

ANEMIA PERNICIOSA

Dr. Mário Rangel Ballvé

Livre Docente de Clínica Médica. Assistente da 3.^a Cadeira de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Porto Alegre.

Em um ano, no serviço da 3.^a Cadeira de Clínica Médica, estiveram internados três pacientes com anemia perniciosa. O aparecimento dêste tipo de anemia, tão raro em nosso Estado, no qual predomina o ferro-pênico, não só nos surpreende como dá motivo a êsse trabalho. Nêle procuramos tecer algumas considerações e recordar alguns conceitos sôbre a anemia perniciosa.

Em 1849, Addison descreve, pela primeira vez, com o nome de "anemia idiopática" um quadro clínico que mais tarde é ampliado por Biermer. A descrição feita pelo primeiro autor é fraca e imprecisa. São os trabalhos clínicos e anátomo-patológicos do segundo, em 1868, que fazem surgir a anemia perniciosa como uma entidade mórbida definida clinicamente.

Devêmo-nos lembrar que naquela época, embora Virchow já tivesse reconhecido o aumento dos leucócitos nas leucemias, nada se sabia ainda a respeito dos métodos de coloração dos glóbulos sanguíneos. Em vista disso, até 1891 o conceito de anemia perniciosa foi puramente clínico e tinha como fundamento o caráter essencial, progressivo e sistematicamente fatal da afecção. Foi somente em 1891 que Ehrlich, com a descoberta dos métodos de coloração dos glóbulos sanguíneos e seus estudos sôbre suas modificações nos casos de anemia progressiva, assentou as bases hematológicas da anemia perniciosa.

Vemos, pois, que com o decorrer do tempo houve, não diremos uma modificação de conceito, mas uma ampliação dêle: ao conceito clínico juntou-se o hematológico.

Os estudos sucessivos sôbre a anemia perniciosa, sobretudo os hematológicos e a biopsia da medula óssea, lhe conseguem conferir

uma grande precisão diagnóstica, principalmente no início de sua evolução. Neste período, os sintomas e sinais clínicos são, às vêzes, discretos. Como não são patognômicos nem específicos da afecção apenas nos fazem dela suspeitar e unicamente a hematologia ou a biopsia medular nos conduzem à certeza diagnóstica. De maneira alguma, entretanto, devemos menosprezar o estudo clínico e fazer apenas os exames hematológicos. O primeiro, embora no início da afecção, mostra já a existência de aquilia gástrica, ardores linguais e algumas leves sensações parestésicas das extremidades, de imenso valor quando levados na devida consideração. Enquanto ao segundo, devido à confusão que algumas vêzes é feita entre macrócitos e megalócitos no sangue periférico, da qual a literatura mostra tantos casos, devem ser tomados com a reserva própria à cada caso. Tais motivos nos levam a dizer que o diagnóstico de anemia perniciosa deve repousar sôbre os sinais clínicos e os dados hematológicos.

Nossa insistência em fixar com clareza êsses conceitos, surge do fato de, atualmente, diversas anemias macrocíticas hipercrômicas, sem crise megaloblástica no sangue periférico ou na medula óssea, serem rotuladas como perniciosas. Apresentam-se como argumentos decisivos elas possuírem anisocitose intensa, hiperchromia eritrocítica, macrocitose e, sobretudo, grande regeneração hemática pelo fator hepático.

A igualdade entre elas resulta, o que é invocado pelos defensores dêsse ponto de vista, não só da macrositose e hiperchromia hemática como, primordialmente, dos resultados terapêuticos obtidos com o fator antipernicioso do fígado. Levar tão longe a

ampliação de conceitos devido unicamente aos resultados terapêuticos, é fazer generalizações indevidas em patologia. Com semelhante critério podemos dizer, então, que são iguais tôdas as doenças em que o tratamento pela penicilina ocasiona resultados ótimos. Por outro lado, a macrocitose é índice de um estímulo intenso da hemocitopoiese normal, ao passo que os megalócitos da anemia perniciosa representam um estado patológico e embrionário da medula óssea.

As razões acima nos levam a não tolerar uma ampliação nos conceitos da anemia de Biermer e admitir como tal apenas a que se enquadra na definição tão bem exposta por Naegeli (12): "Con el nombre de perniciosa designamos en la actualidad anemias hemolíticas con hematopoyesis de tipo embrionario precoz; por consiguiente, con megalocytosis y trastornos característicos de la leucopoyesis y trombocitopoyesis. Con mucha frecuencia se encuentran, además, procesos espinales y alteraciones del trato gastroentérico, sobre todo aquilia".

A anemia de Biermer é considerada como doença principalmente da raça branca e, segundo Kracke (8), "é duvidoso que incida em negro puro" e Naegeli (12) diz que "también sería muy rara en los negros". Entretanto, dois de nossos casos são mulheres negras.

Quanto ao sexo, embora alguns digam ela predominar nos homens e outros nas mulheres, encontramos razão na opinião dos últimos em vista de todos nossos casos serem mulheres.

O início da afecção é, quase sempre, insidioso e lento. Contrasta com a anemia e o enfraquecimento o aparente bom estado de nutrição de alguns doentes que, algumas vezes, têm tendência à adipose. Esta os autores explicam de maneira diversa. Enquanto para alguns é devida à pouca mobilidade dos pacientes, para outros é ocasionada pela insuficiência de oxigênio para produzir a combustão das gorduras, que, então, se depositam no tecido subcutâneo.

Um dos característicos da anemia perniciosa é a alternância de períodos de melhora e bem-estar com outros de agravação e grande enfraquecimento.

Ao lado de sinais próprios de tôdas as anemias, como: taquicardia, taquisfigmia, sôpros cardíacos funcionais, palidez cutânea e mucosa, a anemia perniciosa se caracteriza principalmente pela reunião de três síndromes: hematológica, digestiva ou gastro-intestinal e neurológica.

Síndrome hematológica: — Constitui a base mais segura para estabelecer o diagnóstico. Os dados fornecidos pela hematologia são variados e revelam a alteração total da função da medula óssea. É, portanto, uma perturbação de toda a função mielo-poética, que se exterioriza por modificações na leucocitopoiese, eritrocitopoiese e trombocitopoiese. Além disso, Naegeli (12) concede imenso valor às alterações sofridas pelos monócitos, cujas quantidades, tanto relativas como absolutas e principalmente estas últimas, estão sempre diminuídas.

As alterações da eritrocitopoiese se traduzem pela diminuição intensa da quantidade de eritrócitos, que atingem cifras de menos de um milhão por mm^3 . No hemograma 1 da nossa primeira observação, notamos este fato. Em outros casos, entretanto, a diminuição eritrocítica não é tão acentuada. Outras observações existem, na literatura médica, como a de Quinke (13), Naegeli (12) e Ziegler (16) com 143.000, 138.000 e 110.000 eritrócitos por mm^3 , respectivamente. Embora com cifras eritrocíticas entre um e dois milhões, a hematose não se perturba gravemente nestes doentes e nêles não notamos a dispnéia intensa que é costume constatar nos com anemia ferropênica. Tal fato explica-se pela constituição especial dos megalócitos, megaloblastos e macrócitos (glóbulos grandes hipersaturados de hemoglobina) que, embora em quantidade pequena, cumprem relativamente as funções oxigenadas do sangue.

O aparecimento, no sangue periférico ou na medula óssea, de megalócitos e megaloblastos constitui o caráter hematológico básico da anemia perniciosa. Ele traduz a regressão da eritrocitopoiese normal em em-

brionária. Devemos abrir aqui um parêntese para melhor explicar esta questão.

A hemocitopoiese, no embrião, inicia-se na área vascular ou área opaca, que está constituída por células de origem mesoblastica mesenquimática. Neste período da vida intra-uterina, tanto os endotélios dos vasos como as células sanguíneas procedem diretamente da célula mesenquimática fixa, pluripotencial, à qual Ferrata denominou HEMOHISTIOBLASTO. Os glóbulos sanguíneos encontrados pertencem exclusivamente à série vermelha. São de grande volume e se diferenciam e multiplicam intravascularmente. A hemocitopoiese embrionária processa-se nos vasos de todo o organismo. Os glóbulos sanguíneos encontrados neste período denominam-se megaloblastos quando nucleados e megalócitos quando sem núcleo. O fato importante a reter é que estes glóbulos derivam de uma célula completamente indiferenciada funcionalmente, o HEMOHISTIOBLASTO, que dá nascimento tanto a glóbulos sanguíneos quanto aos endotélios vasculares.

No terceiro mês da vida intra-uterina surge o fígado e com ele se processa uma transformação na hemocitopoiese. Com o aparecimento desse órgão, a eritrocitopoiese localiza-se em seus capilares, mas, o mais importante, é que ele faz a transformação HEMOHISTIOBLASTO, que dá nascimento ao eritrocitoblasto. Este último possui uma avançada diferenciação funcional, pois, ao contrário do primeiro, dá origem unicamente a glóbulos sanguíneos. Assim, com o fígado, surge o primeiro parênquima com função citohematogênica específica, quando ela, antes do aparecimento daquele órgão, localizava-se difusamente em todo o mesênquima indiferenciado. Após um período de transição em que existe eritrocitopoiese megaloblástica e normoblástica, a eritrocitopoiese adquire definitivamente caráter normoblástico. Nesta fase fetal hepática, surgem os primeiros leucócitos granulocitos. Auxiliado pelo baço, o fígado mantém a hemocitopoiese além da metade da vida fetal.

É somente no sétimo mês da vida intra-uterina que a medula óssea intervém ativamente como órgão eritro, grânulo e trombo-

citopoiético e conserva essa função durante o resto da vida intra e extra-uterina.

A recordação desses fatos básicos e essenciais sobre a eritrocitopoiese é necessária para compreendermos o caráter primordial da anemia perniciosa ou seja o aparecimento de megaloblastos e megalócitos na medula óssea e no sangue periférico. Em vista do que ficou explicado, compreende-se que a existência de células da série megaloblástica na vida extra-uterina é um fato patológico indicador da regressão da medula óssea a um estado embrionário. Esta regressão constitui o caráter hematológico primordial da anemia perniciosa.

Alguns autores, entre os quais Varela (15), opinando ao contrário de Naegeli, acham que a presença de megaloblastos no sangue periférico constitui um achado sumamente raro, mas reconhecem que eles devem existir sempre na medula óssea. Entretanto, Varela opina que "quando se encontram (no sangue periférico) es um signo inequívoco de anemia perniciosa".

Em nossas três observações constatamos megalócitos no sangue periférico e nos casos 1 e 3 existe, igualmente, grande quantidade de megaloblastos policromatófilos, ortocromáticos e basófilos. Na observação 2, não aparecem megaloblastos no sangue periférico, mas em compensação é constatada sua presença na medula óssea pela biópsia medular. A megalocitose e megaloblastose desapareceram completamente do sangue periférico, nos dois primeiros casos, com o tratamento hepático, enquanto o terceiro teve terminação letal.

É interessante notar também, no hemograma 1, a existência de hemocitoblastos, pró-granulócitos e pró-linfócitos. Tais células são indicadores de um estado grave, como diz Naegeli (12), e não de um processo medular regenerativo, como se pode pensar no primeiro momento.

O aumento do valor globular na anemia perniciosa é assinalado pela primeira vez por Hayem e Laache. A causa da hiperchromia hemática ainda é discutida e, enquanto uns pensam ser ela produzida pela maior quantidade de hemoglobina das células megaloblásticas e dos macrócitos, outros acreditam que

também os micróцитos e normóцитos são hipercrômicos. Para os sustentadores desta última opinião, a sobrecarga hemoglobínica de todos os glóbulos vermelhos, sem distinção de volume, é devida à que ao organismo faltam materiais para fabricar hemácias ao passo que existe grande quantidade de hemoglobina. Esta questão, entretanto, não é tão simples de resolver. Em nossa observação 1, hemograma 1, nota-se um valor globular de 1,44 e grande quantidade de megaloblastos e megalóцитos, ao passo que no hemograma 2 da mesma observação, o valor globular acha-se normal enquanto a megaloblastose é muito mais intensa, os eritróцитos subiram em 100.000 glóbulos e a hemoglobina caiu em 4%. Fato semelhante se reproduz na observação 3; megaloblastose intensa com valor globular discretamente aumentado. Por outro lado, encontramos, na observação 2, um índice colorimétrico de 1,50 com apenas alguns megalóцитos no sangue periférico (hemograma 5) e, no hemograma 11, um valor globular de 1,81 sem existir células megaloblásticas. A paciente desta observação apresenta sempre valor globular mais ou menos elevado, enquanto se constata megalocitose unicamente nos hemogramas 5 e 6 ao passo que os restantes (hemogramas 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) acusam apenas macrocitose variável.

Não procuramos tirar conclusões apenas de três casos, sobretudo que eles não estão estudados suficientemente sob o ponto de vista da quantidade de hemoglobina, volume globular, índice colorimétrico por eritróцитo, etc. Entretanto, não podemos deixar de registrar o fato da existência de megaloblastose intensa com valor globular, às vezes normal e a elevação deste na ausência daquela.

Em todos os hemogramas de nossas observações, nota-se acentuada anisocitose ocasionada pelo volume variável dos eritróцитos.

A leucopenia, como a trombocitopenia, faz parte do quadro hematológico da anemia perniciosa. Em nossas três observações existe uma trombocitopenia mais ou menos acentuada (hemogramas 1, 5 e 13). A queda dos trombóцитos explica os sintomas purpúricos acusados por alguns pacientes, como as pe-

téquias encontradas nos das observações 1 e 2.

Com exceção da observação 3, em que não se constata leucopenia, esta acha-se presente nas duas outras (hemogramas 1 e 5). Digno de nota é que, na observação 2, há uma leucopenia persistente (hemogramas 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) e resistente tanto aos nucleóцитos quanto ao fator hepático, que durou cerca de dois meses. Durante seu internamento, esta paciente também apresentou icterícia de tipo catarral e, após, uma pneumonia lobar, ambas com leucocitose.

Dentro da fórmula leucocitária, notamos, na anemia perniciosa, monocitopenia, acidocitopenia e neutropenia com linfócitose ou quantidade normal de linfóцитos.

O hemograma 1, de nossa primeira observação, revela perfeitamente estas alterações hematológicas. O hemograma 5, da observação 2, discorda do primeiro ao mostrar linfopenia. Devemos acentuar que estes dados são tirados observando a fórmula absoluta, única verdadeira para nós. A fórmula leucocitária do hemograma de nossa terceira observação é bastante diferente das duas primeiras relatadas. Nela encontramos monocitose intensa junto com neutróфилос e linfóцитos normais e acidocitose. Essa fórmula leucocitária é devida às profundas alterações metabólicas sofridas pela paciente poucos dias antes da morte.

Síndrome digestiva: — Dois são os principais sinais desta síndrome: a glossite de Hunter e a aquilia gástrica. A primeira se caracteriza, objetivamente, pelo aspecto liso da mucosa, atrofia das papilas e vermelhidão dos bordos e ponta da língua e, subjetivamente, por sensação de queimadura e ardência que se exacerba com as substâncias ácidas. Muitas vezes a glossite é o primeiro sinal evidente de uma anemia perniciosa, como também aquela pode se apresentar com seus sintomas subjetivos sem qualquer sinal objetivo.

Nossas duas primeiras pacientes possuíam glossite bem caracterizada, enquanto a terceira, por motivos expostos na observação, não sabemos se, subjetivamente, sentia alguma coisa, pois objetivamente a necropsia nada revelou.

Os mesmos transtornos apresentados pela mucosa lingual também podem surgir na mucosa esofagiana e laringéia, traduzindo-se pelas mesmas sensações acusadas por aquela, sendo a mais comum a disfagia.

A aquilia gástrica existe em nossas duas primeiras observações, mas não pôde ser pesquisada na terceira. Naegeli (12) encontra que 98% dos anêmicos perniciosos acusam aquilia. Segundo os estudos de Goldhamer (5), a falta de aquilia em alguns doentes de anemia perniciosa é apenas relativa. Este autor mede a secreção gástrica total de um indivíduo normal e de um doente sem aquilia. Ele verifica que neste, em comparação com aquele, a secreção clorídrica, embora parecendo normal, se encontra muito diminuída, representando apenas uma pequena fração do normal. As experiências de Goldhamer vieram esclarecer um ponto controvertido da síndrome digestiva da afecção. Não resta dúvida que alguns doentes de anemia de Biermer não acusam aquilia, mas, devido aos estudos daquele autor, sabemos agora que ela é apenas relativa, pois quantitativa e absolutamente o ácido clorídrico se acha muito diminuído.

Além da aquilia, constata-se, nos doentes de anemia perniciosa, sensações gástricas subjetivas como pêso, plenitude e dor. Às vezes, elas correm por conta de uma gastrite que não se sabe se é primitiva ou secundária à aquilia e, outras vezes, a mucosa gástrica nada apresenta de anormal (observação 3 — necrópsia).

Henning acredita existir sempre, na anemia perniciosa, uma gastrite atrofica, no que não é acompanhado por Schindler. Não se pode dizer que este tipo de gastrite surge sempre na anemia de Biermer, mas apenas que ele é comum nela. Existem, na literatura, casos com outros tipos de gastrite que fazem exceção à regra acima e mesmo estômago com mucosa normal.

Também é freqüente o aparecimento de polipos da mucosa gástrica. Jimenez Diaz (6) levando em consideração a freqüência do câncer de estômago nos biermerianos acha provável pensar numa degeneração daqueles. Não resta dúvida que tal fato possui muitas probabilidades de ser certo, mas,

em todo caso, pensamos que o carcinoma também se desenvolve tendo por base uma gastrite como ainda pode surgir em estômagos sem lesões orgânicas.

A diarreia é comum e freqüente na anemia perniciosa. É devida, algumas vezes, à aceleração do trânsito ocasionada pela má digestão gástrica em vista da falta de ácido clorídrico.

Síndrome neurológica: — Alguns autores querem que ela seja a primeira manifestação de uma anemia de Biermer. Para demonstrar isso, é necessário constatar perturbações neurológicas antes da existência de aquilia e das alterações hematológicas, tanto no sangue periférico como pela biopsia medular. Além disso, deve-se provar que as primeiras são ocasionadas pela anemia.

A síndrome neuroanêmica não pertence exclusivamente à anemia perniciosa, mas surge também em outros tipos de anemia e em certas avitaminoses.

O mais raro é ela provocar apenas lesões nervosas periféricas que se exteriorizam pelas nevrites e polinevrites. O comum é surgir a mielose funicular com sua tríade sintomática de parestesias, alterações precoces da sensibilidade profunda e grande enfraquecimento motor.

O aparecimento destes sintomas não se faz subitamente, nem surgem todos ao mesmo tempo. Lopez Ibor (9) diz que "basta fundamentalmente con que nosotros tengamos presente en el espíritu la posibilidad de que en el curso del tiempo, en la evolución de la enfermedad, predomien mas unas lesiones, o aparecen anteriormente unas lesiones, o aparezcan posteriormente otras".

Na paciente da observação 1 notamos apenas sensações parestésicas, ao passo que na da observação 2 encontramos, além destas, hiporreflexia e grande enfraquecimento motor que a impossibilitava de caminhar. Este desapareceu com o tratamento da anemia.

Devemos ter presente que nem sempre as alterações neurológicas desaparecem com a terapêutica pelo fator antipernicioso do fígado. No mais das vezes, enquanto a última normaliza o quadro hematológico, o

neuroológico continua a evoluir. Celso Aquino (1), referindo-se às alterações nervosas que surgem nas anemias secundárias e na perniciosa, escreve: "Tais fatos impressionam como se fôsem a exteriorização da ação de agentes nocivos de potencialidade e natureza diferentes: os mais intensos determinariam quadros hemáticos perniciosos e lesões nervosas graves, ambos dificilmente debeláveis; os outros, ao contrário, determinariam lesões nervosas periféricas e quadros anêmicos mais ou menos nítidos, mas não perniciosos e resistiriam menos à medicação".

Os indivíduos com alterações neurológicas do tipo das que acabamos de descrever devem ser estudados sob o ponto de vista hematológico, sobretudo que, na atualidade, pode ser feito precocemente o diagnóstico da anemia de Biermer. Isso viria em benefício dos pacientes, pois quanto mais cedo é instituída a terapêutica hepática, maior probabilidade existe de regredir aquelas alterações, mas somente quando não são muito avançadas.

O caráter hemolítico da anemia perniciosa se traduz pelo aumento da bilirrubinemia indireta. Este pode ser discreto, ocasionando apenas uma maior cifra em miligramas por mil da bilirrubina do soro e, outras vezes, é suficientemente elevado para ocasionar sub-icterícia. Em todos nossos casos havia hiperbilirrubinemia indireta, dosada pela técnica de Varela Fuentes.

O tempo de sangria e coagulação, nos dois casos em que foi medido (observações 1 e 2), achava-se normal.

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

Observação n.º 1

C. C., com 39 anos de idade, de cor preta, casada, doméstica, brasileira, residente nesta capital. Baixou à 27.^a Enfermaria da Santa Casa no dia 9-11-1945.

ANTECEDENTES HEREDITÁRIOS: — Pai vivo e sadio. Mãe falecida por gripe. Um tio materno tinha patéquias nas

palmas das mãos. Uma tia paterna diabética; outra falecida de hemorragia cerebral; outra é hemiplégica e uma faleceu de tuberculose pulmonar.

ANTECEDENTES PESSOAIS: — Tuberculosa pulmonar aos 17 anos; tratou-se durante um ano e curou. Menarca aos 13 anos; regras cada 30 dias, com quatro dias de duração; dismenorréia. Casamento aos 23 anos; quatro abortos provocados e quatro filhos normais. Há dois anos teve icterícia que durou quase dois meses. Já sofreu de violentas dores no epigástrio, várias vezes (cólica hepática?) Há três anos teve anemia, astenia e anorexia. Passou um ano sem se tratar, pois queria emagrecer em vista de estar pesando 65 quilos, mas como o seu estado se agravasse fez transfusões de sangue, injeções de extrato hepático e ingeriu ferro. Restabeleceu-se completamente e durante muitos meses gozou boa saúde. Em novembro de 1944 retornaram os mesmos sintomas, obrigando-a a ficar internada nesta Santa Casa desde 27-12-1944 a 21-3-1945. Fez novamente tratamento com transfusão de sangue e extrato hepático injetável, tendo alta em boas condições. De junho de 1945 em diante, achava-se cada vez mais fraca. Furunculose do joelho. Em dezembro de 1943, surgiram-lhe alguns furúnculos. Há dois anos teve crises de amenorréia e desde julho de 1945 a menstruação desapareceu completamente. Sofreu de feridas nas pernas na infância. Também teve furunculose aos 18 anos.

MOLÉSTIA ATUAL: — Atualmente, queixa-se de tonturas, palpitações, zumbidos nos ouvidos. Os mesmos sintomas das vezes anteriores se reproduzem agora. Astenia, anorexia, nervosismo, ansiedade, suores profusos, emagrecimento.

EXAME OBJETIVO: — Mulher com biotipo longilíneo astênico, um pouco emagrecida, com mucosas muito descoradas. Nas palmas das mãos e plantas dos pés, apresenta petéquias. Ausência total de edema perceptível. Gânglios cervicais palpáveis. Discretas dores nos ombros. Pêso: kgs. 51,400; altura 1,52 m.

Aparelho circulatório: — ictus cordis no quinto intercosto esquerdo, na altura da linha mamilar. Sôpro sistólico de ponta.

Pulso 116 por minuto. Tensão arterial: Mx 105, Mn 60.

Aparelho digestivo: — sensação de prurido na garganta. Língua de cor rósea, pálida, com a impressão dos dentes nos bordos. Ausência de vários dentes, Fígado ultrapassando de um dedo o rebordo costal. Baço em seus limites normais.

Sistema nervoso: — parestesia nos membros inferiores. Reflexos patelares presentes e normais.

Nada de anormal nos restantes aparelhos.

EXAME LABORATORIAIS

HEMOGRAMA

(1) Leucograma:

Leucócitos	3.200 por mm ³	
	Por %	Por mm ³
Hemocitoblastos	1,0 ..	32
Pró-granulócitos	1,5 ..	48
Granulócitos:		
Basófilos	0 ..	0
Acidófilos	1,5 ..	48
Neutrófilos:		
Não segmentados..	5,0 ..	160
Segmentados	50,0 ..	1.600
Linfócitos	34,5 ..	1.104
Monócitos	5,0 ..	160
Pró-linfócitos	1,5 ..	48

Alterações leucocitárias: — Vários neutrófilos do tipo "Anemia perniciosa".

Eritrograma:

Eritrócitos	900.000 por mm ³
Hemoglobina	26%
Valor globular	1,44

Reticulócitos	5,0%
Megaloblastos policromatófilos	6,0%
Megaloblastos ortocromáticos	6,0%
Eritroblastos ortocromáticos	4,0%

Anisocitose intensa com MEGALÓCITOS. Policitose moderada. Policromatocitose nítida. Basoeritrocitose leve.

Trombócitos 5.000 por mm³

Tempo de sangria .. 5 minutos

Tempo de coagulação 55 segundos (na lâmina)

SANGUE:

Reação de Van Den Bergh. indireta imediata
Bilirrubina indireta mgrs. 9,58 por mil
(no soro)

Glicose grs. 0,720 por mil
(no sangue total)

SUCO GÁSTRICO:

Em jejum:

HC1 livre ausente;

HC1 total ausente.

Após 1/4 mgr. de histamina:

após 15 minutos ausente (0,088)

após 45 minutos ausente (0,089)

RADIOSCOPIA DE TÓRAX:

Pulmões normais. Ectasia aórtica.

EXAME DE URINA:

Densidade	10115
Albumina	traços carregados
Escatol	grande excesso
Urobilina	grande excesso
Células epiteliais	muitas
Cilindros hialinos	raríssimos
Bacteriúria	regular
Pseudo-albumina	traços nítidos
Indóxilo	normal
Reação	ácida, pH 5,6
Filamentos de muco	vários
Hemácias	algumas
Plócitos	muitos

EVOLUÇÃO DO CASO

Dia 13-11-954: — Transfusão de sangue. Injeções de extrato hepático (Examin: 2 ampolas). Urticária e edema de Quincke no braço E. Alguma tosse. Calafrio. Dor no epigástrico. Vômitos. Fez: — transfusão de sangue: 150 cm³; ferro 2,0 grs. diárias; extrato hepático: 10 U. S. P. diária Polivitaminas.

Dia 23-11-945: — Cólica e diarreia devidas a pastéis de camarões.

Dia 27-11-945: — Continua a diarreia, três evacuações moles por dia. Hemorragia das gengivas esta manhã. Dieta de caldos. Carvão. Tintura de beladona: XV gotas 3 vezes ao dia. Codéina: XV gotas 2 vezes ao dia.

Dia 28-11-945: — Melhorou da diarreia. O hemograma feito neste dia mostrou:

(2) *Leucograma*

Leucócitos	4.200	por mm ³
Hemocitoblastos. 1% ..	42	por mm ³
Pró-granulócitos. 1% ..	42	" "
Granulócitos:		
Basófilos 0 ..	0	
Acidófilos 1% ..	42	por mm ³
Neutrófilos:		
não segmentados 5% ..	210	por mm ³
segmentados ... 42% ..	1.764	por mm ³
Linfócitos 42% ..	1.764	por mm ³
Monócitos 8% ..	336	por mm ³

Alterações leucocitárias: não existem.

Eritrograma:

Eritrócitos	1.000.000	por mm ³
Hemoglobina ...	22%	
Valor globular...	1,10	

Eritroblastos ortocromáticos	12,0%
Megaloblastos ortocromáticos	13,0%
Megaloblastos policromatófilos	7,0%
Reticulócitos	5,0%

Anisocitose intensa com MEGALÓCITOS. Policitose moderado. Policromatocitose nítida. Ovalocitose nítida.

Trombócitos 5.000 por mm³

Dia 29-11-945: — Boa da diarreia. Ostealgias e mialgias sem localização precisa, assemelhando-se à câimbras. Melhora do apetite mas continua a astenia. O sopro sistólico continua muito intenso. Durante todos estes dias a paciente faz diariamente duas ampolas de extrato hepático (Examin). Pulso: 103 por minuto, regular. Tensão arterial: Mx 106; Mn 60.

Dia 1-12-945: — Continuam as ostealgias. Dor na perna esquerda. Anorexia. Evacuação normal.

Dia 5-12-945: — Acentuada melhoria clínica. Não há edemas. Pulso com 80 batimentos por minutos. O sopro sistólico está menos intenso. Tibialgia e esternalgia. Evacuação normal. Melhorou do apetite. Sensação de aperto e um pouco de prurido na garganta, que piora pela tarde. Continua com a mesma terapêutica.

Dia 7-12-945: — Queixa-se de tonturas.

Dia 10-12-945: — Bem melhor. Sem tonturas. Surge diarreia. O hemograma, nesta data, revela:

(3) *Leucograma*

Leucócitos	5.650	por mm ³
Granulócitos:		
Basófilos	0%	0 por mm ³
Acidófilos	4 "	226 " "
Neutrófilos:		
não segmentados 2 " ..	113	" "
segmentados ... 49 " ..	2.769,5	" "
Linfócitos	36 "	2.034 " "
Monócitos	8 "	452 " "
Plasmócitos	1 "	56,5 " "

Eritrograma

Eritrócitos	2.020.000	por mm ³
Hemoglobina ...	40%	
Valor globular...	1,0	

Eritroblastos ortocromáticos 3,0%

Eritroblastos policromatófilos 1,0%

Anisocitose, policitose e policromatocitose nítidas. Basoeritrocitose leve.

Trombócitos 584.000 por mm³

Dia 18-12-945: — Insônia há cinco dias (acorda as 3 da manhã). Acha que o luminal não lhe faz bem. Dor na região precordial e nos membros.

Dia 20-12-945: — Constricção retroesternal irradiando-se para o braço E.

Dia 22-12-945: — Dor precordial diária, mas não constante. Dorme pouco; acorda muito cedo. Bom apetite. Discreta cefaléia com sensação de vazio na cabeça.

Dia 27-12-945: — Clinicamente muito melhorada. Bem disposta. Bom apetite. Um eritrograma feito hoje revela:

(4) *Eritrograma*

Eritróctos 3.320.000 por mm³
Hemoglobina ... 64%
Valor globular... 0,98

Dia 4-1-946: — Em vista de se encontrar muito bem, pede para regressar à seu domicílio. Teve alta do Hospital neste dia.

Observação n.º 2

C. S. brasileira, com 48 anos de idade, branca, solteira, doméstica, residente em Montenegro. Baixou à 27.ª enfermaria da Santa Casa em 27-6-945.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sem interesse.

ANTECEDENTES PESSOAIS: — Já teve febre tifóide, congestão pulmonar e colite. Menarca aos 17 anos, menstruações normais. Menopausa há dois anos. Em 9 de maio de 1944, sofre uma gastroenteroanastomose por uma causa não bem esclarecida, pois a paciente não nos soube explicar. Desde janeiro de 1944, começou a sentir grande astenia. Melhorou, mas há um mês que lhe voltou o mesmo sintoma. O peso da paciente, durante 10 anos foi 53 kgs, mas depois da operação passou a ser 41 kgs.

FUNÇÕES VEGETATIVAS: — Às vezes, peso gástrico post-prandial. Constipação crônica desde muito tempo. Apetite conservado. Diurese e sono sem particularidades.

MOLÉSTIA ATUAL: — Procurou a Santa Casa por se ter agravado sua astenia. Surgiram-lhe parestesias e intenso ardor na língua.

EXAME OBJETIVO: — Mulher com biótipo longilíneo, astênica, com fácies atípica, emagrecida. Tegumentos descorados, cor de palha; mucosas muito descoradas. Acrocianose. Petéquias desde há dois meses. Manchas rubras no tórax. Vitiligo na parte posterior do tronco. Panículo adiposo muito reduzido. Petéquias no terço inferior do antebraço D, que não desapa-

recem pela pressão, e também no dorso da mão E. Esternalgia e tibiálgia. Dor nas costelas. Incapacidade de estender o dedo mínimo das duas mãos. Segundo artelho e deformado por fratura. Edema dos membros inferiores.

Aparelho circulatório: — Ictus cordis no quarto intercosto E, na altura da linha hemiclavicular. Sopro sistólico mais audível no foco pulmonar. Pulso com 100 batimentos por minuto; algumas extrassístoles. Tensão arterial: Mx 110; Mn 50.

Sistema nervoso: — Reflexos patelares presentes mas diminuídos. Não há Babinsky. Parestesia bem acentuada nos membros inferiores e na língua, discreta nos membros superiores. Quase impossibilitada de caminhar.

Aparelho digestivo: — Língua escrotal, pálida. Glossite em janeiro de 1944 (?). Faltam quase todos os dentes. Bordo do fígado excedendo de um dedo o rebordo costal D, na linha hemiclavicular. Três petéquias no lábio inferior.

EXAMES LABORATORIAIS

SUCO GÁSTRICO:

Ácido clorídrico livre..... ausente
Acidez total 0,175 por mil

SANGUE:

Reação de Van Den Bergh indireta imediata
Bilirrubina indireta mgrs. 7,75 por mil
(no soro)

HEMOGRAMA:

Leucograma:

Leucócitos		2.600	por mm ³
Granulócitos:		Por %	Por mm ³
Basófilos		0	.. 0
Acidófilos		1,5	.. 39
Neutrófilos:			
Não segmentados..	1,0	..	26
Segmentados		74,0	.. 1.924
Linfócitos		20,5	.. 533
Monócitos		3,0	.. 78

Eritrograma:

Eritróctos ... 1.000.000 por mm³
Hemoglobina ... 30%
Valor globular. 1,50
Reticulócitos 4%
Eritroblastos policromatófilos 1/200

Anisocitose muito acentuada com micro, macro e MEGALÓCITOS. Policitose nítida. Policromatocitose leve. Basoeritrocitose leve.

Trombócitos: 50.000 por mm³

ÓSTEO-MIELOGRAMA: — medula óssea de tipo megaloblástico.

EXAME DE URINA:

Volume 800 cm³
 Côr amar. laranja
 Aspecto límpido
 Cheiro normal
 Consistência fluida
 Reação ácida
 Densidade 1017
 Urobilina excesso
 Escatol excesso
 Sedimento

Grânulos de urato amorfo. Células epiteliais. Pequeno número de leucócitos.

FÉZES

Pesquisa de parasitas e seus ovos..... negativa.

SANGUE:

Tempo de sangria 1 minuto
 Tempo de coagulação 3 minutos

EVOLUÇÃO DO CASO

Dia 30-6-945: — Queixa-se de astenia e muita ardência na língua. Começa o tratamento com extrato hepático injetável, que continuou durante toda a sua estadia no hospital.

Dia 2-7-945: — Faz transfusão de 100 cm³ de sangue. Continua com muita ardência na língua.

Dia 6-7-945: — Transfusão de 150 cm³ de sangue. Sente-se melhor. Sensação de queimadura na língua. Faz exame de laboratório:

Reação de Wassermann.... negativa.

Uréia no sangue grs. 0,320 por mil
 (no sangue total)

Dia 12-7-945: — Faz 200 cm³ de transfusão de sangue, como também tinha feito outros 200cm³ no dia 9. Inicia injeções de Nucleótidos Labor - 2 ampolas diárias. Sente-se mais forte; o hemograma feito nesta data acusou:

(6) Leucócitos 2.000 por mm³
 Granulócitos: Por % Por mm³
 Basófilos 0 .. 0
 Acidófilos 2,5 .. 50
 Neutrófilos:
 Não segmentados.. 0,5 .. 10
 Segmentados 25,0 .. 500
 Linfócitos 60,5 .. 1.210
 Monócitos 11,0 .. 220
 Plasmócitos 0,5 .. 10
 Eritrócitos 1.500.000 por mm³
 Hemoglobina 42%
 Valor globular 1,40

Anisocitose acentuada com micro, macro e raros megalócitos. Policitose nítida. Policromatocitose leve. Basoeritrocitose muito leve. Eritroblastos ortocromáticos..... 1%.

Dia 18-7-945: — Fêz transfusão de 200 cm³ de sangue. O hemograma acusou:

(7) Leucócitos 1.200 por mm³
 Granulócitos: Por % Por mm³
 Basófilos 0 .. 0
 Acidófilos 3,0 .. 36
 Neutrófilos:
 Não segmentados . 1,5 .. 18
 Segmentados 43,0 .. 516
 Linfócitos 50,5 .. 606
 Monócitos 2,0 .. 24
 Eritrócitos 1.700.000 por mm³
 Hemoglobina 42%
 Valor globular 1,24
 Eritroblastos ortocromáticos. 2%

Anisocitose acentuada com micro e macrócitos. Policitose moderada. Policromatocitose moderada. Basoeritrocitose muito leve.

Dia 20-7-945: — Transfusão de 200 cm³ de sangue. O hemograma revelou:

(8) Leucócitos		1.600	por mm ³
Granulócitos:	Por %	Por mm ³	
Basófilos		0 ..	0
Acidófilos		0 ..	0
Neutrófilos:			
Não segmentados		2,5 ..	40
Segmentados		48,5 ..	776
Linfócitos		41,5 ..	664
Monócitos		7,5 ..	120
Eritrócitos		1.700.000	por mm ³
Hemoglobina		45%	
Valor globular		1,32	
Eritroblastos ortocromáticos		2%	

Anisocitose acentuada com micro e macrócitos. Policitose e policromatose leves.

Dia 30-7-945: — Desde o dia 12 do mês vinha fazendo Nucleótidos Labor-2 ampolas diárias. Neste dia o hemograma mostrou:

(9) Leucócitos		1.200	por mm ³
Granulócitos:	Por %	Por mm ³	
Basófilos		0 ..	0
Acidófilos		9 ..	108
Neutrófilos:			
Não segmentados		0 ..	0
Segmentados		48 ..	576
Linfócitos		34 ..	408
Monócitos		9 ..	108
Eritrócitos		1.900.000	por mm ³
Hemoglobina		45%	
Valor globular		1,18	
Eritroblastos ortocromáticos		2%	

Anisocitose acentuada com micro e macrócitos. Policitose e policromatose leves.

Dia 2-8-945: — Edema bastante acentuado dos pés e pernas. Abundantes petéquias nos braços.

Dia 4-8-945: — Devido à peixe frito ingerido na véspera, está hoje com diarreia. Continua fazendo a hepatoterapia.

Dia 7-8-945: — Não obstante estar fazendo Nucleótidos e Extrato hepático, o hemograma de hoje apresentou:

(10) Leucócitos		1.800	por mm ³
Granulócitos:	Por %	Por mm ³	
Basófilos		0 ..	0
Acidófilos		2 ..	36
Neutrófilos:			
Não segmentados		0 ..	0
Segmentados		50 ..	900
Linfócitos		39 ..	702
Monócitos		9 ..	162
Eritrócitos		1.600.000	por mm ³
Hemoglobina		42%	
Valor globular		1,31	

Dia 16-8-945: — Pêso: 40,900 kgs. Vai bem; melhorou do edema. O hemograma feito hoje, acusou:

(11) Leucócitos		3.000	por mm ³
Pró-granulócitos		1 ..	30
Granulócitos:			
Basófilos		0 ..	0
Acidófilos		7 ..	210
Neutrófilos:			
Não segmentados		0 ..	0
Segmentados		65 ..	1.950
Linfócitos		18 ..	540
Monócitos		8 ..	240
Plasmócitos		1 ..	30
Eritrócitos		1.800.000	por mm ³
Hemoglobina		65%	
Valor globular		1,81	

Acentuada anisocitose com micro e macrócitos. Policitose leve.

Dia 28-8-945: — Um outro hemograma, feito hoje, mostrou:

(12) Leucócitos		9.000	por mm ³
Granulócitos:			
Basófilos		1,5 ..	135
Acidófilos		6,0 ..	540
Neutrófilos:			
Não segmentados		2,0 ..	180
Segmentados		78,5 ..	7.065

Linfócitos	8,0 ..	720
Monócitos	4,0 ..	360
Eritrócitos	2.700.000	por mm ³
Hemoglobina	75%	
Valor globular	1,39	

Anisocitose acentuada com predomínio de macrócitos. Pecilocitose muito leve.

Reticulocitos 3%

Dia 10-9-945: — Icterícia há cinco dias. Fígado ultrapassando o rebordo costal cerca de dois dedos; indolor à apalpação. Não tem náuseas, nem bradicardia nem prurido. Os exames laboratoriais revelaram:

Glicose	grs. 0,958	por mil
	(no sangue total)	
Reação de Van Den Bergh direta imediata		
Bilirrubina indireta	mgrs. 5,83	por mil
	(no soro)	
Bilirrubina direta	mgrs. 25,00	por mil
	(no soro)	
Bilirrubina total	mgrs. 30,83	por mil
	(no soro)	

Exame de urina:

Densidade 1016; Albumina: traços carregados; Reação alcalina; Pigmentos biliares: têm; Urobilina: excesso.

Dia 11-9-945: — Ainda com os mesmo sintomas. Bom apetite.

Dia 12-9-945: — Continua igual. Fígado mais duro. Terapêutica: soro glicosado endovenoso; Decholin; Betatotal. Está pesando 43 quilos. O hemograma de hoje acusou:

(13) *Leucograma*

Leucócitos	10.200	por mm ³
Granulócitos:	Por %	Por mm ³
Basófilos	0,5 ..	51
Acidófilos	7,0 ..	714
Neutrófilos:		
Não segmentados .	5,0 ..	510
Segmentados	67,5 ..	6.885
Linfócitos	10,0 ..	1.020
Monócitos	10,0 ..	1.020

Eritrograma

Eritrócitos	3.600.000	por mm ³
Hemoglobina	90%	
Valor globular ..	1,25	

Anisocitose leve com predomínio de macrócitos.

Dia 14-9-945: — Macicez hepática há seis dedos abaixo do rebordo costal D. Leve prurido noturno. Bom apetite. Ausência de náuseas e vômitos. Fézes descoradas. Urina colúrica. Os exames de laboratório mostraram:

Cloretos no sangue.... grs. 7,363 por mil

Exame de urina:

Densidade: 1014; Albumina: traços nítidos; Reação: ácida; Urobilina: excesso; Pigmentos biliares: traços leves; Escatol: excesso; Indol: excesso.

Velocidade de sedimentação:

1. ^a hora	13 mms
2. ^a hora	35 mms

Índice de Katz 15,25

Dia 18-9-945: — Há três dias é evidente a melhora da ictericia. Continua bem. Um pouco de prurido noturno. Pressão arterial: 130 — 100.

Dia 20-9-945: — Urina de cor normal. Fézes duras, já muito mais coradas. Estado geral muito bom. Apetite normal.

Dia 24-9-945: — Há mais ou menos oito dias, sente, pelas 10 horas, fraqueza, suores, palpitações e moscas volantes.

Dia 25-9-945: — Ontem não teve este sintomas porque as 9,30 horas comeu biscoitos e geléia.

Dia 26-9-945: — Ontem pela tarde surgiram pitéculas na face externa do antebraço E.

Dia 9-10-945: — Surge temperatura de 39,2 graus; maciez na base do pulmão E; diminuição do frêmito; sopro tubário expiratório; estertores crepitantes.

Pesquisa de cocos no escarro revela: diplococos Gram-positivos.

O hemograma acusa:

(14) *Leucograma*

Leucócitos 10.400 por mm³

Granulócitos: Por % Por mm³

Basófilos 0 .. 0

Acidófilos 4 .. 416

Neutrófilos:

Não segmentados . 21 .. 2.184

Segmentados 45 .. 4.680

Linfócitos 20 .. 2.080

Monócitos 10 .. 1.040

Eritrograma

Eritrócitos 2.500.000 por mm³

Hemoglobina 72%

Valor globular . 1,44

Anisocitose acentuada com muitos macrócitos. Policitose muito leve.

Diagnóstico: — pneumonia lobar esquerda.

Dia 12-10-945: — Melhorada. Ainda persiste o sopro tubário. Estertores muito diminuídos. Apirética. Tomou sulfadiazina.

Dia 15-10-945: — Desapareceram completamente os sinais semiológicos da pneumonia. Surge abscesso, por injeção, na região externa do braço D. O hemograma feito hoje mostra:

(15) *Leucograma*

Leucócitos 11.400 por mm³

Granulócitos: Por % Por mm³

Basófilos 1 .. 114

Acidófilos 15 .. 1.710

Neutrófilos:

Não segmentados . 2 .. 228

Segmentados 53 .. 6.042

Linfócitos 20 .. 2.280

Monócitos 9 .. 1.026

Eritrograma

Eritrócitos 2.800.000 por mm³

Hemoglobina 85%

Valor globular .. 1,52

Anisocitose nítida com predomínio de macrócitos.

Dia 18-10-945: — Cefaléia intensa ontem pela tarde, pois encerraram a enfermagem. Novamente petéquias no antebraço D.

Dia 23-10-945: — Surgem várias petéquias nos mesmos antigos lugares.

Dia 30-10-945: — Como de costume, as petéquias desaparecem rapidamente, sem passar pelas variações normais de cor.

Como a paciente se sentisse muito bem e pedisse para sair do Hospital, foi-lhe concedida a necessária licença.

Observação n.º 3

S. C., brasileira, natural de Tapas, com 28 anos de idade, preta, casada, trabalhando em serviços domésticos. Internada no dia 6-5-1946.

Em vista da paciente estar completamente obnubilada, as poucas informações que conseguimos nos foram prestadas pelo marido dela. Conta-nos que há um mês ela começou a queixar-se de astenia intensa, anorexia e cefaléia com acentuação progressiva. Há duas semanas, surgem vômitos, incontinência urinária e fecal, hipertermia e perda da consciência. Como piorasse sempre, resolve trazê-la para ser internada na Santa Casa.

EXAME OBJETIVO: — mulher com biótipo longilíneo, magra, profundamente obnubilada, tranqüila. Mucosas muito descoradas. Edema dos membros inferiores.

Aparelho circulatório: — ictus cordis no 5.º intercosto E, na linha hemiclavicular. Taquicardia intensa com taquisfigmia de 120 batimentos por minuto. Sopro mais audível no fcoo

aórtico, parecendo diastólico. Pressão arterial: 125-55. Pulso retrocedente, regular. Velocidade circulatória (Lobelina): 7 segundos.

Aparelho respiratório: — taquipnéia, 32 respirações por minuto. Dispnéia. Ritmo de Cheyne-Stokes; tosse.

Aparelho digestivo: — língua saburrosa, vários dentes cariados. Fígado excedendo de três dedos o rebordo costal E, doloroso à palpação. Baço impalpável e não aumentado pela percussão.

Sistema nervoso: — Pupilas reagindo bem à luz. Ausência de reflexos patetaes. Pressão do liquor: 7 e 17 cm de água, oscilando de acôrdo com a respiração de Cheyne-Stokes.

TRATAMENTO: — Sôro fisiológico: 200 cc.; sôro glicosado: 250 cc. Piniellina: 900.000 unidades. Digilanide: 3 ampolas diárias. Sôro glicosado hipertônico a 30%, 60 cc. Coramina: 3 ampolas diárias. Extrato hepático: 4 ampolas diárias. Transfusão de 150 cc de sangue. Duas éritro-transfusões de 100 cc. cada uma, com 80% de eritrócitos. Dieta predominantemente hidrocarbonatada. Restrição de proteínas e gorduras.

EXAME LABORATORIAIS

HEMOGRAMA

(16) *Leucograma*

Leucócitos	8.000	por mm ³
Granulócitos:	Por %	Por mm ³
Basófilos	0 ..	0
Acidófilos	0 ..	0
Neutrófilos:		
Não segmentados .	7 ..	560
Segmentados	40 ..	3.200
Linfócitos	22 ..	1.760
Monócitos	31 ..	2.480

Células anormais: — alguns pleiocariócitos.

Eritrograma

Eritrócitos	1.100.000	por mm ³
Hemoglobina	25%	
Valor globular ..	1,14	

*Eritroblastos ortocromáticos	5%
Eritroblastos policromatófilos	1%
Megaloblastos ortocromáticos	19%
Megaloblastos policromatófilos	2%
Megaloblastos basófilos	1%

Anisocitose muito acentuada, com MEGALÓCITOS. Policromatocitose leve.

Trombócitos muito diminuídos.

QUÍMICA DO SANGUE:

Reação de Van Den Bergh indireta imediata
Bilirrubina indireta.... mgrs. 10,20 por mil
(no sôro)

Uréia grs. 1,750 por mil
(sangue total)

EVOLUÇÃO DO CASO

A paciente permaneceu completamente obnubilada durante 7 dias. Sempre com incontinência urinária, parecendo que a diurese era abundante. Não evacuou uma só vez depois de internada, apesar de ter tomado 15 grs. de sulfato de sódio e uma lavagem intestinal.

Faleceu às 0,30 horas do dia 13 de maio de 1946.

RELATÓRIO DA NECRÓPSIA

Autópsia procedida em 14-5-46, as 14 horas, pelo Prof. Paulo Tibiriçá. N.º da necrópsi: N-58-46.

GENERALIDADES: — Cadáver de uma mulher preta, aparentando 40 anos de idade, de estatura mediana, compleição franzina. Cabeça regularmente conformada. Pálpebras cerradas, córneas transparentes e pupilas igualmente dilatadas. Narinas e ouvidos nada apresentam externamente digno de nota. Bôca com dentes falhos e mal conservados. Pescoço delgado, não apresentando gânglios nem cicatrizes. Tórax regularmente constituído, com clavículas e espaços intercostais visíveis. Abdômen escavado, não mostrando a mancha verde. Genitais externos e ânus nada digno de nota. Rigidez cadavérica presente.

CABEÇA: — Não examinada por motivo de recusa dos parentes.

ÓRGÃOS DO PESCOÇO: — Língua saburrosa, com papilas bem desenvolvidas. Amígdalas aumentadas de volume, de cor vermelha clara. Faringe, esôfago, laringe, nada digno de nota. Traquéia e brônquios com a mucosa recoberta por fluido sanguinolento arejado. Tireóide com nódulos arredondados, de cor amarelo

âmbar, de superfície de corte brilhante e do aspecto gelatinoso. Gânglios peritrapeobronquiais nada digno de nota.

CAVIDADE TORÁCICA: — De paredes delgadas. Pleura esquerda com aderências na base. Pleura direita livre de aderências. Ambas as pleuras parietais apresentam sufusões hemorrágicas, especialmente nas porções posteriores, nos espaços intercostais. Área pericárdica nada digno de nota. Pericárdio com sufusões hemorrágicas.

PULMÃO ESQUERDO: — Com congestão passiva crônica e edema.

PULMÃO DIREITO: — Além da congestão passiva crônica, que é mais intensa, assim como o edema, há pneumonia focal confluyente.

CORAÇÃO: — Com esteatose do miocárdio e dilatação do ventrículo esquerdo. Válvulas e coronárias nada digno de nota.

AORTA: — Com dipoidose da íntima bastante desenvolvida, atingindo também grande parte da abdominal.

CAVIDADE ABDOMINAL: — Paredes delgadas. Peritônio e topografia visceral, nada digno de nota, a não ser sufusões hemorrágicas da serosa.

ESTÔMAGO: — nada digno de nota.

INTESTINOS: — digno de nota apenas um exemplar de *Ascaris Lumbricóides*.

FIGADO: — Com esteatose infiltrativa bastante adiantada. Vias biliares com quantidade costumeira de bile.

PÂNCREAS: — Nada digno de nota.

BAÇO: — De tamanho costumeiro. Consistência ligeiramente aumentada. Superfície de corte vermelha escura, dando sangue e polpa à raspagem.

RINS: — Com intenso grau de anemia e hemorragias em sufusão na mucosa das vias de defluxo.

BEXIGA: Nada digno de nota.

GENITAIS INTERNOS: — Ovários grandes, não apresentando folículos em maturação, porém focos hemorrágicos diversos. O útero apresenta miomas sub-serosos de pequeno porte.

SUPRARRENAIS: — Nada digno de nota.

MEDULA ÓSSEA EXTERNA: — Digno de nota apenas o fato de estar algo gelatinoso o seu aspecto.

MEDULA ÓSSEA TIBIAL: — Com um pequeno foco vermelho

RESUMO:

DOENÇA: ANEMIA. DIAGNÓSTICOS:

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Congestão Passiva Crônica dos Pulmões

Edema dos Pulmões

Pneumonia Focal Direita

Esteatose do Miocárdio

Lipoidose da Íntima da Aorta

Sufusões Hemorrágicas das Serosas

Hiperplasia Ligeira da Medula Óssea

Adenomas Colóides da Tireóide

Dilatação do Ventrículo Esquerdo

Ascariidose

Esteatose Infiltrativa do Fígado

Miomas Sub-Serosos do Útero

Aderências Pleurais à Esquerda

Cáries Dentárias.

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE AS OBSERVAÇÕES

Apresentamos três mulheres portadoras de anemia perniciosa. As duas primeiras puderam ser estudadas sob o ponto de vista hematológico, digestivo e neurológico, enquanto que a terceira o foi quase que exclusivamente sob o primeiro. Motivos já relatados na observação impediram um melhor estudo clínico dele, que foi, entretanto, completado pela autópsia.

OBSERVAÇÕES 1 e 2: — Em ambas pude-mos demonstrar a existência completa do quadro clínico e hematológico da anemia perniciosa. Em páginas anteriores já o analisamos mais detalhadamente e não voltaremos sobre ele.

Na observação 2, em que aparecem megalócitos no sangue periférico e em nenhum hemograma foi constatada a presença de megaloblastos, não quisemos que em certos espíritos ficasse a desconfiança da existência de um possível erro do hematologista entre megalócitos e macrócitos. Isso nos levou à prática de uma biópsia medular e o osteo-mielograma revelou uma medula óssea com grande quantidade de células da série megaloblástica. É interessante notar, neste mesmo caso, a leucopenia intensa que o acompanhou durante cerca de dois meses. A queda leucocitária resistiu ao tratamento pelo fígado e pelos nucleótidos.

É comum verificar, em certas leucopenias, a normalização da taxa de glóbulos brancos, após um curto período de tratamento, pela terapêutica com os derivados do ácido nucleínico. Tivemos um caso de leucopenia com apenas 800 leucócitos por mm^3 que, em três dias com esta terapêutica, subiram a 3.400 por mm^3 .

Na paciente da observação 2, somente depois de um mês e meio de uso dos nucleótidos e do extrato hepático, é que os leucócitos adquirem cifras normais. Em vista disso, surge a pergunta se foi a terapêutica instituída que produziu o efeito desejado ou se este foi ocasionado por circunstâncias que nos escapam. Em todo caso, a doente desta observação teve sua estadia no Hospital entrecortada por icterícia catarral, pneumonia e obcesso no braço direito, a todas suportando perfeitamente bem.

Em maio de 1944, ela foi gastroenteroanastomosada. Entretanto, não achamos que sua anemia seja devida à isso. Para tal concorre uma discreta informação dada por ela e que desejamos levar em muita consideração. Ela nos conta que já em janeiro de 1944, portanto quatro meses antes da operação gástrica, surge-lhe grande astenia e muita ardência na língua. Tais fatos nos podem levar a suspeitar que já então ela estivesse com anemia perniciosa, embora não tenhamos nenhum hemograma com prova disso. Esta paciente é sujeita à freqüentes sintomas purpúricos, representados por petéquias, que aparecem e desaparecem rapidamente.

As duas pacientes destas observações acusam hepatomegalia, mas possuem o baço, pela percussão e apalpação, dentro de limites normais.

OBSERVAÇÃO 3: — Os dados hematológicos e a hiperbilirrubinemia indireta são de enorme importância neste caso, em que nos faltam exames mais completos. Nêle não constatamos leucopenia, neutrocitopenia nem monocitopenia. Já explicamos este fato levantando a hipótese de uma provável alteração metabólica antes da morte. Na necrópsia, embora lamentando faltar o exame histológico da medula óssea, possuímos alguns achados de real valor.

Devemos salientar que a paciente faleceu em insuficiência cardíaca, como informa o anatomopatologista. Tal fato é comum na anemia

perniciosa, levando Naegeli (12) a dizer que "la muerte no se produce a menudo por la anemia grave, sino por la insuficiencia cardíaca". A causa desta, em nosso caso, é encontrada na esteatose do miocárdio, pois não existem lesões valvulares nem coronarianas que a expliquem suficientemente. Em alguma parte desse trabalho, dissemos que os doentes com anemia perniciosa, muitas vezes, apresentam bom estado de nutrição, com tendência à adiposidade. A gordura, nestes casos, não se deposita só no tecido subcutâneo, mas também nas vísceras. Nesta observação, a necrópsia constata esteatose do miocárdio e do fígado e lipoidose da aorta. A infiltração gordurosa se processa devido à combustão incompleta das graxas, sendo, portanto, causada por hipoxemia.

Alguns autores dizem que no fígado deve existir hemosiderose, nos casos de anemia perniciosa. Não resta dúvida que o depósito de ferro naquele órgão é um sinal importante da afecção, mas ela também pode existir sem ele. Isso acontece nos casos em que existe uma má utilização do ferro, principalmente naqueles que há esgotamento das reservas férricas do organismo. O próprio Naegeli (12), que tanto defende a hemosiderose como patognomônica da anemia de Biermer chegando a mandar pensar em outro tipo de anemia quando não se a encontra, registra dois casos em que não é constatada anatomopatologicamente.

O edema pulmonar e as sufusões sanguíneas viscerais são alterações comumente registradas. As últimas são devidas, provavelmente, à trombocitopenia.

A medula óssea tibial mostra um pequeno foco de medula vermelha, significando o intenso esforço compensador medular, que transforma a medula gordurosa inativa em um centro de hemocitopoiese.

PATOGENIA

A patogenia da anemia perniciosa só veio a ser conhecida depois da descoberta de Minot e Murphy.

Durante muitos anos, foi utilizada a terapêutica arsenical e algumas dietas ricas em determinados princípios alimentares, que variavam segundo a preferência dos autores.

Whipple e Robscheit-Robbins provocaram, por sangrias repetidas, anemia em cachorros. Estudaram, então, a velocidade com que se regenerava a hemoglobina dando aos animais qualidades diferentes de alimentos. Verificaram, assim, que era o fígado e melhor regenerador hemoglobínico.

Minot, tomando conhecimento destas experiências, administra à seus anêmicos perniciosos dietas ricas em fígado e constata a normalização clínica de seus doentes. Aliado com Murphy, amplia o tratamento a grande número de pacientes e, finalmente, em 1926 (11), comunica sua descoberta ao mundo médico.

A substância desconhecida existente no fígado foi denominada "fator antipernicioso" ou "fator anti-anêmico", mas até o ano de 1929 ficou ignorado o seu mecanismo de formação. Neste ano, Castle (2) comunica o resultado de suas pesquisas, que têm como base a aquilia dos anêmicos perniciosos. A um destes faz ingerir um pedaço de carne e nota que, hematologicamente, nada lhe acontece. Entretanto, quando a carne sofre previamente a digestão em um estômago com ácido clorídrico normal e após é ingerida pelo doente, Castle observa crise reticulocitária no sangue periférico. Esta já então servia para avaliar o efeito do tratamento pelo fígado e quando surgia era sintoma indicador da regeneração eritrocítica.

Castle, então, lança sua hipótese de que no fígado existem dois fatores, que denomina fator extrínseco e intrínseco. Ao primeiro corresponde, em suas experiências, o pedaço de carne e, ao segundo, uma substância indeterminada existente no estômago com acidez normal. Para ele, o fator antipernicioso é o resultado da ação do fator intrínseco sobre o extrínseco. Esta ação se produz no estômago e, depois de formado, o fator antipernicioso vai se armazenar no fígado. Reiman acredita que ele se deposita em forma inativa e necessita ativar-se para poder atuar. Denomina a primeira forma de "hemogênio" e a segunda de "hemopoietina".

As experiências de Castle, até hoje, são indiscutíveis e demonstram a patogenia da anemia perniciosa. Tudo gira, portanto, ao redor da aquilia, que sempre existe. Nos poucos casos em que se constata acidez gástrica normal, já vimos que Goldhamer (5) demonstra ser flet-

cia, pois quantitativamente, em comparação com o normal, é nula. Existe, portanto, no estômago do indivíduo normal, uma substância (fator intrínseco) que atua sobre certos alimentos (fator extrínseco) e forma o fator que provoca a normalização hemática. Na anemia de Biermer falta o fator intrínseco e, por mais extrínseco existente, não se processa a formação do fator antipernicioso.

Sturgis e Isaacs (14), também em 1929, dão à seus anêmicos perniciosos mucosa gástrica dessecada e conseguem provocar crise reticulocitária. Com este fato querem anular a descoberta de Castle, pois é claro que se unicamente com mucosa gástrica se consegue normalizar o quadro hematológico, não há necessidade de um fator extrínseco e o fator antipernicioso é apenas o fator intrínseco que, no caso, está representado por aquela mucosa.

Retomada por outros, a experiência desses dois autores não resistiu. Viu-se que em suas preparações não existia só mucosa gástrica mas, também, fibras da túnica muscular do estômago e, com elas, portanto, o fator extrínseco. Por outro lado, os preparados exclusivos de mucosa gástrica não ocasionam crise reticulocitária, mas o fazem quando neles entram as fibras musculares do estômago.

Refutadas as experiências de Sturgis e Isaacs, embora se usem seus preparados no tratamento da anemia perniciosa, o mecanismo patogênico descoberto por Castle conserva todo seu valor.

Com os estudos desse autor, a atenção dos investigadores é atraída para os casos de aquilia gástrica nos quais não há anemia perniciosa. Meulengracht (10) prova, então, que o fator antipernicioso não se forma só e exclusivamente no estômago, mas se pode originar no intestino, como também, que o fator intrínseco não é propriedade única daquele órgão mas pode existir no duodeno, jejuno e íleo. Deste modo, concebe-se porque tantos aquílicos não são biermerianos. Nêles existe suficiente fator intrínseco formado no intestino delgado, embora não exista no estômago.

Ainda que muito se tenha adiantado no conhecimento da composição química do fator antipernicioso, ela não está completamente desvendada. Pelos estudos de Cohn (3), sabe-se ser ele hidrossolúvel e termoestável, podendo

ser purificado de tal modo que fique isento de proteínas. Os trabalhos de Dakin (4) mostram que este fator compõe-se de dois elementos: um com estrutura semelhante à glicosamina e outro representado por uma molécula de aminoácidos, entre os quais são os principais a lisina, glicina, ácido aspártico e oxiprolina.

Jacobson e Subbarrow (7), em 1941, estudam separadamente estes dois elementos. Constatam que não obstante cada um deles possuir ação reticulocitária, esta é pequena e o efeito reticulocitário máximo só é obtido quando todos os elementos estão reunidos. Em vista disso, concluem que o fator antipernicioso é formado por vários elementos e não por um só.

ETIOLOGIA

É admitido, como causa fundamental da anemia perniciosa, o fator constitucional. Esta concepção tem como base o caráter familiar da afecção, pois há anos que é notado seu aparecimento em vários membros de uma mesma família.

Existem, na literatura médica, casos de anemia perniciosa produzida por vários agentes. Entre estes, citam-se o botriocéfalo, a gravidez, a ténia e a sífilis. Enumeramos apenas estes e não levamos em consideração os registados como ocasionados pela gastrectomia, intoxicação intestinal, cancer gástrico e estenose intestinal em vista de não ter sido provado, de modo evidente, sua relação de causa a efeito.

Nas quatro primeiras causas citadas, o quadro clínico e hematológico é em tudo semelhante ao da anemia criptogenética de Biermer e se distingue desta unicamente porque, pela supressão da causa, se consegue a cura. Os autores querem, entretanto, que estes agentes atuem apenas como fatores determinantes sobre um fundo constitucional. Assim, a anemia perniciosa botriocéfálica surge em 1/5.000 a 1/10.000 dos portadores deste verme; alguns casos de anemia perniciosa durante a gravidez que desaparece após o parto, surge alguns anos depois com o caráter criptogenético.

Em todo caso, não devemos perder de vista a relatividade dos conceitos em medicina e a evolução que eles sofrem no decorrer dos anos. Assim sendo e embora admitindo um fator

constitucional na anemia perniciosa, não podemos deixar de lembrar uma série de casos de cura pela supressão das causas acima. Schreiber cita um caso por ténia que há 20 anos não tem recidiva; Naegeli, quatro anemias perniciosas por gravidez, sendo que duas estão no trigésimo ano de cura e, este mesmo autor, relata um caso surgido em um rapaz com sífilis terciária grave que também há 20 anos não apresenta recidiva.

TRATAMENTO

Depois da maravilhosa descoberta de Minot e Murphy, difunde-se largamente a terapêutica pelo fígado. Os estudos posteriores, entretanto, diminuem um pouco o entusiasmo do início. Verifica-se que o fígado não cura a anemia perniciosa, mas consegue, apenas, normalizar o quadro hematológico. Os megalócitos e megaloblastos desaparecem tanto do sangue periférico quanto da medula óssea, mas a aquilia e os graves sintomas neurológicos não são influenciados por ele. cremos que, embora não se obtenha a cura permanente da afecção, já se obtém tanto que a anemia perniciosa deve perder seu adjetivo e ser designada como anemia de Biermer. Embora os sintomas neurológicos graves não desapareçam, os leves, como as parestesias, costumam abandonar o paciente.

Não é nossa intenção discriminar sucintamente o modo de emprego do fígado. Já vai longe o tempo em que se usava o órgão cru, por via oral. Atualmente, existem no mercado infinidade de preparados farmacêuticos, tanto hepáticos como gástricos, para uso parenteral. As doses variam para cada doente. É obrigação do médico, após normalizar o quadro hematológico, pesquisar a dose ótima que mantenha a normalização. Esta pode ser obtida com poucas injeções mensais, devido à alta concentração dos extratos atuais.

Alguns extratos, incompletamente purificados de proteínas, ocasionam urticária e reações anafiláticas leves (observação 1). Nestes casos, basta mudar a marca farmacêutica do extrato.

Também é conveniente administrar, por via oral, algumas gotas diárias de uma solução de

ácido clorídrico, para compensar sua falta no estômago.

Em 1945, Spies e colaboradores (17) relatam os sucessos obtidos com a administração oral ou parenteral do ácido fólico nas anemias perniciosas. Estes experimentadores conseguem sintetizar em forma cristalina o ácido fólico e, desse modo, o tornam não só útil como de fácil emprêgo na clínica diária.

Com esta nova descoberta, reina grande entusiasmo para o tratamento das anemias macrocíticas hipercrômicas com megaloblastose na medula óssea, pois os resultados com a administração do ácido fólico são mais simples do que com o extrato hepático. Zuelzer, em recente artigo em *The Journal of the American Medical Association*, demonstra que o ácido fólico é um fator antianêmico especificamente eficaz nas anemias infantis com megaloblastose medular e completamente ineficaz em qualquer outro tipo de anemia infantil.

Em editorial recente, a revista *Gastroenterology* finaliza dizendo: "Talvez a longa e ardente questão da elucidação da natureza do fator antianêmico do extrato hepático tenha atingido um fim. Contudo, não está justificado, atualmente, concluir que o ácido fólico seja o princípio ativo do extrato hepático ou o fator extrínseco".

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Aquino, C. — 1942 — Polineurite anêmica. *Anais da Faculdade de Medicina de Porto Alegre*, vol. III.
- 2 — Castle, W. B. — 1939 — Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. I. The effect of administration to patients with pernicious anemia of the contents of the normal human stomach recovered after the ingestion of beef muscle. — *Amer. Jour. Med. Sci.*, 178, 748.
- 3 — Cohn, E. J.; Minot, G. R.; Alles, G. A.; Salter, W. T. — 1928 — The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. — *Jour. Biol. Chem.*, 77, 325.
- 4 — Dakin — citado por Jimenez Dias em *Lecciones de Patologia Medica*, IV vol., Ed. Científica Medica, Madrid, 1940.
- 5 — Goldhamer, S. M. — 1936 — Presence of intrinsic of Castle in gastric juice of patients with pernicious anemia. — *Amer. Jour. Med. Sci.*, 191, 405.
- 6 — Jimenez Diaz, C. — 1940 — *Lecciones de Patologia Medica*, IV vol., E. Científica Medica, Madrid.
- 7 — Jacobson, B. M. e Subbarrow, Y. — 1941 — Studies of the principle in liver effective in pernicious anemia. — *Jour. Amer. Med. Assoc.*, 116, 367.
- 8 — Kracke, R. — *Doenças do Sangue* — tradução — Ed. Guanabara, Rio de Janeiro, 1943.
- 9 — Lopez Ibor, J. J. — 1942 — *Patologia del sistema nervioso en las enfermedades de las sangre*, em *Nuevos Aspectos de la Hematologia*, por Jimenez Dias e colaboradores, Ed. Científica Medica, Madrid.
- 10 — Meulengracht, E. — citado por Kracke em *Doenças do Sangue*, Ed. Guanabara, Rio de Janeiro, 1943.
- 11 — Minot, G. R. e Murphy, W. P. — Treatment of pernicious anemia by a special diet. *Jour. Amer. Med. Assoc.*, 1926, 87, 470.
- 12 — Naegeli, O. — 1934 — *Tratado de hematologia clinica*, tradução espanhola, Ed. Labor, S. A., Madrid.
- 13 — Quincke — citado por Naegeli em *Tratado de hematologia clinica*.
- 14 — Sturgis, C. C. e Isaacs, R. — 1929 — Dessicated stomach in the treatment of pernicious anemia. — *Amer. Jour. Med. Assoc.*, 93, 747.
- 15 — Varela, M. E. — *Diagnostico de la anemia perniciosa*. *El Dia Medico*.
- 16 — Ziegler — citado por Naegeli em *Tratado de hematologia clinica*.
- 17 — Spies e colaboradores — Editorial in *Gastroenterology* "Synthetic folic acid in macrocytic anemia", vol. 6, n.º 1, 1946.
- 18 — Zuelzer, W. W. — Folic acid therapy in the anemias of infancy and childhood, *The Jour. Amer. Med. Assoc.*, vol. 131, n.º 1, 1946.