

SECÇÃO DE TUBERCULOSE DO DEPARTAMENTO DE SAÚDE DO ESTADO
Diretor: DR. DECIO DE QUEIROZ TELLES

REAÇÕES DE TUBERCULINA — SUA INTERPRETAÇÃO, SEU VALOR NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE (*)

DR HOMERO SILVEIRA

(Da Clínica Infantil do Inst. "Clemente Ferreira").

I — RESUMO HISTÓRICO

A descoberta da tuberculina e o seu emprego no diagnóstico da infecção tuberculosa tem suas origens nas idéias pastorianas.

Quando ROBERTO KOCH descobriu, em 1882, o bacilo que tem o seu nome, andava em grande vóga a bacterioterapia. A vacina anti-carbunculosa era empregada com êxito o que levou KOCH a pensar na bacterioterapia anti-tuberculosa. No curso dos seus estudos experimentais com o bacilo tuberculoso, KOCH verificou o fenômeno a que seu nome está ligado e pelo qual uma cobaia após uma primeira infecção atinge um gráu tal de imunidade que a segunda infecção não tem de regra senão pouca importância. Outro fato também foi observado: nos animais sãos as culturas mortas injetadas em grande quantidade apenas davam abscessos, enquanto que nos animais tuberculosos, si uma pequena quantidade bastava para matar, quantidades infinitesimais metódicamente injetadas chegavam a mante-los com vida e mesmo a melhora-los. A bacterioterapia anti-tuberculosa parecia, assim, cheia de promessas. Entretanto, os corpos bacilares eram difficilmente reabsorvíveis e resultavam abscessos. Era preciso chegar-se a um produto que, encerrando as mesmas vantagens imunisantes, não contasse com esses inconvenientes. Foi pesquisando um agente curador, extraído do bacilo e bem tolerado pelo organismo que KOCH foi conduzido à descoberta da *tuberculina* (1890). Chama-a então de *linfa*. Injetando esse produto em casos de lupus ele obtem melhoras surpreendentes. Outros resultados felizes confirmam sua

(*) Aula do Curso de Tisiologia realizado pelo Instituto "Clemente Ferreira", em setembro de 1940.

esperança de ter descoberto a vacina da tuberculose. Ele chega a afirmar no Congresso de Berlim, em 4 de agosto de 1890, numa comunicação memorável “ter encontrado o remédio específico da tuberculose”. Com sua *linfa* ele possuía o meio, dizia:

- 1.º — de imunisar a cobaia contra a tuberculose;
- 2.º — de parar a evolução da moléstia na cobaia em plena generalização tuberculosa;
- 3.º — de curar em algumas semanas a tuberculose pulmonar incipiente do homem.

A *linfa* é então introduzida na prática médica, embora KOCH não revele o seu modo de preparação. As curas de KOCH, as melhoras que assinalam VON BERGMANN, KRAÜSE, LÉVY, FRÄNTZEL, KÖHLER, melhoras tais que a cura definitiva parecia apenas uma questão de tempo, criam um prodigioso entusiasmo pelo novo remédio. Os doentes e os médicos afluem a Berlim. A *linfa* é cedida a peso de ouro.

Para penetrar o segredo de sua preparação os laboratórios redobram de atividade. ROUX e METCHNIKOFF dispõem de algumas gotas de *linfa* e notam que o cheiro é característico das culturas em meio glicerinado. Chegam a fabricar uma substância semelhante. Outros bacteriologistas alcançam idênticos resultados. BUJWID prepara uma substância vizinha da *linfa* mas duas vezes menos ativa, à qual dá o nome de *tuberculina* o qual ficará ligado ao producto de KOCH.

Em princípios de janeiro de 1891 KOCH decide fazer conhecida a preparação do seu produto, conhecido até hoje sob o nome de *velha tuberculina de KOCH* (T.K) ou *Alt Tuberkulin*. Fôra até então impedido de fazê-lo pelo “Conselho Central de Medicina” e principalmente pelo seu presidente VON GOSSLER. O novo remédio devia ser propriedade do Estado e vendido em proveito do tesouro.

A preparação da *tuberculina* é fruto de uma interpretação apressada de KOCH, que julgava existir nos corpos bacilares uma substância tóxica hipotética, que só era libertada em dóse curativa quando os bacilos eram numerosos. Assim raciocinando, KOCH tentou isolar essa substância. Para tanto, tomou 1 litro de caldo de carne levemente alcalinizado. Juntou aí 10 grs. de peptona + 40 ou 50 grs. de glicerina. Colocou tudo num balão de fundo chato de volume triplo do da mistura. Esterilizou o balão no autoclave a 120º. Semeou aí, em seguida, um fragmento de cultura de bacilos tuberculosos, deixando tudo numa estufa a 38º durante 6 a 8 semanas, até que a pele da superfície líquida, completamente desenvolvida, tendia a despregar-se. Esterilizou novamente o balão no vapor d'agua a 100º. Concentrou o conteúdo ao banho-maria até que reduzisse ao decimo. Filtrou-o. Obteve um líquido xaporoso e escuro, de cheiro agradável, facilmente alterável pela luz e o calor, a que chamou *linfa* e que mais tarde seria chamado *tuberculina*. Esse filtrado contém as toxinas difusas no meio de cultura e também os

corpos microbianos que o filtro deixou passar. KOCH reconheceu aí as seguintes propriedades:

1.º — era o filtrado inofensivo, mesmo em doses fortes, nos indivíduos sãos;

2.º — provocava reações apreciáveis, mesmo em doses mínimas, nos indivíduos tuberculosos (febre, [reações gerais], mal estar, calafrios, etc.) de intensidade e duração dependentes da dose injetada; ao mesmo tempo as lesões tuberculosas eram invadidas de uma congestão mais ou menos pronunciada. (reação focal). Tendo observado este fenômeno KOCH afirmou que *era possível usar-se a tuberculina também como meio diagnóstico*. A estas reações gerais e focais — observadas por KOCH sobrepoz-se depois mais uma: a reação local, que lhe escapara à observação. No ponto de inoculação aparecia constantemente uma área inflamatória quando o individuo era tuberculoso. SCHICK verificou que ela não aparecia nos indivíduos sãos e ESCHERICH denominou-a “reação da picada” (Stichreaktion). Foi HAMBURGER, porém, quem reconheceu o seu alcance, recomendando-a como processo propedêutico.

Os desastres causados pela aplicação da tuberculina como meio terapêutico e mesmo diagnóstico, na multidão que acorreu a Berlim atraída pela maravilhosa descoberta, afastaram-na do manuseio clínico. Além disso apareceram observações desconcertantes para o tempo: doentes adiantados, caquéticos, não reagem à tuberculina, ao passo que indivíduos, até então considerados sãos, reagem francamente. Foi PIRQUET (de Viena) quem esclareceu estes aparentes paradoxos. Verificou ele que um menino que tomara uma injeção de sôro escarlatinoso reagiu, no mesmo dia, à proteína estranha, diversamente da regra habitual que costuma intercalar 9 a 10 dias entre a injeção de sôro e seus fenômenos consequentes — regra a que o mesmo menino obedecera na primeira vez. Deduziu daí PIRQUET a sua teoria sobre o tempo de incubação. Havia um certo grau de imunidade nos organismos dos revacinados e daí a rapidez com que se operava nêles a reação cutânea. Idênticos estudos feitos em relação à vacina anti-variólica fortaleceram a verdade científica do *encurtamento do tempo de incubação*. PIRQUET resolveu então experimentar a tuberculina segundo o processo usual da linfa variólica, descobrindo, assim a *reação de PIRQUET* (cuti-reação) e atribuindo a sua positividade a certeza de uma infecção tuberculosa anterior. A reação de PIRQUET, é pois, a simples e inócua exteriorização cutânea de uma infecção tuberculosa existente no organismo. Pela cuti-reação o organismo infeccionado só apresenta a inofensiva reação local sem a concomitância das reações geral e focal, que lhe são nocivas. Ela dissocia, pois, os efeitos da tuberculina, afastando os que são prejudiciais e isolando o efeito local, inócua. A reação de PIRQUET permitiu ainda o reconhecimento da universalidade da infecção tuberculosa e a exata compreensão dos paradoxos verificados anteriormente no emprego da tuberculina. VON PIRQUET tem o grande mérito da des-

coberta da aplicação da tuberculina como meio diagnóstico certo da infecção tuberculosa.

É este o tema que nos interessa neste trabalho. Por isso deixamos de lado tudo quanto se relacione à tuberculinoterapia para só encarar a tuberculina — meio propedêutico.

II — QUE É A TUBERCULINA?

Afirmam os autores em geral que até hoje não sabemos exatamente o que seja. OREL diz que sabemos apenas o que ela não é... Não obstante, examinemos os dados que nos conduzem ao seu conhecimento mais íntimo.

A análise química da tuberculina oferece uma grande analogia com a constituição química dos bacilos. Encontram-se aí os componentes do bacilo de Koch mais ou menos modificados. As pesquisas sobre a constituição química do bacilo tuberculoso começaram com os trabalhos de AUCLAIR e de PARIS (1897-1909) que se esforçaram por separar os seus elementos constitutivos. Nestes últimos 17 anos, graças aos trabalhos dos autores americanos e de MACHEBOEUF e seus colaboradores em França, que a possibilidade de fracionar o bacilo permitiu penetrar sua complexidade química. O bacilo é dividido em três grandes frações: uma *fração proteica*, uma *fração lipica* e uma *fração poli-sacaridio*. Os químicos estão de acordo em atribuir à fração *proteica* as reações tuberculínicas gerais e focais. É desta fração proteica que F. SEIBERT isolou, sob forma cristalina, partindo do meio sintético de Long (formado de asparagina: 5 grs.; fosfato monopotássico 3 grs.; citrato de amônio 5 grs.; carbonato de sódio anidro 2 grs.; sulfato de magnésio — 1 gr.; citrato de ferro amoniacal — 0,05; glicerina — 50 cc. e água 1.000 cc.) sobre o qual tinham sido cultivados bacilos tuberculosos, uma proteína solúvel na água, que mata cobaias sensibilizadas nas doses apropriadas. Os químicos pensam que é o “princípio ativo” das tuberculinas: a verdadeira tuberculina. É uma núcleo-proteína cuja estrutura química parece análoga, em certa medida, à da proteína 304 extraída do bacilo tuberculoso por T. B. JOHSON, D. GOGILL e E. B. BROWN.

Não obstante, autores existem que afirmam não ser a tuberculina nem albumina, nem albumose, nem polipeptido, nem protease, nem lipóide... BIELING encontra-a extremamente absorvível. Até na dose de 1:1.000.000 ha estudos que a mostram capaz de produzir reação. Isto mostra o potencial de sua sensibilidade.

III — MECANISMO DAS REAÇÕES TUBERCULÍNICAS

Ha uma série de teorias que tentam explicar a ação fisiológica das tuberculinas. Antes de entrarmos no seu estudo façamos algumas

considerações sobre a ação fisiológica em si. As tuberculinas são substâncias relativamente pouco tóxicas para os animais sãos enquanto constituem um veneno extremamente violento para os organismos tuberculosos. Só as tuberculinas muito ativas como o tuberculol B e C de Landmann empregadas em doses fortes (respectivamente 0, cc 5 e 1 cc) podem provocar acidentes mortais na cobaia sã (P. GEIBEL). É preciso para obter os mesmos efeitos 1 gr. de tuberculina bruta de Koch precipitada pelo álcool, e mais ou menos 0,30 centgrs. no camondongo. Seriam as peptonas que esses produtos têm em abundância, a causa dos fenômenos de intoxicação? A. MARIE e M. TIFFENEAU resolveram esta questão usando tuberculina sem peptona pela via intra-cerebral preconizada por VON LINGELSHEIM e A. BORREL: 3 a 5 mgrs. de tuberculina precipitada ordinaria e sómente 0,mg. 75 de tuberculina precipitada sem peptona matam uma cobaia de 500 grs. quando este veneno é levado diretamente em contacto com as células cerebrais. Sub-cutâneamente, em animais tuberculosos, estas mesmas tuberculinas manifestam uma toxidez infinitamente maior. H. BING e V. ELLERMANN acham que alguns fosfatídios teriam a propriedade de aumentar os efeitos tóxicos da tuberculina para os organismos tuberculosos. Esta propriedade *ativante* seria manifesta para um diaminofosfatídio da gema do ovo — a *albina*.

HANS MUCH emitiu a seguinte opinião: a tuberculina como se emprega habitualmente — é uma mistura de alguns *antigenos parciais* que se pode dissociar por meio de ácidos fracos fazendo agir esses ácidos sobre os corpos bacilares. Obtem-se assim primeiro uma substância solúvel na agua, que seria a tuberculina verdadeira (L) e uma outra insolúvel, que é a tuberculina residual (R). Esta última por sua vez também se decompõe em três sub-produtos: albuminas, lipidios e gorduras. Cada uma dessas substâncias chamadas *antigenos parciais* (partigenos) dá lugar a reações locais e gerais que lhes são próprias e engendram anticorpos específicos (anticorpos parciais). *Mas só o partigeno solúvel na agua mata a cobaia tuberculosa.* Os outros dão lugar a reações que se contrariam, se interferem. Resulta disso que o antígeno misto pôde não dar reações enquanto que um antígeno parcial produz uma.

Passemos a examinar as teorias que procuram explicar o mecanismo das reações. Temos:

I.^o — *a teoria da adição*, hoje decadente. A reação geral febril resultaria do encontro da tuberculina introduzida artificialmente com a pre-existente no organismo infectado.

Crítica: 1.^o: a tuberculina provoca reações locais intensas em torno de focos tuberculosos antigos, latentes, incapazes, pois, de resultar a formação de abundantes quantidades de tuberculina livres nos humores.

2.^o: injeções repetidas de doses muito fracas de tuberculina, impotentes por si só de produzir reações térmicas preceptíveis, bastam

entretanto, para determinar reações celulares inflamatórias no seio e em torno desses mesmos focos tuberculosos.

II.º — ROBERTO KOCH supunha que a tuberculina ativa o “processus” de necrose dos focos tuberculosos, assim como a febre de reabsorção dele resultante. A tuberculina encerraria, assim, certa quantidade de substância necrotizante, que, em dose elevada, atuaria também nos indivíduos sãos, destruindo os leucocitos e outras células e produzindo febre e outros sintômas. No indivíduo tuberculoso uma dose muito menor seria suficiente para desencadear os efeitos tóxicos, particularmente nos arredores da localização dos bacilos.

KOCH não precisa bem em que consistiria a tal substância necrotizante e sabemos hoje que não são necessárias doses elevadas de tuberculina para reagir nos indivíduos sãos. KOCH desconhecia a verdade dos indivíduos sãos infectados.

III.º — PIRQUET atribuiu a ação da tuberculina a uma reação entre antígeno e anti-corpo (érgeno) com formação de um composto tóxico (apotoxina) que produzia a pápula inflamatória e a sua aureola avermelhada. A qualidade do antígeno (tuberculina) influiria sobre a intensidade da reação e a quantidade de anticorpos seria responsável pela rapidez do seu aparecimento.

IV.º — BESSAU, entretanto, demonstrou que não se tratava de reação entre antígeno e anticorpo porque a sensibilidade à tuberculina não se transmitia passivamente, segundo se patenteou na experiência de parabiose de ROHMER e KÖHLER. Para BESSAU a sensibilidade à tuberculina é função de células vivas, de tuberculocitos, que se formam em adição à infecção. Esses tuberculocitos serão permanentes si os bacilos são vivos e passageiros no caso de bacilos mortos.

V.º — WASSERMANN e BRUCK insistem, porém, nesta questão dos antígenos e anticorpos. Para estes autores, nos focos tuberculosos e em torno deles forma-se uma *anti-tuberculina* suscetível de fixar a tuberculina. Esta anti-tuberculina, produzida em excesso ao nível das lesões tuberculosas poderia mesmo difundir-se no organismo e se encontrar em maior ou menor quantidade, livre no sangue. A reação geral térmica e as reações de fôcos resultariam da combinação ou da neutralização desta anti-tuberculina pela tuberculina introduzida artificialmente, de modo que a reação de fixação do complemento se opera assim *in vivo* e *com a maior intensidade ao nível das lesões tuberculosas*. Os indivíduos idenes (virgens), não produzindo anti-tuberculina nos humores, compreende-se que as injeções de tuberculina não acarretam nêles a formação do complexo hipertermizante.

O termo *anti-tuberculina* é mal escolhido porque lembra a *anti-toxina* suscetível de neutralizar a tuberculina, segundo um mecanismo analogo ao da que reage neutralizando a toxina diftérica ou tetânica. Ora, o complexo resultante da combinação da anti-tuberculina com a tuberculina não é precisamente neutro, pois que se manifesta por efeitos tóxicos traduzidos nas reações térmicas e dos focos.

VI.º — MAURICE NICOLLE faz compreender melhor o mecanismo das ações tuberculínicas a propósito da sua “concepção geral dos anticorpos”, demonstrando a existência nos humores dos indivíduos tuberculosos de uma *lisina da endo-toxina tuberculosa*. Esta *lisina decompõe a tuberculina injetada* e põe em liberdade a substância que determina os acidentes inflamatórios locais e gerais febrís.

A teoria das ações líticas foi esposada por WOLFF-EISNER. Ela explica porque as reações tuberculínicas gerais são intensas e aparecem rapidamente nos indivíduos cujos humores são ricos em lisina; e, si é exato que a lisina se acumula ou seja produzida em maior quantidade em torno dos focos tuberculosos *em evolução*, ela explica também porque esses focos se tornam, após uma injeção de tuberculina, a séde de processos inflamatórios tão exatamente localizados.

VII.º — ARLOING, RODET e J. COURMONT explicam as reações tuberculínicas achando que a hipertermia devia ser a consequência da destruição de alguns elementos do organismo que agiam, então, sobre os centros nervosos termogenéticos.

VIII.º — HERTWIG, BABES, MEYER, EHRLICH e outros autores apresentam novas concepções baseadas, via de regra, na essência de ser a reação uma *reação de antígeno e anti-corpo* ou um *fenômeno de hipersensibilidade protéica*.

IX.º — Seriam os fenômenos observados com a tuberculina análogos aos *fenômenos de anafilaxia de Ch. Richet?*

Veremos que não.

a) A tuberculina parece sensibilizar animais sãos quando injetada em altas doses, sobretudo intra-venosas. Mas *esta sensibilização*, que foi obtida por Marie e Tiffeneau, Slatineanu e Danielopolu, O. Bail, Orsini, Calmette com M. Breton e Georges Petit, *desaparece no fim de alguns dias*, quando a tuberculina foi eliminada, *em lugar de persistir e de se acentuar, como seria o caso si a tuberculina exercesse uma ação anafilatisante*.

b) Quando se injeta (CALMETTE) em homens e animais sãos doses muito fortes e progressivamente crescentes de tuberculina bruta (2 a 10 mg. no homem, p. ex.) chega-se, após 7 ou 8 injeções, a determinar reações febrís. Mas estas reações, frequentemente fortes, sempre de curta duração e muito precoces não têm o mesmo caráter das verdadeiras reações tuberculínicas. Elas são, além disso, inconstantes e si as injeções são continuadas sem que se aumentem as doses, *elas se atenuam, depois desaparecem completamente em vez de se agravar, como seria o caso si se tratasse de um fenômeno de anafilaxia*.

E. SELIGMANN e E. KLOPSTOCK retomaram estas experiências. Cobaias sãs que receberam, 0,cc1 ou 0,cc2 de tuberculina bruta não apresentaram nenhuma sensibilização. Mas injeções sub ou intra-cutâneas repetidas à dose de 0,cc2 em intervalos de alguns dias deram uma sensibilidade correspondente a uma injeção intra-venosa

de 0,cc2 ou 0,cc3 da mesma substância (abaixamento marcado da temperatura e outros sintômas de choque anafilático). Em cobaias testemunhas tratadas com injeções de caldo glicerinado nada se observou. Em nenhum caso estes autores obtiveram reações cutâneas típicas após injeção intra-dérmica de 0,cc2 de tuberculina em cobaias preparadas como foi indicado.

CALMETTE se convence de que as *pseudo-reações tuberculínicas observadas em indivíduos sãos, aparentemente sensibilizados, eram devidas às impurezas da tuberculina e não à tuberculina em si, porque as mesmas experiências refeitas com uma tuberculina não peptonizada, preparada com culturas em meio mineral à base de succinimida adotada pelo autor, não conduziram nunca ao mesmo resultado: nem no homem nem nos animais sãos houve sensibilização.* Conclue CALMETTE, em resumo, que a reação tuberculínica, nos tuberculosos, não póde ser encarada nem como um fenômeno de anafilaxia, nem como um fenômeno de anafilatoxia. Resultaria da *ação lítica* de algumas substâncias, contidas nos humores dos indivíduos *bacilizados*, sobre a tuberculina, e *esta ação lítica dá lugar à formação de um produto tóxico e hipertermizante*, que é o fator essencial das reações tuberculínicas gerais ou locais.

IV — ESPECIFICIDADE DA REAÇÃO TUBERCULÍNICA

Existe uma relação biológica particular entre o organismo infectado e o germe infectante?

Inúmeras investigações se realizaram tendentes a negar ou a provar esta especificidade. Era preciso demonstrar que só os tuberculosos reagem à tuberculina e que só a tuberculina provoca nêles o mesmo tipo de reação.

PIRQUET não vacilou na afirmativa baseando-se nos seus estudos e em 200 necropsias de indivíduos que mostraram “post-mortem” a confirmação de uma cuti-positiva verificada em vida.

SCHREIBER injetou em latentes idenes, sem o menor acidente, doses enormes de tuberculina (50 mgrs.).

HAMBURGER injetou em uma menina de 6 anos, 500 mgrs. e em um latente 1.000 mgrs.

ENGEL e BAUER atingiram 20.000 mgrs. em uma criancinha.

Uma ou outra reação anespecífica, ocorrida raramente a um ou outro investigador, em experimentações análogas, é encarada por RIST como produzida sempre por *impurezas* contidas na tuberculina.

Os indivíduos idenes mostraram sempre uma grande tolerância para doses enormes da linfa de KOCH nas tentativas de imunização artificial pela tuberculina. Os infectados pelo bacilo de KOCH já se comportam muito diferentemente: apresentam reações violentíssimas e incontidas a doses infinitamente pequenas. 5 ou 10 mgrs.

apenas desencadeiam reações pronunciadas no indivíduo tuberculoso. Uma cobaia sã que suportou impunemente cerca de 50.000 mgrs. de tuberculina, não suportaria 10 ou 20 mgrs. si tivesse sido infectada 4 semanas antes. BORREL demonstrou que não suportaria mesmo nem a milésima parte de 1 mgr. si fosse aplicada por via central.

O contraste de tolerância, é, pois, eloquente!

Ha, comtudo, observações tendentes a provar que indivíduos sãos também reagem à tuberculina. GROSSER e KEILMANN mostraram que reações aparecidas no local de injeções intracutâneas eram apenas reações traumáticas que desapareciam, em geral, em 48 horas. BESSAU conseguiu reação intracutânea em cobaias e indivíduos sãos, pela inoculação prévia de bacilos mortos. Do mesmo modo LANGER e outros observadores, MÓRO e KELLER com algumas variantes. Estes mesmos obtiveram a reação positiva sensibilizando anteriormente o animal com vacina anti-variólica e tuberculina, em vez de bacilos mortos. E FERNBACH foi além, empregando apenas caldo glicerinado simples, conjuntamente com a linfa anti-variólica. E conseguiu reação positiva não só à tuberculina como também ao caldo. Todavia, todas estas reações se distinguem facilmente da verdadeira tuberculínica exercida nos indivíduos infectados porque: 1.º, se processam muito mais rapidamente; 2.º, atingem o apogeu em 24 horas e desaparecem em 48 horas; 3.º, além disso, só foram conseguidas com aplicação intracutânea, jamais pela prova cutânea de PIRQUET.

Tudo isso se explica cientificamente pelo fenômeno de SANARELLI-SCHWARTZMANN, isto é, por uma alergia anespecífica ou para-alergia e não destrói a verdade de que só o indivíduo com bacilos tuberculosos vivos no organismo apresenta as reações típicas da tuberculina.

Mas ainda existem outras objeções. Os tuberculosos apresentam reações análogas com outras substâncias (produtos albuminoides, peptonas, deuterio-albumoses e especialmente produtos bacterianos — MATTHES e KHREL, ENZ, TEZNER, KORBER, etc.) SORGO disse logo que eram reações anespecíficas e SELTER mostrou mais: que elas só apareciam nos tuberculosos porque o *infectado pelo bacilo de KOCH é muito mais sensível aos excitantes biológicos do que o indivíduo indene*. Outros autores comprovam isto e mostram ainda que a pele dos tuberculosos reage a todas as substâncias que provocarem no seu organismo reações gerais. Além disso, os que não reagem à tuberculina não reagem também aos outros produtos (SELTER, NOBEL-ROSENBLUTH). Podemos, pois, concluir com REDEKER e a maioria dos autores que a sensibilidade da pele à tuberculina caminha paralelamente à sensibilidade cutânea às substâncias protéicas. Qualquer modificação em uma força a outra no mesmo sentido. Mas nesse paralelismo existe uma diferença respeito à dose. SCHMIDT, um dos negadores da especificidade da tuberculina diz que uma injeção de 1 cc. de leite produz reações análogas às da tuberculina. HAYECK friza, porém, que em 1 cc. de leite ha 30 mgrs. de pro-

teínas, ao passo que 1 mgr. de tuberculina, que dá reações equivalentes, só contém 0,003 mgrs. de proteínas. Concluamos: *só a tuberculina, nas pequenas doses em que é aplicada, dá as reações típicas nos indivíduos infectados.* Todas as outras substâncias exigem doses maiores que a tuberculina. *A tuberculina age diretamente,* diz MANCINI, enquanto as outras substâncias agem indiretamente. Invoca-se ainda o característico de que uma reação tuberculínica não muito antiga reativa-se diante de uma nova reação feita em outro lugar. SELTER e TANCRÉ acrescentaram ainda que esse mesmo fenômeno podia aparecer em qualquer outra inflamação cutânea anterior de etiologia muito diversa. Mas BLUMENBERG opõe ao fato julgado peculiar à tuberculina a verificação da mesma coisa com extrato de colibacilos. E diz mais, que até a pápula tuberculínica em sua estrutura anátomo-patológica idêntica às dos tecidos tuberculosos (células gigantes rodeadas de células tuberculoídes) era reproduzida com o colibacilo. ZIELER frizou, porém, que a tuberculina só produzia tal estrutura tuberculoíde num indivíduo infectado, não sendo capaz de produzi-la, nem mesmo em doses enormes, em indivíduos indenes, ao passo que o extrato de colibacilos a causava em ambos. Além disso, si o extrato de colibacilos fosse filtrado, nem no tuberculoso essa estrutura aparecia... Todas estas ocorrências se explicam hoje pelo fenômeno de Sanarelli-Schwartzmann. A própria estrutura tuberculoíde não é peculiar a este ou aquele germe, pois decorre do mesmo citado fenômeno; isto é, exige para a sua formação a sensibilização prévia do animal. E' consequência da reação alérgica ou para-alérgica do animal sensibilizado, segundo demonstrou LEWANDOWSKI. Outros autores como BORDET, DIENES, JODASSOHN, HEISE, BROWN e POTTER confirmam estes fatos.

Todas as inúmeras discussões sobre o assunto resultam afinal que, sendo ou não específica a reação tuberculínica — a verdade é que *só o infectado pelo bacilo de KOCH apresenta a reação típica e que só a tuberculina, mas doses usuais, provoca nos infectados o tipo dessas reações.*

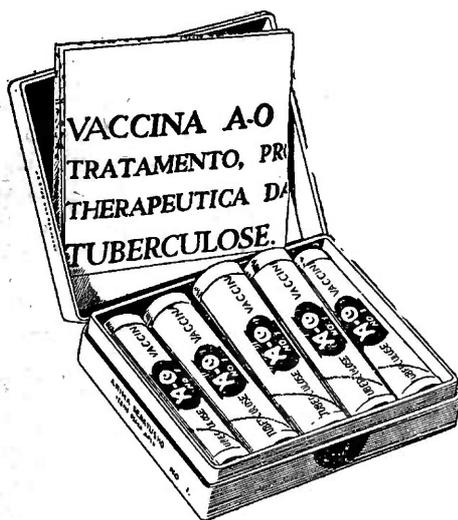
H. KOCH, DEBRÉ e LAPLANE afirmam que o único meio de determinar a especificidade do processo (tuberculoso, primo-infecção) é a reação tuberculínica cutânea.

E E. EIZAGUIRRE escreve que toda reação tuberculínica positiva é prova evidente e indiscutível de que o organismo que a apresenta padeceu ou padece uma lesão tuberculosa.

V — PROCESSOS USADOS PARA A REAÇÃO TUBERCULÍNICA

São muitos e variados os processos que se empregam nos exames pela tuberculina.

a) Temos em 1.º lugar o processo de KOCH, hoje em desuso, consistindo na injeção sub-cutânea de tuberculina. Ha reação ge-



Vacina contra a Tuberculose

A—O

A vacina A—O é uma suspensão de bacilos tuberculosos do tipo humano, creados em meios de cultura capazes de conservar as suas facultades imunisadoras, isentando-os de seu elemento alergeno.

A imunidade creada pela vacina A—O é ativa e prepara o organismo para resistir aos assaltos ocasionaes do bacilo da Tuberculose.

Seu emprego profilatico está grandemente difundido em seu paiz de origem, onde as estatisticas officiais extraidas de relatorios de experimentos feitos no Exercito Japonez, afirmam sua alta eficacia.

Destina-se ao tratamento e sobretudo á profilaxia da Tuberculose.

A—O numero 1 emprega-se com o fito terapeutico.

A—O numero 2 emprega-se com fim profilatico.

Compreende duas series, uma infantil outra adulta.

O intervalo entre as applicações varia, sendo de oito a dez dias para fins terapeuticos e de vinte dias para fins profilaticos.



Sinomenina Hidroclorica



Especifico para reumatismos e neuralgias

A Sinomenina Hidroclorica, ora apresentada aos clinicos do Brasil, é um produto ha muitos anos empregado no Japão.

Sua eficacia explica seu uso constante desde tempos antigos. E' um produto vegetal obtido de uma planta medicinal ha muito empregada como remedio especifico do reumatismo e da neuralgia.

O alcaloide cristalizado retirado desta planta, da familia das Menispermaceas, tem a propriedade de dilatar os vasos sanguineos locais e acelerar a produção fisiologica da linfa, facilitando as trocas organicas.

INDICAÇÕES:

Exerce maravilhosos efeitos sobre o reumatismo agudo e cronico, torti-colis, lumbago etc. Uma serie de cinco applicações é na maioria das vezes suficiente para o tratamento.

Empregam-se uma a duas vezes ao dia até alcançar o resultado almejado.

PRODUTOS JAPONEZES DE QUALIDADE

Importadores:

HARA & CIA. LTDA.

Praça da Sé, 54 — 1.º andar — Caixa Postal, 2.012 — Tel. 2.7104

SÃO PAULO

PYORRHÉA

Gengivas sangrentas, dentes abalados e mau halito: Resultados positivos em 8 dias, com o específico

PYORRHON.

CONSULTAS: 30\$000.

DEMONSTRAÇÕES PRÁTICAS AOS SENHORES MÉDICOS E DENTISTAS.

DR. CLINEO PAIM

Rua Barão de Itapetininga, 120
5.º andar - Salas, 505 e 506

(Casa Guatapará)

Tel: 4-4050 - SÃO PAULO

ENDOSCOPIOS

PARA TODOS OS CASOS DE DIAGNOSTICA E CIRURGIA



CISTOSCOPIO UNIVERSAL
"MIRA - MORAES BARROS"
PATENTE 26000 - -

Cistoscopia Mira LTD.
RUA CESARIO MOTTA 335 TEL. 4-1811 CAIXA POSTAL 2425

SÃO PAULO

Pyorrhon

Um medicamento que veio resolver os casos de Gengivites e Pyorrhéa

A TESTADO

E' para mim um prazer atestar que venho empregando em minha clinica com os mais brilhantes resultados, o **Pyorrhon**, medicamento de escol para o tratamento da Piorrhéa Alveolar e das Gengivites.

Tambem venho calorosamente recomendando o seu uso aos meus pacientes, porque assim fazendo estes teem assegurada a perfeita saude do seu meio bucal.

O **Pyorrhon** é um preparado que pela propaganda honesta com que é lançado e pelos seus meritos, merece da nossa classe a melhor acolhida.

São Paulo, 6 de Outubro de 1939.

Octavio Demacq Rosas.

Receite PYORRHON aos seus clientes

ral (mau estar, desanimo, dores articulares, distúrbios gástricos e, particularmente, um aumento de temperatura). Começa de regra 8 a 10 horas depois da injeção mas pode vir tardiamente, mesmo após alguns dias. Comumente se considera um aumento de 0,05 na temperatura em relação aos dias anteriores como reação positiva. KOCH recomendava começar com a dose de 1 mgr. de tuberculina, subindo gradativamente até 10 mgr. Não havendo reação febril o resultado era negativo. PETRUSCHKY começa com menos: 0,1 mgr. e vai só até 5 mgr. MÜLLER e BANDELIER-ROEPKE iniciam a prova com 0,2 mgr. e só vão a 5 mgr. também.

CZERNY e MÓRO consideram esta reação nociva e perigosa na infância. CALMETTE dá como contra-indicações do seu emprego: pessoas com temperatura (maximas superiores a 37,3, que deverão ficar acamadas até normalisar a temperatura caso queiram fazer a prova); hemoptises recentes ou antigas; convalescentes de moléstias infectuosas; cardiopatas; albuminuricos; diabéticos; doentes do sistema nervoso ou dos órgãos dos sentidos.

b) CALMETTE, MAURICE BRETON e J. MINET empregaram a reação tuberculínica por absorção retal, injetando em doentes, sob forma de lavagem, 0, gr. 01 de tuberculina misturada a 50 grs. de leite. Obtiveram mais ou menos constantemente a reação febril característica. Este processo, é, às vezes infiel porque a absorção retal pelo grosso intestino é variavel segundo os indivíduos e, por esta e outras razões, não está na prática corrente.

c) F. HAMBURGER recomenda a chamada "reação de picada" de Escherich: — injeção sub-dérmica de 1/10 de mgr. de tuberculina antiga de KOCH, que se exteriorisa pela reação no túnel cutâneo aberto pela agulha. Também é um processo em desuso.

d) Temos ainda a oftalmo-reação de CALMETTE e WOLFF-EISNER. Consta ela da instilação de 1 gota de solução de tuberculina a 1% ou tuberculina antiga de Koch no saco conjuntival, apresentando, depois, os aspectos característicos descritos pelos autores.

A reação está hoje fora de uso porque é irritante, podendo dar pseudo-reações de difícil distinção além de queratites, írido-coroidites com esclero-queratites e mesmo cegueira completa, segundo o afirmam, ROEMER e KALT.

e) Sem valor prático apreciável e por isso mesmo desusadas, também temos as reações de OPPENHEIM (uma gota de tuberculina na uretra); POLLACCI (a chamada labio-reação); RICHTER-PAGANO e SCHWAB (vagino-reação); LAFFITE-DUPONT e MOLINIER, MÖLLER (rino-reação); TEDESCHI (aurículo-reação).

f) Não se usam também as variantes cutâneas ou trans-cutâneas de LIGNIÈRES (consistindo em raspar a pele e aplicar ou friccionar uma gota de tuberculina); de FEER (atritar a pele antes com esmeril); de GRASS (que apenas substitue o esmeril por lixa); de BRANDES (que executa a mesma coisa com terra de infusório); de PONDORFF (que faz lanhos na pele).

g) A prova de LAUTIER também chamada do esparadrapo, sendo uma das reações cutâneas e de quasi nenhum uso atualmente, foi modificada em 1933 por GROZIN, que dá notícia disso no "American Journal of Children", de julho desse ano. A técnica original publicada em 1908 por LAUTIER (Société de Biologie, 7 de janeiro) consistia em se colocar, na face externa do braço, sem prévia preparação 1 bolinha de algodão com 3 gotas de tuberculina diluída a 1%. Recobre-se com um pedaço de esparadrapo, que é sujeito por um pouco de algodão e uma tira de gaze. Deixa-se 48 horas. Retira-se tudo após esse tempo e deixa-se passar 1 ou 2 horas. Reação positiva: placa rósea de eritema papuloso ou com pequenas ilhotas múltiplas. Pele espessa, inflamada, dando sensação de secura e rugosidade. À lente vêm-se pequenas vesículas muito finas com um liquido incolor. Sua duração é de 2 a 20 dias com sensação de coceira. A modificação de GROZIN, que lhe dá o nome de "PACHT", consiste em recobrir 1 gota de tuberculina antiga de Koch diretamente com 3cm.², mais ou menos, de esparadrapo, que será levantado dentro de 48 horas.

h) Pelo que se conhece dos resultados colhidos com tal emprego, o mesmo não invalida a grande aceitação de que gosam e muito justamente a percutâneo-reação de MÓRO e DOGANOFF e, sobretudo, a cuti-reação de PIRQUET e a intra-dermo reação de MANTOUX.

Vejam, primeiramente, o processo de MÓRO. Consiste ele em friccionar com o dedo uma porção de pomada tuberculínica, do tamanho de uma ervilha, em uma área de 5 cm., durante 1 minuto, até se obter a sensação de secura. Não ha perigo para o observador porque a face palmar do dedo não tem glândulas sebáceas e a tuberculina não é absorvida. A fricção é feita vigorosamente, no externo do paciente porque a pele aí é mais sensível. Nos escrofulosos pode apresentar exantema (WEGERER). As peles espessas, secas são menos sensíveis. A verificação se faz dentro de 48 horas. São reações positivas: pequenos nódulos de 1 a 3 mm. de diâmetro, (reação miliar). As reações mais fortes apresentam nódulos maiores, aureolados de tom vermelho e podem surgir até vesículas com intenso rubor da base. Quando os nódulos se reúnem temos uma "reação confluyente". Às vezes ha erupções fóra da área friccional (reação vesicular).

HAMBURGER e STRADNER melhoraram o processo concentrando o unguento de Móro de modo a manipula-lo com 2 partes de tuberculina para uma de lanolina.

WIDOWITZ recomenda como pormenor importante de técnica: fricção prévia da pele com algodão embebido em éter para facilitar a penetração da pomada.

A reação de MÓRO presta bons serviços, principalmente nos exames em massa, tendo uma sensibilidade que oscila entre as da cuti e da intra-dermo reação.

VI — A CUTI-REAÇÃO DE VON PIRQUET

E' a seguinte a técnica da cuti-reação:

1 — assepsia da região: face anterior do ante-braço, com algodão embebido em alcool ou éter;

2 — paralelamente, no sentido longitudinal, a 8 ou 10 cms. uma da outra, fazem-se 2 ou 3 escarificações na pele (ou sob a forma de pontos si se usa o perfurador de PIRQUET ou em cruz si se usa o vacinostilo, como recomenda PETRUSCHKY). Uma das escoriações é deixada como testemunha. Em cada uma das outras deposita-se uma gota da tuberculina bruta de КОСН. Alguns autores põem antes a tuberculina, depois escarificam. A escarificação crucial de PETRUSCHKY é preferida, em geral, pelos autores, ao lado da linear de COMBY;

3 — a profundidade da escarificação deverá ser tal que apenas produza a abertura dos espaços linfáticos cutâneos, sem sangrar. Ha quem aconselhe colocar-se uma gaze sobre o local e prende-la com esparadrapo e quem recomende enfaixar o braço compressivamente (ARONADE e FALK) todas práticas inúteis e nem sempre inócuas;

4 — terminada a técnica operatória ha uma pequena inflamação local traumática (área avermelhada e endurecida nas escarificações) que desaparece no fim de algum tempo, ficando só a vermelhidão e a crosta cicatricial, 24 horas. Isto depende da intensidade do ferimento cutâneo e das condições peculiares da pele. Pode falhar ou permanecer durante mais de 24 horas, até com 10 mm. de extensão.

Segundo PIRQUET, 12 horas mais ou menos depois da cuti inicia-se a reação anespecífica devido ao caldo, o que atinge o maximo dentro de 15-18 horas. Desaparece totalmente em 48 horas. A reação tuberculínica leva algum tempo para começar (tempo de incubação de PIRQUET) que vai de algumas horas a alguns dias. Reconhece-se pela formação de uma pápula de 3 mm. a 30 mm., mais ou menos, de diâmetro. Nas reações rápidas ela é visível em poucas horas. Regra geral é bem desenvolvida em 24 horas, com casos de 48 horas e até de dias (reações tórpidas, de PIRQUET).

Quanto à cor da reação ha variações desde o vermelho berrante até lividez completa cuja positividade para ser reconhecida exige variações de incidência de luz (reações caquéticas, de PIRQUET). Às vezes, nos limites das pápulas ha pequenos nódulos semelhantes ao "Lichen scrophulosorum", acontecendo isto nos escrofulosos, donde — "reação escrofulosa". Raramente aparece no centro da pápula uma vesícula (reação muito intensa). Nunca ha pús a não ser em doentes com impetigo ou outra moléstia cutânea.

48 horas marcam o apogeu da reação, e portanto, a ocasião mais favorável da leitura. Os fenômenos entram lentamente em retrocesso. A exsudação diminui. O vermelho passa a arroxeado, depois a amarelado cada vez mais pálido. Cede a infiltração. No fim de uma semana observa-se uma pigmentação residual, que também desaparece.

A leitura da reação feita nas 24 horas pode trazer 75% de erros. E isto acontece muito quando se usa o perfurador, diz STRÖM.

FRÖLICH, que observou os escolares de Oslo, examinando-os depois de 13 anos, é muito criticado por ter feito leituras em 24 horas e daí obtido 84% de resultados positivos. Há reações evidentemente positivas em 24 horas que se transformam em evidentemente negativas em 48 horas. HEIMBECK e HELLESEN examinaram à cuti também os escolares de Oslo e só obtiveram 40% de resultados positivos, lendo as reações 48 horas depois. USTVEDT e outros aconselham 72 horas para ler si não foi possível fazê-lo em 48 horas. E nunca em 24 horas. Um outro risco frequente da leitura em 24 horas é a perda dos resultados tardios. LISA BRUM examinou em 1925 e 1926 cerca de 1.055 escolares de Kiel, pelo PIRQUET. Leu os resultados 48 horas depois, releu-os 8 dias mais tarde e verificou 16% de reações tardias. Haverá ainda maior chance de acontecer isto nas leituras de 24 horas. USTVEDT afirma: o melhor característico de uma reação tuberculínica é a sua evolução lenta. DEBRÉ e COFFINO avaliam a sua permanência em 8 dias. Nas chamadas reações rápidas a rapidez consiste no aparecimento da reação e não no seu desaparecimento.

De que tamanho deve ser a pápula para se dar uma reação como positiva? 5 mm. de diâmetro, no mínimo, diz PIRQUET. Para SCHEEL, toda pápula com 2 mm. de diâmetro, dentro de 48 horas. O mesmo afirma STRÖM, que acha, no entanto, haver pápulas menores mas que indicam positividade. Nos casos duvidosos deve-se repetir a reação. Neste particular, há divergência, considerando a possibilidade de uma reação mais antiga se reinflamar (reação secundária de PIRQUET: reação de revivescência, de CALMETTE; fenômeno da sensibilização, de LOEWENSTEIN e RAPPAPORT e "co-reação" de muitos autores.)

Talvez que o melhor critério seja um repique à Mantoux.

Vê-se que a reação de PIRQUET, embora muito boa na prática, varia muito nas mãos dos experimentadores. Há variações ainda concernentes às condições próprias da pele; às oscilações nutritivas do organismo e ao seu equilíbrio alérgico; à intensidade e qualidade da luz (a escuridão e os raios ultra-violeta retardam-na); à estação do ano (a primavera fortalece-a); ao critério pessoal do observador; à região do corpo em que a reação foi feita; à concentração do preparado (a intensidade da reação depende do teor da tuberculina absorvida); à preparação (afirmam OREL, KUSTER e PÖCKELS que não há duas tuberculinas iguais saídas do mesmo laboratório); jamais se

saberá além disso a quantidade exata de tuberculina depositada na pele.

Por todas estas razões e para abreviar o tempo do serviço, no Instituto de Tisiologia “Clemente Ferreira” só se emprega a

VII — REAÇÃO DE MENDEL - MANTOUX

que vamos estudar.

MENDEL verificou que no lugar em que se enfiou a agulha de uma injeção terapêutica de tuberculina houve reação. Acreditou que uma injeção intra-cutânea de tuberculina, segundo a técnica usada por SCHEICH em anestesia devia dar bom resultado diagnóstico. MANTOUX e ROUX recomendaram este mesmo processo na espessura da pele e daí — a “intra-dermo-reação”, como se chama. Levava logo esta reação sobre a cuti de PIRQUET a vantagem de se lidar com uma dose conhecida de tuberculina, aumentável à contada do observador, permitindo a verificação da sensibilidade do organismo através da *dosis reactiva mínima*, de OREL.

E' um tanto dolorosa e de técnica mais complicada, não obstante, praticamo-la sem nenhum inconveniente na “Clínica Infantil” do Instituto até em criancinhas bastante novas.

E' a seguinte a técnica da reação:

- a) assepsia da pele, como na reação de PIRQUET;
- b) introdução da agulha (fina, curta e com o bisel para cima) paralelamente à superfície cutânea, penetrando bem na espessura da derme;
- c) injeção de 1/10 de cc. da solução de tuberculina, devendo ser usada a seringa especial rigorosamente calibrada e marcada em décimos de cc.

Forma-se uma pequena bolha de edema, que desaparece dentro de 1/2 hora.

MANTOUX e ROUX recomendam como dose inicial 1 gota da solução de tuberculina a 1:5000. ENGEL aconselha a solução a 1:1000. — E' esta solução que a “Clínica Infantil” do Instituto emprega no ato da matrícula. A estes respeito cabe aqui um reparo de ordem prática muito interessante. Obedecendo à orientação que não a de quem presentemente dirige esta secção, empregava-se na mesma solução tuberculínica a 1:200. Os resultados não se fizeram esperar: as reações eram demasiado violentas, sendo frequente as escaras e até reações gerais; o eritema polimorfo era comum e até se contou reativação de focos, como está registrado nas fichas do serviço. A orientação certa do atual responsável pela secção fez cessar todos esses desagradáveis inconvenientes.

Habitualmente a dose aplicada vai de 0,01 mg. até 1 mgr. (PIRQUET aconselha esta dose depois de uma cuti negativa). Na “Clínica Infantil” do Instituto de Tisiologia “Clemente Ferreira” cos-

tuma-se repicar as reações negativas a 1:1000 com uma solução a 1:100, o que é feito na secção de premunições pelo B. C. G.

Parece-nos que a melhor prática seria o repique com doses sucessivamente crescentes de tuberculina, como, aliás pratica no Rio, ALVIMAR DE CARVALHO: 2 cuti; 1 Mantoux a 1/200, e 1 Mantoux a 1/50 afim de se colher o momento alérgico da criança com maior precisão, medindo-lhe a capacidade reacional. E cabe aqui a indagação: não voltariamos a incorrer, com a orientação atual na triste experiência das diluições a 1:200?

Para que se considere com precisão uma criança anérgica os autores costumam chegar a repicar a reação de Mantoux até ao limite de 1:10 de diluição. Também não é esta a norma seguida no Instituto, onde a dose maior é apenas 1:100, passando a criança a ser premunida. Não nos cabe indagar as razões de ordem técnica que determinaram tal orientação, querendo-nos parecer que aqui se trate mais de uma questão de ganhar tempo, uma vez que a melhor norma seria o repique cada 5-8 dias o que levaria mais tempo (talvez considerado *muito tempo...*) para que uma criança estivesse em condições ótimas para a premunição. Não invadiremos largo espaço de seara alheia mas pensamos que o B. C. G. deve ter todo o caráter de um método e como tal deve ser seguido rigorosamente. Seria a rigor anérgico um indivíduo que experimentou sua capacidade reacional à tuberculina apenas tendo alcançado a diluição 1:100? E, nesse caso, caber-lhe-ia, também a rigor, a premunição? Uma vez que o B. C. G. visa de fato premunir que faremos nós ministrando-o a pessoas alérgicas? Nenhum mal, é verdade, Mas positivamente também nenhum benefício, o que, em nosso entender, seria desvirtuar o método. Esta crítica ligeira não visa o método mas o emprego racional do tuberculino-diagnóstico e está, por isso, dentro da nossa tése.

Alguns reparos ainda está reclamando o emprego da tuberculina como diagnóstico na Secção de Adultos do Instituto, onde também se emprega o Mantoux e a 1:200, no ato da matrícula. E' também uma dose muito forte e já temos observado acidentalmente algumas reações desagradáveis. Si nas crianças ainda se controlam as reações negativas, nesta Secção a única diluição empregada é a que citamos. E só se repicam, acidentalmente, as reações negativas com achado radiológico.

Mas passemos a outras questões.

Acham os autores em geral que a diluição da tuberculina deve ser recente e em sôro fisiológico. Estamos fazendo observações sobre este assunto, empregando na "Clínica Infantil" diluição já datando de meses e sem conserva-las em geladeira. Embora não tenhamos ainda a conclusão desta interessante experiência, até o momento não vemos porque se dêva recomendar com tanta insistência as diluições recentes. Os resultados colhidos, até agora, com o processo usado na Secção citada têm sido muito fiéis.

Ha um pormenor na técnica da intra-dermo-reação, que merece cita. Referimo-nos ao processo da “puntura simples”. STEWART usou-o em 1927, consistindo o mesmo em depor-se 1 gota de tuberculina bruta sobre a pelle; atravessando-a com uma agulha de coser n.º 22, penetrando-se a derma numa extensão aproximada de 1/2 cm. TRAMBUSTI substitue a agulha de coser por uma comun de injeção e emprega tuberculina diluida. CERVINI e URQUIJO dão ainda um movimento de rotação à agulha antes de retira-la e notam com esta manobra que a reação é mais nítida. Os propugnadores desta técnica de “puntura simples” acham-na mais simples, menos dolorosa e tão sensível quanto à reação original de Mantoux e observam que ela não apresenta nem flitenas nem escaras.

Vejam, agora, as *reações positivas* à intra-dermo. 6 horas depois de feita a prova nota-se vermelhidão e inflamação no local injetado, que se torna doloroso. Pode haver nódulo, vesícula ou necrose com o decorrer de mais algum tempo. Acme da reação: 30 horas depois. O retrocesso começa no fim de 3 dias, restante, depois, uma pigmentação escura.

Na reação de Mantoux o traumatismo cutâneo é maior e o contingente excitante anespecífico também.

A leitura deve ser feita 48 horas depois, ou, como preconizam outros, 72 horas, para revisão dos enganos possíveis naquêl prazo.

O tamanho da pápula para se julgar a intensidade da reação oferece divergências entre os autores. Em geral o acordo está em 10 m. m. de diâmetro depois de 48 ou 72 horas (WALLGREN, ARBORLIUS, STRÖM). O subjetivismo aqui é maior do que no Pirquet.

O Mantoux gosa da fama de ser mais sensível do que o Pirquet. E DEBRÉ e COFFINO frizam ainda mais uma vantagem sua: evidenciar a alergia produzida pelo B. C. G., em que a intra-dermo sobrepuja a cuti.

O critério para se fazer a leitura da reação varia com os autores, de onde também as variações de sinalética. Não vamos citar os vários criterios adotados o que seria fastidioso e sem valor prático. Limitar-nos-emos a dar a orientação seguida na “Clínica Infantil”:

NEGATIVO — = nem vermelhidão nem edema.

DUVIDOSO: ± = só vermelhidão.

FRACO: + = edema de 10 mm. de diâmetro.

MÉDIO: ++ = edema de 10 a 15 mm. de diâmetro.

FORTE: +++ = edema de mais de 15 mm. de diâmetro.

FORTISSIMO: ++++ = edema com formação de pápulas muito infiltradas e apresentando vesículas ou bolhas com escaras tardias.

E' o critério idêntico ao de MC. PHEDRAN e CHADWICK (estes não têm os sinais — nem ±).

VIII — O GRANDE VALOR DA TUBERCULINA

é denunciar a existência de bacilos vivos nos organismos que lhe são sensíveis. Isto, aliás, foi previsto por PIRQUET. Ela denuncia, pois, não só a tuberculose evolutiva (a doença) como também a simples infecção tuberculosa, que só assim é reconhecida. Esta infecção é infinitamente espalhada nas grandes aglomerações humanas. E de cada 1.000 indivíduos infectados, só 2 ou 3 morrem de tuberculose. Além destes ha uma parte de infectados que às vezes demonstram quebra do equilíbrio alérgico apresentando sintômas da doença mas que passam transitoriamente. São os que adoecem e se curam. A grande massa, porém, jamais vacila acentuadamente no equilíbrio alérgico mantido. São os que possuem a *infecção fisiológica*, de MIRCOLI.

Ora, as reações tuberculínicas são positivas em todos os infectados-sãos, a vida inteira ou que morrem de tuberculose. Elas não predizem a sorte de cada um. Não informam nem a extensão ou localização do processo. Informam apenas si o indivíduo tem ou não bacilos vivos no organismo.

O recém-nascido, salvo raríssimas exceções, não reage à tuberculina. A reação só mais tarde começa a aparecer de modo que o adulto de 25-30 anos, nos grandes centros urbanos raramente deixa de reagir positivamente.

Logo depois de infectado o organismo leva algum tempo para apresentar uma reação positiva. E' o "período pre-alérgico" de DEBRÉ e JACQUET, o "tempo de incubação biológica" de HAMBURGER. Quando surge a primeira reação positiva temos o início constatável da infecção. Só assim se pode afirmar a existência da contaminação. Se se quer ter a certeza da infecção é preciso empregar fortes doses de tuberculina. Como isto só acontece injetando tuberculina, o Mantoux é mais precoce que o PIRQUET. Por isto êle é positivo mais cedo. Decorridos alguns dias, o Pirquet aparece. *De regra a duração do período anti-alérgico vai de 4 a 8 semanas si se emprega o PIRQUET.* A duração do período anti-alérgico varia inversamente com a intensidade do contágio. LANGER refere os períodos mais longos: de 6 até 11 meses. Fraquíssima logo depois da contaminação, a sensibilidade à tuberculina vai crescendo até que se exterioriza evidentemente pelas provas cutâneas, nas doses comumente usadas. O fim do período anti-alérgico é marcado pelo PIRQUET. E uma vez instalada a alergia, esta permanece, de regra, a vida inteira. Estabelece-se um "modus-vivendi" entre o hóspede e o hospedeiro, um certo equilíbrio cuja existência é verificada exclusivamente pela tuberculina. De anérgico, i. é, insensível à tuberculina, o organismo passa a ser alérgico, podendo tornar-se até extremamente sensível ao estímulo tuberculínico. A escala de sua intensidade varia, sofrendo alterações dependentes de vários fatores. A continuidade de pequenas doses de tuberculina ou a constante super-infecção

exaltam a sensibilidade do alérgico. As reações se tornam mais intensas. Doses grandes de tuberculina, pelo contrário, conduzem o organismo à insensibilidade (HAMBURGER e MONTI). LOEWENSTEIN verificou que raramente reage à tuberculina quem chega a tomar, de uma só vez, 10 mgr. Talvez seja isto mais uma razão para se explicar a ausência de reação nos tuberculosos graves, nas vésperas da morte. O organismo depauperado, intoxicado profundamente pela tuberculina resultante dos sucessivos fenômenos de Koch atinge, assim, à insensibilidade, a que se chama *anergia negativa*. Si o organismo não sofre, posteriormente à primo-infecção, a influência de novas contaminações ou de outros fatores a alergia alcança um certo desenvolvimento e depois começa a diminuir. Desde que não haja novos estímulos, o foco primário vai envelhecendo e com o tempo a sensibilidade à tuberculina decresce tanto, que chega a desaparecer.

O organismo torna-se *positivamente anérgico*, segundo HAYECK. Só doses maiores de tuberculina, não tão grandes como as suporta o anérgico verdadeiro, conseguem fazer reagir de novo. Disto decorre porque as crianças têm quasi sempre mais intensas que os adultos as reações tuberculínicas.

REDEKER expoz magistralmente todas essas variações da alergia. Ela se constitui de duas componentes: *sensibilidade* e *imunidade*. Ambas podem aumentar ou diminuir paralelamente. Podem também caminhar em sentido contrário, de tal modo que a componente *imunidade* se desenvolvendo exageradamente, ao mesmo tempo que a *sensibilidade* fique quasi embotada, o organismo pode atingir o estado de “anergia positiva”, de HAYECK.

Não só os excitantes específicos aumentam ou diminuem o gráo da alergia. Além da “anergia negativa”, que se apresenta nos moribundos dias antes do desenlace (horas antes da morte a alergia reaparece, às vezes) muitas crianças, que apanham uma dose grande de bacilos não chegam à alergia verificada pelo Pirquet ou pelo Mantoux. Falecem antes. E' preciso reconhecer essa eventualidade para não negar a evidência de um quadro clínico, baseando-se na negatividade da tuberculina. Também alguns autores (MANCINI e outros) admitem a hipótese de que uma infecção ocasional mínima, conquanto produza a primo-infecção, desenvolva um gráo de alergia tão insignificante que não basta para causar uma reação tuberculínica positiva. Na cobaia, DOERR mostrou que um bacilo só é capaz de produzir a infecção, que se processa depois como de regra, apenas com o decurso mais retardado. No homem, pela maior resistência natural, são precisos mais ou menos 300 bacilos. Uma infecção realizada com quantidade inferior de germens, si possível, não daria reação positiva. (Subtilezas ainda não verificadas praticamente).

Fatores anespecíficos influem também na intensidade das reações. ROEMER, DIETL e outros, mostraram que um bom estado de nutrição aumenta a reagibilidade do organismo, o que se confirma em cobaias artificialmente caquetizadas (KRAUS, LOEWENSTEIN, VALK). As

causas que influem na labilidade do sistema neuro-vegetativo alteram também a intensidade da reação: a menstruação e a gravidez diminuem a intensidade; na primavera as reações são mais fortes (KARCZAG, HAMBURGER, GEYER, CARLING); os raios ultra-violeta deprimem a sensibilidade; doses fortes de benzol e ausência de luz, segundo KARCZAG, inibem as reações e, inversamente, pequenas doses de benzol e luz aumentam a intensidade delas. Além disso, as condições próprias da pele alteram a sensibilidade cutânea. No decurso de várias infecções como o sarampo, a pneumonia, a gripe, a meningite, o tifo, a coqueluche, etc., costuma a sensibilidade tuberculínica diminuir consideravelmente, sendo de regra desaparecer no sarampo. Nas hipertermias provocadas não há reação no apogeu da febre (GERNEZ). Conforme o local em que a cuti é feita a reação também varia: observações de vários autores atestam que na tuberculose renal a reação é mais intensa na região lombar; nas peritonites — no abdomen; na tuberculose apical, no ombro, etc..

Alguns autores quizeram tirar das reações tuberculínicas elementos para o *prognóstico*. DIETL, PEYRER, SCHWENKE acham que focos latentes, capazes de exaltar a sensibilidade do organismo são de bom augurio. LEON BERNARD sustentava que era possível falar de um *cuti-prognóstico* da tuberculose; a reação é intensa nas tuberculosas frustas ou cicatrizadas enquanto falta geralmente nos tísicos caquéticos; é forte nos tuberculosos com bom estado geral; no curso da colapso-terapia, a reação se faz mais intensa à medida que o indivíduo melhora e, finalmente, “pode-se seguir com ajuda da cuti-reação, os progressos da enfermidade, seja para a melhoria, seja para a morte; a cuti-reação praticada em série proporciona uma medida de resistência variável do enfermo”. Pensa da mesma forma ARÁOZ ALFARO. BREDEK acha que uma injeção sub-cutânea de tuberculina, pelos indícios revelados num exame de sangue pode fornecer elementos para se julgar da atividade do foco. Verificou que há um desvio para a esquerda do hemograma e uma baixa na linfocitose. DECKER repetiu estas experiências concluindo que nos processos ativos existe sempre aumento de glóbulos brancos e nos inativos não há. Ao mesmo tempo, de regra a linfocitose diminui nos processos ativos. Em vez de 10 mgr. de tuberculina como fez BREDEK, empregou apenas 1 mgr. ENGEL pretende de doses crescentes de tuberculina avaliar, pelas reações que provocam, a extensão do foco. Ele coloca a criança em repouso e mede a sua temperatura durante 3 dias, de dia de 2 em 2 horas, e de noite de 4 em 4 horas. Para se sujeitar à prova, a criança deve ser apirética. Depois injeta tuberculina em doses crescentes para conseguir a tolerância do paciente: 0,0001, — 0,0002 — 0,0005 — 0,001 — 0,002 — 0,005 — 0,01 gr. Intervalo de 2 a 3 dias entre as injeções. A temperatura é vigiada com atenção. ENGEL verificou que ha uma relação entre a rapidez com que se estabelece a tolerância do organismo e a extensão do foco. E’ preciso caminhar cautelosamente nos casos sensíveis. Não aumentar a

dose sem que a reação se anule à repetição da mesma quantidade de tuberculina. Aplicou ENGEL o seu método em mais de 300 crianças, não tendo verificado nenhuma reação desagradável. Diz que não ha perigo e acrescenta ser um ótimo processo para distinguir a natureza de um processo pulmonar sobrevivendo em uma criança alérgica, isto é, si este processo é específico ou anespecífico.

Um fato está hoje seguramente provado é que uma cuti-reação positiva em criança abaixo de 2 anos indica um foco ativo.

E como se ha de considerar um indivíduo *anérgico vero*?

As variações de intensidade de tuberculina variam mais ou menos de acôrdo com o que se segue:

1 — *Anergia véra*: não ha reação, pois o indivíduo não está infectado;

2 — *Alergia*: ha infecção e portanto ha reação, que pode ser:

a) muito sensível — *Hiperergia*

b) pouco sensível — *Hipoergia*

c) comum — *Normergia*;

3 — *Anergia negativa*, falta de reação nos indivíduos caquéticos, moribundos, no sarampo, etc.

4 — *Anergia positiva*, nos casos de infecção mínima, grande imunidade.

Há quem admite o termo *Normergia* para os que aquí chamámos de *anérgicos vero*, como também poderíamos simplificar os termos classificando tudo apenas em:

1 — *Anergicos* — a anergia vera;

2 — *Alérgicos* — todos os que reagem, com os seus diferentes grãos;

3 — *Analérgicos* — os que antes foram classificados como *anérgicos negativos* ou *positivos*.

Para se reconhecer esses diferentes grãos de alergia é preciso basear-se nos comentários e na atenta observação do caso. Para se dizer que um indivíduo está em *anergia vera* (*anérgico simplesmente ou normérgico*) depois de um Pirquet negativo faz-se o Mantoux em dose crescente até 1 mgr. de tuberculina. Si não aparecer reação com 1 mgr. Orel dá o indivíduo como *anérgico vero*. Si se preferir ir além chega-se até a 10mgr. Na prática corrente um PIRQUET ou um MÓRO repetidos, quasi bastam, excluida a hipótese do perido pré-alérgico ou de uma anergia transitória. Alguns autores avançam um pouco mais empregando o Mantoux mas com tuberculina isenta de albumoses.

Na criança a sensibilidade cutânea ao Pirquet é maior do que no adulto. Em compensação, as reações gerais e focais são menos pronunciadas. No adulto esta relação é invertida. REDEKER diz que na puberdade as três reações se igualam. O intervalo entre as provas deve ser de 2 a 3 dias para se evitar uma possível sensibilização

artificial do organismo, decorrente da absorpção de tuberculine intracutânea. E entre a anergia véra ou normergia do não infectado e a anergia positiva do altamente imunizado contra a infecção a distinção é muitas vezes impossível.

Ainda outros assuntos relacionados com a nossa tese poderiam ser aqui discutidos. Este trabalho já vai longo e não pretendemos exgotar o tema, que é muito vasto.

Estudando a incidência da infecção tuberculosa através da comparação de inúmeras estatísticas notámos, em 1.º lugar, que é muito difícil comparar-se os resultados, e isto tendo em mira que os autores nem sempre citam qual o processo usado nas suas verificações; qual a procedência das pessoas examinadas (si do campo ou da cidade); acrescentando ainda que os resultados não se sobrepõem, preocupando-se alguns autores com crianças desde 0 até 15 anos e outros apenas estudando a idade escolar; como outros que baseiam seus dados em pessoas desde os 5 até os 95 anos (*Eizaguirre*) mas apresentando na última parcela (de 86 a 95 anos) apenas 2 enfermos, que tendo se apresentado com reação positiva deram a porcentagem de 100%... Mesmo assim, procurando da melhor forma chegar a alguns resultados nesse estudo e desprezando pormenores de técnica e de critério temos que, em geral, os nossos índices, de acôrdo com os pesquisadores nacionais que publicaram suas estatísticas e foram por nós consultados, são bem menores que os índices estrangeiros. Quando, por exemplo, CALMETTE encontra em regra, 81,4% no conjunto total de examinados e MARFAN — 77,8%, DECIO QUEIROZ TELLES acusa apenas 34%, CLEMENTE FERREIRA, 42,4% e TISI NETTO, 31,6%. Relativamente à idade temos: aos 8 anos PIRQUET assinala 56% (entre 7 e 8); MARFAN, 62%; JEANNERET, 30-35% de procedência rural e 60-65% citadina, quando QUEIROZ TELLES acusa 25,5% e CLEMENTE FERREIRA 22%. Num ponto ha super posição: — é no aumento das cifras com o crescer da idade.

Não nos deteremos nestas considerações estatísticas. O assunto é vasto e merece um estudo circunstanciado, que não cabe aqui fazer. Terminaremos com as considerações de ALFARO a propósito do grande valor da reação tuberculínica sob o ponto de vista social e epidemiológico, em medicina prática. Tão grande que o mestre argentino secunda as palavras de SCHEEL na Conferência de Tuberculose de Lisboa, em 1937, o qual anuncia que a *cuti-reação* é uma prática de rotina aplicada regular e periodicamente na Noruega. Como ALFARO que pergunta porque não se difunde essa prática salutar entre os clínicos argentinos perguntamos nós porque os clínicos brasileiros não imitam também os noruegueses.

BIBLIOGRAFIA

ASSIS (Arlindo de): "Bases gerais do diagnóstico da infecção tuberculosa no homem pela tuberculina" — (1.º Congresso Nacional de Tuberculose — maio de 1939, vol. I).

- ALFARO (Gregorio Aráoz): "La alergia tuberculínica y sus aplicaciones clínicas" — (El día médico — XI — 18-9-1939, n.º 38).
- BAÍA (Alvaro): "Sobre a pesquisa da alergia tuberculosa na criança" — (Pediatria e puericultura, ano VIII, junho de 1939 — n.º IV — Baía).
- CALMETTE (A.): "L'infection bacillaire et la tuberculose" — 4e. édition. Masson & Cie. 1936.
- EIZAGUIRRE (E.): "La primo-infección tuberculosa" — 1934.
- ENRIQUEZ, LAFFITTE e outros: "Tratado de medicina interna", ed. espanhola, 1940.
- QUEIROZ TELLES (Decio): "A reação tuberculínica" — (Rev. Paulista de Tisiologia, 1936 — ns. 3 e 4).
- SOTTY (Jean-Marie): "Le problème de la tuberculinothérapie dans la tuberculose pulmonaire" — 1938, Maloine.
- TISI NETTO (A.): "Sobre o valor da intra-dermo reação geral e regional" — Tese de S. Paulo — 1921.

The American Review of Tuberculosis = vol. XXI, n.º 4, Ap. 1930.
 " XXVII, n.º 5, May 1933.
 " XXVI, n.º 5, Nov. 1932.

CARDIOSCLEROL

TONICO CARDIACO ATOXICO

HIPERTENÇÃO ARTERIAL — MIOCARDITES — ARTERIOESCLEROSE

*A base de Viscum album — Cactus grandiflora — Cratoegus — Kola — Scila
 — Rodanato de Potassa*

Amostras e literaturas a disposição dos srs. Medicos

INSTITUTO CHIMORGAN

CAIXA, 4500

SÃO PAULO

EXCESSO DE TRABALHO

... exige alimento
e estímulo à célula nervosa

Nergofon

hexapentanolcarboxil-hipofosfito de cálcio

encerrando 35 mg. de fósforo elementar por ampóla de 2 cmc., em combinação organocálcica, exerce essa dupla ação de maneira rápida e duradoura.

AMOSTRAS
à disposição dos
Srs. Médicos



INSTITUTO MEDICAMENTA
ESTABELECIMENTO CIENTÍFICO - INDUSTRIAL
FONTOURA & SERPE • SÃO PAULO — BRASIL



Insuperáveis
em ação
e tolerância

Neosalvarsan

o preparado original de Paulo Ehrlich recomendado pela Comissão de Higiene da Liga das Nações como preparado Standard para as verificações biológicas de todos os produtos arsenobenzoes.

Solu-Salvarsan

para aplicação intramuscular, em soluções estáveis, prontas para o uso. De máximo poder curativo e de excelente tolerância. Comprovados oficial e clinicamente.



A Chimica »Bayer«

»Bayer«