueber die Behandlung des Morbus Biermer mit Magenpulver — *Nunch. M. W.* — pg. 1625 — 1930 *(Sang* — pg. 74 — 1932).

Haden — (R. L.) — Chlorid content of blood in P. A. — *J. Lab. a. Cl. M.* — pg. 557 — IV-1925 — *J. A. M. A.* — pg. 1959 — 1925.

Haden (R. L.) — Methods and clinical value of the determination of the size of the red blood cell — *Am. J. M. Sc.* — pg. 597 – 1931 (*J. Porto Rico* — pg. 90 — 1931-32).

Haring (W.) — Étude radiologique de l'estomac au cours de l'A. P. — *Med. Kl,* — 5-VIII-1932 *(Presse M.* — pg. 91 — 20-V-1933 — R. J.).

Hartfall (J. J.) **& Witts** (L. J.) — Gastric secretion in simple achlorhydric aud allied A. — *Guy's H. R.* — pg. 3 — 1933.

Hayem (G.) — Du sang et de ses altérations anatomiques — Paris 1889 — *A. P. P.* — pg. 764.

Herter (C. A.) — On infantilism from chronic intestinal infection by the overgrowth, etc. — *(Lancet* — pg. 602 — 2-III-1907).

Hittmair (A.) — Das Neutrophile Blutbild bei der P. A. — *Zeit. f. kl. M.* — pg. 118 — 1927 *(Sang* — pg. 85 — 1928).

Hochrein (M.) — Über Anämien nach Magenresektion — *Münch. M. W.* — pg. 1327 — 9-VIII-1929 (*J. A. M. A.* — pg. 1425 — 2-IX-1929).

Holmes (W. H. **& Starr** (P.) — A nutritional disturbance in adults resembling celiac disease and sprue — Emaciation, anemy, tetany, chronic diarrhea and malabsorption of fat — *J. A. M. A.* — pg. 975 — 23-III-1929.

Hunter (W.) — Further investigations regarding the infection nature and etiology of P. A. (25 cases) — *Lancet* — pg. 283 e 367 — 7-II-1903.

Hurst (A. F.) — La dègénérescence combinée sub-aigüe de la moelle et ses rapports avec l'A. P., l'anachlorhydrie et les intoxications intestinales — *Ann. de Med.* — pg. 5 – 1938.

Introzzi (P.) — La terapia epatica e le sue applicazioni com particolare riguardo all'A. P. — Bologna — 1929 — (*J. A. M. A.* — pg. 891 — 22-III-1930).

Isaacs (R.) **Sturgis** (C. C.) **Goldhamer** (S. M.) **& Bethell** (F. H.) — The use of liver extract intravenously in the treatment of P. A. — *J. A. M. A.* — pg. 629 — 4-III-1933.

Iwao (T.) — Beiträge zur Kenntnis der intestinaler auto intoxikation — *Bioch. Zeit.* — pg. 436 — 1914.

Johansen (A. H.) — Achylia in P. A. after liver treatment — *J. A. M. A.* — pg. 1728 — 25-V-1929.

Jong (J. J.) — L'achylie absolue — *Presse M.* — pg. 770 — 13-V-1933.

Jörgensen (S.) **& Warburg** (E. J.)—The indices and diameters of the erythrocytes

aud the best haematological criterion of P. A. — *Acta M. Sc.* — pg. 135 — 1927 — *(Sang* — pg. 102 — 1929).

Katsch (G.) & Kalk — Differentiation of achylias — *Kl. Woch.* — pg. 1119 — *(J. A. M. A.* pg. 713 — 28-VIII-1926).

Keefer (C. S.) — A. associated with gastro-intestinal disorders. Clinical considederations and the value of iron in treatment *Ann. of Int. Med.*—pg. 940 — 1931 *(Porto Rico J.* pg. 463-VI-1932).

Koessler (K. K.) Maurer (S.) — Treatment of P. A. with a high caloric diet, rich in vitamins — *J. A. M. A.* — pg. 768 — 13-IX-1927.

Krafka — Endogenous uric acid and hematopoiesis — *J. Biol. Chem.* — pg. 409 — VIII-1929 *(J. A. M. A.* — pg. 1148 — 12-X-1929).

Kühnau (W.) — Ueber die Behandlung der P. A. mit Duodenalsaft — *Deut. M. W.* — pg. 1222 — 10-X-1933.

Lemaire (A.) Lambin (P.) — Le probléme de l'A. P. — *Sang* — pg. 117 — 1933.

Lewis (G. E.) — The Smooth tongue — A study in deficiency disease. *Practitioner* — pg. 749 — XII-1930.

Lindström (E.) — Das Vorkommen der P. A. in vier Helsingforser Krankenhäusern im Verlauf der Jahre 1898-1927 — *Act. M. Sc.* — pg. 78—1-1930 — *(Lisboa M* — pg. 96 — 1931).

Löwenberg (W.) — Pathol. Bakterienansiedlung im Duodenum, etc. — *Kl. Woch.* pag. 548 — 26-III-1926 — *(J. A. M. A.* — pg. 1736 — 29-V-1926).

Manoel J. Ferreira (Dr.) — A pelagra — Porto — 1927.

Mário Rosa (Dr.) — A proposito de dois casos de A. P. — *Lisboa Médica* — pg. 593 — 1929.

Mário Simões Trincão (Dr.) — Sôbre um caso de A. P. sifilítica — *Portugal M.* pg. 225 — n.o 5 — 1928 — Com. ao III Congr. Nac. de Med. em 4-V-1928.

Martins Pereira (Dr. J. J.) — A. P. P. — *Med. contemporânea* — pág. 73, 89, 158 — 1928.

Mathieu (P.) — Syndromes neuro-anémiques — Paris 1925.

McAlpine (D.) — A review of the nervous and mental aspects of P. A. — *Lancet* — pág. 643 — 28-IX-1929.

McLester (J.) — Clinical síndromes that include achlorydria — *J. A. M. A.* — pág. 719 — 6-IX-1930.

Meulengracht — Myxedema simulating P. A. — *Ugesk. f. Laeg.* — pág. 721 — 5-VIII-1926 — (*J. A. M. A.* — pág. 1252 — 9-X-1926).

Middleton (W. S.) — The erythropoietic response of the various A. to liver therapy — *J. A. M. A.* — pg. 857 — 22-IX-1928.

Minot (G. R.) Murphy (W. P.) — Treatment of P. A. by a special diet — *J. A. M. A.* — pg. 470 — 14-VIII-1926.

——— — A diet rich in liver in the treatment of P. A. — Study on 105 cases — *J. A. M. A.* — pg. 759 — 3-IX-1927

——— — P. A. — Treatment with diet rich in liver — *Brit. M. J.* — pg. 674 — 15-X-1927.

Minot (G. R.) Murphy (N. P.) Cohn (E. J.) Le traitement de l' A. P. par un régime riche en foie ou par un extrait de foie — *Ann. de Med.* — IV-1928 — pág. 319.

Moynihan (B. A.) — A case of complete gastrectomy — *Lancet* — pg. 430 — 12-VIII-1911.

Morris (R.) Schiff (L.) Foulger (J.) Rich (M.) Sherman (J.) — Ueber die hämatopoetische Wirkung Konzentierten magensaftes (Addisin) bei pernizioser Anämie — *Münch. M. W.* — n.º 52 — 1932 — (*Lisboa M.* — pág. 98 — 1933).

Morris, Schiff, Foulger, Rich, Sherman — Notes on hematopoietic hormone — Addisin — in P. A. — *Brit. M. J.* — 10-XII-1932.

Morawitz (P.) & Seyfarth (C.) — A. P. P. — In Clinica Moderna de Klemperer (J.) e (F.) — Barcelona 1933 — Vol. I — pág. 224.

Moschcowitz (E.) — Relation of achlorhydria to P. A. — *Archives of Int. M.* — pág. 171 — VIII-1931. — (*J. A. M. A.* — pág. 1177 — 17-X-1931).

Mudaliar (A. L.) & Rao (K. N.) — P. A. in Pregnancy — *Ind. J. Med. Res.* — pg. 435 — X-1932.

Naegeli (O.) — Tratado de Hematologia Clínica — Barcelona 1934.

Pijper (A.) — Improved diffraction method for diagnosing and following course of P. and others A. — *Brit M. J.* — pág. 635 — 6-IV-1929.

Price-Jones (C.) — Red blood cell diameters — Oxford — 1933.

Riddle (M. C.) — P. A. — Blood regeneration during early remission — *Arch. Int. M.* — pg. 417 — IX-1930 — (*J. A. M. A.* — pg. 1374 — 1-IX-1930.

Riddle (M. C.) Sturgis (C. C.) — Effect of single massive doses of liver extract on patients with P. A. — *Am. J. M. Sc.* — pg. 1 — VIII-1930 — (*J. A. M. A.* — pg. 444 — 9-VIII-1930).

Rieux (J.) — Hematologie clinique — Paris 1923.

Riley (W. H.) — Achlorhydia preceding P. A. — *J. A. M. A.* — pág. 1908 — 12-XII-1925.

Rosenow — Enfermedades de la sangre — Barcelona 1931.

Rosling (E.) — Fall von Addison-Biermer Krankheit mit Glossitis und Akro parästhesien, ohne manifeste A. — *Acta Med. Sc.* — 21-X-1929 — pg. 467 (*J. A. M. A.* — pg. 1928 — 14-XII-1929)

Sabrazés (J.) — Angmentation du nombre et image nucleaire des eosinophiles dans les ankylostomyases et les necatoroses — *Monde M.* — pg. 459 — VI-1925.

Sabrazés (J.)—Traitement de l'A. P. de Biermer et de l'A. chronique, hipochrome, avec forte hypochlorhydrie, anachlodydrie ou achylie. — *Mond M.* — pg. 722 — 15-VI-1933.

Schlesinger (A.) — Demonstração do princípio anti-pernicioso no suco gástrico duma doente, com quadro hemático de A. P. por estenose do intestino delgado. Contribuição para a patogenia da A. P. — *Kl. W.* — n.º 8-1933 — (*Lisboa M.* — pg. 179 — 1933).

Schilling (V.) — El cuadro hemático — Barcelona 1934.

Saltzman (F.) — Liver therapy and bothriocephalus A. — *Finska Läk. Hand.* — pg. 600 — VII-1929 — (*J. A. M. A.* — pg. 1694 — 23-XI-1929).

Smithburn [K. C.] & Zerfas (L. G.) — Neural symptoms and signs in P. A. — *Arch. of Neur. a. Psy.*--pg. 1100--V-1931 (*J. A. M. A.* pg. 136 — 11-VII-1931).

Snapper (J.) Preez (J. G.) — Treatment of P. A. with desiccated hog's stomach

Stephan — Pathogenese der P. A. — *Münch M. W.* — 17-IV-1925. pg. 628 (*J. A. M. A.* — pg. 1883 — 13-VI-1925).

— *Arch. of Int. Med.*—pg. 771 — V-1931 (*J. A. M. A.*—pg. 490—15-VIII-1931).

Stern (H.) — Ein Frühsymptom der A. P. (Wundsein der Zunge und des Gaumens. — *Deut. M. W.* — pg. 1517 — 23-VII-1914.

Starr (P.) — The prevention of spinal cord degeneration in P. A. — *J. A. M, A.*— pg. 1219 — 11-IV-1931.

Strauss (M. B.) Castle (W. B.) — The extinsic (deficiency factor in P. and related A. — *Lancet* — pg. 111 — 16-VII-1932.

Strauss (M. B.) Castle (W. B.) — The etiology and treatment of anemia in pregnancy — *Lancet* — pg. 1198 — 4-VI-1932.

Sturgis (C. C.) & Isaacs (R.) — Desiccated Stomach in the treatment of P. A. — *J. A, M. A.* — pg. 747 — 7-IX-1929.

Sturtevant (M.) — Achlorhydria preceding. P. A. — *J. A. M. A.* — 21-XI-1925.

Suzman (M. M.) — Basal metabolism in P. A. and sub-acute combined degeneration of spinal cord.

Syllaba (L.) & Jedlicka (V.)—Le traitement hépatique, preuve nouvelle de l'independance et de l'unité pathogénique de l'A. P. *Ann. de Med.* — pg. 105 — I-1930.

Thaysen (Hess) — The coeliac affection — Idiopathic steatorrhoeas — *Lancet* — pg. 1086 — 25-V-1929.

Torre (G. D.) — Quelques remarques sur la technique de mesure de la résistance hemoglobinique du sang humain. *Sang* — 1933 — pg. 497.

Tscherkes (L. A.) & Goldstein (G.) — Phythotoxic phenomenon in P. A. — *Deut. M. W.* — pg. 434 — 15-III-1929.

Thiago de Almeida (Prof.) — Sindroma de Biermer Addison. Dois casos clínicos. Tratamento pelo método de Whipple — *Arq. de Clin. Med.*—*Fac. de Med. Porto* — pg. 225 — VII-1930.

Ungley (C. C.) — Effect of brain diet in subacute combined degeneration of the cord — *Lancet* — pg. 227 — 30-I-1932.

Vaughan (J. M.) — Gain in body weight associated with remissions in P. A. — *Arch. Int. M.* pg. 688 — V — 1931 (*J. A. M. A.* — pg. 490—15-VIII-1931).

Vaughan (J. M.) — A comparative Study of red cell diameter and red cell volume measurements — *Laucet.* 10-III-1934 — pg. 513.

Vaughan (J. M.) & Hunter (D.) — Treatment by marmite of megalocytic anaemia occurring in idiopathic steatorrhoea — *Lancet* — pg. 829 — 16-IV-1932.

Villa (L.) — Le Anemie Perniciose — In Emopatie de Ferrata. Vol. I — P. I. — pg. 295 — Milano 1934.

Weil (P. E.) & Bernard (J.)—Le cancer de l'estomac chez les Biermériens guéris. — *Presse Med.* pg. 977 — 19-I-1935.

Weil (P. E.) Pollet, Levy & Flandrin - Les traitements nouveaux de l'A. P. P. — *Sang* — pg. 218 — 1928.

Weil (P. E.) — Les cas d'A. biermériennes resistant au traitement hépatique simple ou mixte. *Sang*, pg. 426 - 1929.

Weil (P. E.) & Sée (G.) — Syndromes neuro-anémiques et opothérapie hepatique *sang* — 1930.

Weinberg (M.) & Combiesco (N.) — Lésions hemorragiques causées par le B. perfringens. *Ann. Inst. Pasteur* — XI-1930.

Wörpel — Über die Hämoglobin Resistenz bei Anämien — Zeit. f. kl. M. pg. 318 — 1927 — (*Sang.* pg. 90 — 1928).

Índice

PÁGINAS

Palavras prévias . . . . . IX-XIV
Observações (I a XXVI) . . . . . XIV-CXLII

Anemia Perniciosa de Addison-Biermer

Definição e designação 3
História 7
Sintomatologia clínica 23
Sintomatologia analítica 57
Anatomia patológica 99
Diagnóstico 105
Positivo 105
Diferencial 108
Formas clínicas e complicações (incluindo as A. P. de causas aparentemente conhecidas) » 113
Evolução, prognóstico e duração 131
Étio-patogenia 136
Terapêutica 144
Conclusões 151
Bibliografia 155