

Ervino J. Diefenthaler

Ex-Externo da Enfermaria 20 (Clínica Médica)
Ex-Interno da Enfermaria 23 (Dermatologia e Sifilografia)
Ex-Interno da Maternidade Mario Totta
Candidato aprovado ao Prêmio Carlos Chagas

Alergia e Reações Tuberculínicas



TESE



Aprovada com distinção grau dez (10)

1940

D559a

Faculdade de Medicina da Universidade de Pôrto Alegre

TESE

apresentada à

Faculdade de Medicina da Universidade de Pôrto Alegre

em 2 de dezembro de 1940

e defendida em 19 de dezembro de 1940.
por

Ervino Jacob Diefenthaeler

nascido na cidade de Pôrto Alegre, Rio Grande do Sul, em 29 de setembro de 1913

Filho legítimo de Adolfo Diefenthaeler Sobr.^o
e de D. Guilhermina Heller Diefenthaeler

Alergia e Reações Tuberculínicas

Cadeira de Microbiologia

Aprovada com distinção grau dez (10)

Banca examinadora:

Prof. Raul Moreira
" M. Pereira Filho
Docente Florencio Ygartua
" Victor S. Rangel
" Paulo Moreira



1940

Tipografia Gundlach
Porto Alegre



Bib. Fac. Med. UF

T-0275

Alergia e reacoes tuberculínicas

Aos meus queridos pais

Ao meu estimado irmão e colega Edgar

Aos amigos:

Edith Volkmann

Ana Helena Chagas

Acad. Carlos Henrique Siegmann

minhas homenagens.

Ao Prof. Manoel José Pereira Fo.

Ao Prof. Mario Totta

Ao Dr. Coradino Lupi Duarte

Ao Docente Heitor Cirne Lima

Ao sr. A. J. Renner

o meu reconhecimento,
o minha gratidão.

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE PÓRTO ALEGRE

ADMINISTRAÇÃO SUPERIOR

Prof. Fernando Freitas e Castro
Diretor

Dr. Felisberto Soares Rath
Secretário

CORPO DOCENTE EM 1940:

CADEIRAS	PROFESSORES
Histologia e embriologia geral	João Batista Marques Pereira
Anatomia	Moysés Alves de Menezes
Física biologia	Nei da Costa Cabral
Química fisiológica	Mario Bernd (interino)
Fisiologia	Raul Pilla
Microbiologia	Manoel José Pereira Filho
Parasitologia	Raul Franco di Primio
Farmacologia	Manoel Loforte Gonçalves
Patologia geral	Walter Hugo Castilho
Anatomia e fisiologia patológicas	Raimundo Gonçalves Viana
Técnica Op. e cirurg. experimental	Otaécilio Rosa
Clínica propedêutica médica	Alvaro Barcelos Ferreira
Clínica dermatológica e sifiligráfica	Ulisses Pereira de Nonohá
Clínica oto-rino-laringológica	Alberto de Souza
Clínica cirúrgica	Guerra Blessmann
Higiene	Jaé Carneiro Monteiro (interino)
Medicina Legal	Fernando Freitas e Castro.
Cl. de doenças trop. e infectuosas	Celestino de Moura Prunes
Terapêutica clínica	Basil Sefton
Clínica urológica	Fernando de Paulo Esteves
Clínica prop. cirúrgica	Homero Kroeff Fleck
	Eliseu Paglioli
	Aurelio Pi
	Antônio Saint Pastous de Freitas (li- cenciado)
Clínica médica	Eduardo S. Leite da Fonseca Filho
	Tomaz Larangeira Mariante
	Nino Marsiaj (int.)
Cl. ped. méd. e hig. infantil	Raul Moreira
Clínica obstétrica	Mario Ribeiro Totta
Cl. ped. cirúrgica e ortopédica	Elias José Kanan (interino)
Clínica ginecológica	Martim Gomes
Clínica neurológica	Fabio Nascimento Barros
Clínica psiquiátrica	Luis José Guédes
Clínica oftalmológica	Ivo Corrêa Meyer

PROFESSOR SUBSTITUTO

Clínica dermatológica e sifiligráfica — Carlos Leite Pereira da Silva.

PROFESSORES EM DISPONIBILIDADE

Medicina operatória
Fisiologia (substituto)

Alvaro Fróes da Fonseca
M. de Castro P. Bitencourt

PROFESSORES JUBILADOS

Clínica ped. méd. e hig. infantil
Clínica ginecológica

Manoel Gonçalves Carneiro
Serapião H. Mariante

PROFESSOR HONORARIO

Olimpio Olinto de Oliveira

DOCENTES LIVRES

Antônio Peyrouton Louzada
Antéro do Prado Lisboa
Argimiro Dorneles
Almir Alves
Artur Coelho Borges
Alvaro Murilo da Silveira
Aires Maciel
Adair Eiras de Araujo
Bruno Marsiaj
Cesar Augusto da Costa Avila
Custodio Vieira da Cunha
Cassio Annes Dias
Cezar José dos Santos
Celso Machado de Aquino
Decio Martins Costa
Decio Soares de Souza
Darcé José da Rocha
Eduardo de Assis Brasil
Eliseu Paglioli
Eliseu Paglioli
Eliseu Paglioli
Ervinio João Carlos Presser
Ennio Marsiaj
Elias José Kanan
Fernando Lartigau
Florescia Igartua
Felicissimo Difini
Francisco de C. Marques Pereira
Gastão Aurelio de Lima Torres
Gert Eduardo Secco Eichenberg
Heitor Masson Cirne Lima
Heitor Masson Cirne Lima
Helio Lopes Medeiros
Helmuth Weinmann
Ivo Barbedo
Jacé Carneiro Monteiro
José Fernandez Peña
João Cahen Fischer
José Ebóli
Jaíme Vignoli

Patologia geral
Clínica Médica
Clínica ginecológica
Técnica op. e cirurg. experimental
Clínica de moléstias tropicais
Clínica neurológica
Higiene
Clínica urológica
Anatomia
Cl. Cirúrgica Infantil e Ortopédica
Histologia e embriologia geral
Clínica médica
Cl. de moléstias trop. e infetuosas
Clínica Neurológica
Cl. ped. e higiene infantil
Clínica psiquiátrica
Clínica dermatológica e sifiligráfica
Clínica oftalmológica
Anatomia
Clínica obstétrica
Clínica propedêutica cirúrgica
Técnica op. e cirurg. experimental
Clínica obstétrica
Clínica cirurg. infantil e ortoped.
Propedêutica médica
Clínica ped. med. e Hig. infantil
Química fisiológica
Histologia e embriologia geral
Clínica oftalmológica
Clínica cirúrgica
Anatomia e Fisiologia Patológicas
Clínica propedêutica cirúrgica
Física biológica
Histologia e embriologia geral
Clínica oftalmológica
Clínica cirúrgica
Medicina legal
Clínica ginecológica
Técnica op. e cirurg. experimental
Fisiologia

Jandir Maia Failace
 José dos Anjos Vasconcelos
 Jaime Guimarães Domingues
 João C. Gomes da Silveira
 Leonidas Palmeiro Escobar
 Luiz Soares Sarmiento Barata
 Luiz Germano Rothfuchs
 Leonidas Soares Machado
 Mario Bernd
 Mario Corrêa Staedter
 Manoel Loforte Gonçalves
 Manoel Madeira da Rosa
 Nino Marsiaj
 Norman Sefton
 Oscar Bernardo Pereira
 Oddone Marsiaj
 Otavio Couto Barcelos
 Oton Soares de Freitas
 Waldemar Job
 Raul Jobin Bitencourt
 Raul di Primio
 Rafael Cabeda Sobrinho
 Telemaco Estivalet Pires
 Manoel Loforte Gonçalves
 Waldemar Avila Castro
 Waldemar Niemeyer
 Vitor Salazar Rangel
 Vitor Rebelo Miranda

Higiene
 Clínica ped. cirur. e ortopédica
 Fisiologia
 Clínica Ginecológica
 Clínica médica
 Clínica urológica
 Clínica psiquiátrica
 Higiene
 Química fisiológica
 Farmacologia
 Terapêutica clínica
 Clínica médica
 Clínica médica
 Medicina legal
 Microbiologia
 Clínica obstétrica
 Patologia geral
 Clínica obstétrica
 Medicina Legal
 Clínica psiquiátrica
 Parasitologia
 Parasitologia
 Cl. de doenças tropicais e infectuosas
 Terapêutica clínica
 Anatomia e fisiologia patológicas
 Clínica oftalmológica
 Microbiologia
 Clínica Neurológica

ESCOLA DE FARMACIA E ODONTOLOGIA

CADEIRAS

Ortodontia e odontopediatria
 Patologia e terapêutica aplicadas
 Protese dentária
 Clínica odontológica
 Técnica odontológica
 Metalúrgica e química aplicada
 Protese buco-facial
 Farmacia Galênica
 Química Analítica
 Farmacognosia
 Farmacia química
 Química tox. e bromatológica

PROFESSORES

Antônio Verissimo de Melo
 Elias Cirne Lima
 João Rache Vitelo
 Adalberto Pereira da Camara
 Oton Santos e Silva
 Teófilo Heinzelmann (interino)
 Oswaldo Sizenando Lautert
 Germano R. Ross (interino)
 Fernando Lartigau
 Olinto Silva Schmitt
 Antonio Botini
 Henrique Oliveira

DOCENTES LIVRES

Aurora Nunes Wagner
 Aurelino Santos Reis
 Januario Marques da Costa
 Jeronimo Xavier de Azambuja
 Miguel Saldanha
 Teófilo Heinzelmann
 Waldemar Barbedo
 Osmar Velasquez
 João Benedito de Souza

Ortodontia e odontopediatria
 Ortodontia e odontopediatria
 Técnica odontológica
 Protese buco-facial
 Técnica odontológica
 Protese buco-facial
 Metalúrgica e química aplicada
 Metalúrgica e química aplicada
 Protese Dentária.

Prefacio

Ao apresentar êste trabalho à douta Congregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Pôrto Alegre, o fazemos animados da satisfação de cumprir o complemento do nosso curso e do desejo de prestar à nossa cidade natal, esta modesta contribuição para o combate à moléstia que maior número de vítimas dela exige: a tuberculose.

A defesa de tese não é obrigatória; passou a ser facultativa. Porém é justo que se exija dum graduando, no fim de seu longo curso, prova de sua capacidade, atestado de seu aproveitamento; a tese de doutoramento.

Si é verdade que não é sómente ela que reflete a imagem fidedigna do seu saber, servindo de escala para medir o grau de sua cultura, não menos verdade é também que, quando feita com sinceridade, nela vai grande parcela de esforço, de aproveitamento, de responsabilidade: enfim, do seu nome.

Difícilmente um neófito apresenta trabalho magistral, mas com a tese êle póde provar o seu espírito científico, demonstrar o afeto à medicina, externar a vontade de ser útil ao próximo; em resumo, revelar as suas qualidades de médico.

Eis o nosso modo de pensar; eis um dos motivos que nos levou a apresentar esta tese.

E animados do desejo de contribuir, ainda que modestamente, para o combate à tuberculose em nossa capital, escolhemos para assunto: "Alergia e reações tuberculínicas", tema de grande atualidade, pouco lembrado em nossa cidade.

A alergia tuberculínica apresenta estreitas relações com as cadeiras de Clínica, Higiene e de Microbiologia. Como no nosso trabalho, encaramos o assunto principalmente sôbre o ponto de vista imunobiológico, e não profilático ou clínico, estudando as reações

tuberculínicas quanto à técnica, natureza, valor e relações com a abreugrafia resolvemos filiá-lo à cadeira de Microbiologia.

Tratando-se de uma pesquisa nova, fácil é de imaginar como são grandes os obstáculos encontrados na sua realização; aumentados do temor que têm os nossos concidadãos ao que se refere à tuberculose.

Conseguimos vencê-los; e à tese, à nossa obra, dedicamos os poucos momentos que nos restavam das horas de estudo e de trabalho.

Tivemos o grande auxílio de estimados mestres e eminentes médicos, aos quais deixamos aqui consignados os nossos agradecimentos. Confessamo-nos gratos ao Dr. Bonifácio Paranhos da Costa, digno diretor do Departamento Estadual de Saúde, pelo interesse demonstrado e pela autorização para as investigações; ao Docente Dr. Heitor Masson Cirne Lima, pelos exames anátomo-patológicos; ao Dr. Edmundo Nascimento, pelo estudo radiológico dos alérgicos e ao Dr. Huberto Wallau.

Confessamo-nos ainda sumamente reconhecidos à Tipografia Gundlach, Siderúrgica Riograndense S. A., em cujos empregados pesquisámos a sensibilidade tuberculínica e mui particularmente à firma pioneira das indústrias riograndenses, A. J. Renner & Cia. que, por todos os meios, facilitou o nosso trabalho prático, tanto no que diz respeito às investigações tuberculínicas, como ao recenseamento torácico.

A todos os que nos auxiliaram, a nossa gratidão.

E assim entregamos o fruto do nosso labor ao julgamento de nossos Mestres.

Eis a nossa tese de doutoramento:

Introdução

Em 4 de agosto do corrente ano, o mundo científico comemorou o primeiro cinquentenário da descoberta da tuberculina, pelo grande cientista Robert Koch. Foi em 4 de agosto de 1890, que este genial pesquisador levou à Academia de Ciências de Berlim o fruto de seu labor científico, a "linfa" na qual tantas esperanças colocava.

Os efeitos desta linfa, tal como Koch os descrevia, não foram confirmados e a tuberculina teve o seu período de esplendor logo ofuscado pelos insucessos.

Foi, então, que, em 1907, outro cientista, von Pirquet, legou ao mundo médico, baseado em suas observações sobre a "alergia tuberculínica" por ele criada, um novo método de investigação da tuberculose-infecção; a cuti-reação que traz o seu nome. Este método simples e prático, logrou imediatamente êxito e hoje, em todos países civilizados, as investigações epidemiológicas, relativas à tuberculose-infecção e a sua profilaxia racionalmente orientada, baseiam-se nos dados fornecidos pelas provas tuberculínicas, das quais uma das principais continua a ser a cuti-reação de von Pirquet.

Na América do Sul, como na do Norte e na Europa, as provas tuberculínicas mereceram um lugar de destaque nos assuntos relacionados com a bacilose de Koch.

Dentre os países sul-americanos, destaca-se a Argentina, onde desde a descoberta da tuberculina, Aráoz Alfaro e seus colaboradores estudaram os efeitos desta, inclusive com fim diagnóstico. Merecem ainda especial menção os trabalhos relativos ao tuberculino-diagnóstico, saídos da escola de Gumercindo Sayago da Universidade de Córdoba.

Também no Uruguai, cientistas de renome realizaram sobre esse assunto brilhantes estudos.

Em nossa pátria devemos destacar as obras de Arlindo de

Assis e Alvimar de Carvalho, pesquisadores que publicaram valiosas contribuições ao tuberculino-diagnóstico.

Em nossa capital sómente dois trabalhos foram publicados, e êstes relativos às provas tuberculínicas na primeira infância.

O conhecimento da alergia tuberculínica é dum interêsse capital, tendo sido escolhida para tema oficial do 1.º Congresso Brasileiro de Tuberculose, realizado em maio de 1939 no Rio de Janeiro e São Paulo, e do 5.º Congresso Sul-Americano de Tisiologia, reunido em outubro de 1940, em Buenos Aires e Córdoba.

Pôrto Alegre, em cujo obituário a tuberculose sempre ocupa a vanguarda, não possui ainda uma estatística relativa à tuberculose-infecção, estabelecida pelas provas tuberculínicas.

Uma das principais dificuldades encontradas na confecção deste trabalho foi a enorme confusão que reina no capítulo da "Alergia Tuberculínica". A grande maioria dos trabalhos limita-se a dados estatísticos, sem explicar convenientemente as reações tuberculínicas, esclarecendo o seu valor. Outros não estabelecem distinção entre alergia, anafilaxia e imunidade. Tanto que em 1938 o Prof. Clementino Fraga, numa aula, disse: "depois de consultar muitos autores sôbre alergia ainda ficamos mais confusos" e Franz Ickert, em sua notável obra "Allergie und Tuberkulose", de março de 1940, parafraseando Roessle, assim se expressa: "de momento reina, infelizmente, uma confusão de termos tal que ameaça lançar os conceitos de alergia num estado caótico".

Em virtude destas dificuldades, resolvemos resumir na primeira parte dêste trabalho os conceitos e as teorias mais importantes sôbre alergia tuberculínica, procurando desta forma facilitar um pouco a interpretação das provas de tuberculina. Longe estamos de afirmar ter elucidado pontos ainda obscuros.

O nosso trabalho consiste ainda na investigação da tuberculose-infecção pelas provas tuberculínicas e no estudo comparativo dos resultados desta com os do recenseamento torácico.

Alergia tuberculínica

Em 1906 o cientista alemão von Pirquet, estudando a ação da tuberculina sobre os indivíduos tuberculizados, notou que estes reagiam à tuberculina duma maneira completamente oposta aos indivíduos variolosos, quando novamente vacinados pelo método jeneriano. Nestes indivíduos, que já haviam sido atacados pela variola, a vacina jeneriana não provocava nenhuma reação local ou geral.

Estudando a ação da tuberculina nas pessoas virgens da infecção tuberculosa e nos bacilosos, von Pirquet notou que estes reagiam à tuberculina e os outros não.

Partindo desta simples observação, von Pirquet creou o termo "**Alergia**" (do grego allos-outra, ergon-reação), para assim designar estes fenômenos reacionais.

E', realmente, uma reação diferente, completamente oposta à da variola, pois, nesta o organismo índene reage à vacina e o que sofreu o processo infeccioso nenhuma reação apresenta.

Definindo a "Alergia", von Pirquet assim se expressa: "é uma modificação do poder reacional adquirido pelo organismo humano ou animal, depois de sofrer uma enfermidade ou um tratamento preparador com substâncias estranhas a êle".

Cocca define a alergia como sendo um estado congênito da reatividade específica. Em oposição a êste estado congênito, coloca êle o adquirido, que denomina Anafilaxia. Êstes dois estados o mesmo autor coloca num grande grupo denominado "Fenômenos de Hipersensibilidade".

Kammerer apresenta uma definição mais perfeita; diz êle que "a alergia é um estado de reatividade específica, em parte congênita, em parte adquirida, à substâncias diversas chamadas **alergenos** e que são inócuas para o organismo normal. Esta reatividade específica se traduz pelo complexo sintomático da aler-

gia, quer desenvolvida completamente, quer em forma rudimentar”.

Para Walter Büngeler a alergia caracteriza “uma modificação da capacidade de reação à reintrodução no organismo da mesma substância heterogênea. Trata-se sempre de uma reação específica, na qual a injeção realizante é da mesma natureza que a injeção sensibilizante”.

Finalmente, para Estevam Somogyi Senior, do Rio de Janeiro, a alergia é “a sensibilidade reflexa do organismo, cuja base anatomo-patológica é constituída pelo fóco resultante de uma infecção sofrida anteriormente”.

Estas definições caracterizam perfeitamente o estado alérgico. Por ser mais simples, mais clara, adaptado perfeitamente ao conceito atual da alergia, adotamos a definição de Estevam Somogyi Senior.

As bases da alergia tuberculínica assentam sobre um fenômeno observado e descrito pela primeira vez pelo genial descobridor do bacilo da tuberculose, Robert Koch.

O fenômeno de Koch consiste no seguinte: tomando um coelho, virgem da infecção tuberculosa e inoculando nêle por via sub-cutânea uma determinada dose de bacilos virulentos de Koch, pôde-se observar no lugar da inoculação depois de um período variável com a dose de bacilos inoculados, o aparecimento dum nódulo duro, pseudo-tumoral, que não está rodeado duma zona inflamatória; representa êste a **primo-infecção**.

Mais tarde esta lesão, que é do tipo produtivo, é circundada duma discreta zona inflamatória e em seu centro se instala um processo de caseificação.

Êste processo de caseificação sofre uma fusão purulenta, é eliminado, restando em seu lugar uma úlcera de fundo caseoso, que continúa crescendo por contiguidade e que **não cura**, persistindo até a morte do animal. Esta úlcera forma o **cancro de inoculação** que se propaga por via linfática até o gânglio satélite,

que também é infectado sofrendo o mesmo processo de caseificação. Daí a infecção tuberculosa progride, passando para a circulação, generalizando-se em todo o organismo.

Inoculando, entretanto, num cobaio em plena evolução de sua primo-infecção, subcutaneamente, a mesma dose de bacilos que anteriormente foi injetada no animal virgem, observa-se um fenômeno completamente diferente.

Depois dum tempo muito menor, observa-se no ponto de inoculação uma lesão do tipo quasi exclusivamente inflamatório, muito extensa, com intensos fenômenos de exsudação, necrosando logo depois; não forma, portanto, processo caseoso. A escara necrótica é eliminada, ficando em seu lugar, em pleno tecido inflamatório, uma úlcera escavada. Esta entra logo em cicatrização pelos processos de reabsorção e de esclerose. Nesta lesão não há tendência à disseminação e quando aparecer adenopatia, fenômeno raro, esta também é do tipo inflamatório.

No primeiro caso tem-se o exemplo típico da primo-infecção em terreno virgem e no segundo um de re-infecção num terreno anteriormente sensibilizado. Deduz-se daí que na primo-infecção o processo tende à generalização, enquanto na re-infecção o processo tende à localização.

Muitos pesquisadores estudaram os fenômenos anatomo-patológicos observáveis no homem na primo e na re-infecção, e a relação destes processos com a alergia. Cabe, porém, a Ranke a honra de ter sido o primeiro que, com genial inspiração, estudou o processo evolutivo da infecção tuberculosa, esquematizando-a em três períodos:

Esquema de Ranke:

No primeiro período, Ranke coloca as lesões que formam o complexo primário: Um determinado número de bacilos de Koch, alcançando o pulmão dum indivíduo virgem da infecção tuberculosa, produz no lugar em que se fixa, quasi sempre no andar médio sub-pleural, uma lesão bronceo-alveolar que apresenta todos os

caracteres do cancro de inoculação, já descrito anteriormente. Esta lesão sofre logo a esclerose, sôbre ela se depositam sais cálcicos e a cura por calcificação é a regra.

Por via linfática, esta infecção ainda se propaga até o gânglio correspondente, formando uma linfangite e a adenopatia satélite do cancro de inoculação.

No comêço, o organismo combate o invasor com seus meios de defesa não específicos. Êste período, que varia de 1 a 3 meses, na razão inversa da dose infectante, é chamado período pré ou ante-alérgico. Nele as reações tuberculínicas são negativas.

Pouco a pouco surge a defesa específica, as células que rodeiam o fóco tuberculoso impedem que o processo se generalize, o indivíduo se torna alérgico e as provas tuberculínicas serão positivas.

Constitue êste período a **alergia primária, alergia I** ou **alergia esclerógena** no qual os elementos exsudativos são equilibrados pelos produtivos, vencendo finalmente êstes com a cura por esclerose do processo.

Muitas vezes, devido a fatores vários, a lesão primária não tende à cura por esclerose. Doses maciças de bacilos de Koch, ou infecções repetidas castigam por demais o organismo cujas defesas inespecíficas localizadas não são capazes de limitar o fóco. Reage então todo o organismo inespecificamente às toxinas bacilares. Desta maneira, insensivelmente, passamos ao **período secundário** de Ranke.

Êste período, comparável ao de re-infecção no fenômeno de Koch, se caracteriza por um acentuado predomínio das lesões inflamatórias ou exsudativas. Ao redor das novas lesões ou das adenopatias se desenvolve um processo congestivo intenso, sem caracteres específicos, e que pode retroceder até ao restitutio ad integrum, ou evoluir à necrose caseosa, apresentando pouca tendência à esclerose.

Neste período, chamado por Ranke da hipersensibilidade humoral e tissular e por Lumière de anafilático, todo o organismo, todas as células se encontram numa luta tumultuosa contra o ger-

me invasor e contra as suas toxinas. Esta reação não é suficiente para limitar ou impedir a evolução do processo infeccioso que por isso pôde-se propagar pela via linfática, sanguínea ou por continuidade; as lesões apresentam caracteres predominantemente exsudativos.

Quando as doses infectantes forem pequenas e as defesas orgânicas ótimas, as lesões podem regredir e mesmo desaparecer; quando um destes fatores não fôr favorável ao organismo, a lesão constituída na maioria dos casos se torna purulenta, e, uma vez eliminado o puz, resta no local uma caverna.

Tais são os caracteres do **período secundário**, da **alergia II** ou da **alergia secundária**, no qual as provas tuberculínicas são francamente positivas.

No **período terciário**, as lesões têm enorme tendência à formação de esclerose. As reações do sistema retículo-endotelial são particularmente intensas, a proliferação conjuntiva que delas provém rodeia as lesões e tende a circunscrevê-las; o processo de cura se faz por esclerose. Nota-se que as reações celulares são mais intensas e específicas. O bacilo não pôde se propagar por encontrar grandes barreiras que a isto o impedem; quando esta propagação se faz, é exclusivamente por via canalicular.

Há neste período um predomínio de imunidade sôbre a hipersensibilidade. Ranke o chama, baseado nestes fenômenos, de período da hipersensibilidade humoral e da imunidade tissular. As reações tuberculínicas são menos intensas do que no período anterior, predominando nelas as reações gerais e focais. Representa êste período terciário o da **alergia terciária** ou **alergia III**.

Esta concepção esquemática de Ranke é, sem dúvida, genial e é até hoje o eixo ao redor do qual giram todas as teorias a respeito. Não resta dúvida que nela existem algumas imperfeições, encontradas principalmente por aqueles que pretendem colocar precisamente em um ou outro destes quadros todas as formas da tuberculose, esquecendo que Ranke apresenta um simples esquema e não um quadro ou classificação.

A teoria de Ranke foi atacada principalmente em 3 pontos,

merecendo especial atenção as objeções apresentadas por Redeker e Hübschmann.

1.º — Para definir o período chamado por Ranke de alergia esclerógena, o mesmo autor encontrou certa dificuldade; baseando-se na tendência acentuada que tem o cancro de inoculação a esclerosar, resolveu denominar a alergia primária de esclerógena. Entretanto, êle se limita a descrever seu mecanismo e caracteres duma maneira muito superficial, ao contrário dos outros períodos. Também não traça nitidamente os limites entre a alergia primária e a secundária. Muitas vezes uma infecção primária talvez devida à baixa resistência orgânica ou à dose maciça de germes infectantes, apresenta os caracteres duma infecção tumultuosa, predominantemente exsudativa, tipo da alergia secundária; nestes casos, fica-se em dúvida, sem saber em que período deve ser colocada a infecção.

2.º — Outra objeção é a seguinte: Ranke afirma que a alergia III é irreversível, quer dizer, que um indivíduo neste período não é capaz, em nenhuma circunstância, de volver ao período anterior.

Tomando por exemplo um indivíduo tuberculoso crônico, com cavernas, êste indivíduo pôde seguidamente ser acometido de surtos evolutivos, acompanhados de fenômenos inflamatórios exsudativos semelhantes aos observados na alergia II ou secundária. Esta transformação Redeker chama de reversibilidade da alergia III em alergia II.

3.º — A terceira objeção de valor consiste em que Ranke dá pouco valor à influência que tem sobre a alergia a dose infectante e os fatores inespecíficos. Assim, um tuberculoso terciário, bem compensado, sem sintomas tóxicos, com lesões francamente produtivas, devido à uma re-infecção exógena maciça que exceda à capacidade reacional do organismo, ou por vários fatores como enfermidade infecciosa intercurrente, excesso de trabalho, déficit alimentar, intoxicações, etc., poderá apresentar sintomas tóxicos mais ou menos intensos, com reações tuberculínicas fran-

camente positivas; sintetizando, apresentará um quadro idêntico à alergia secundária.

Estas causas não foram levadas em consideração por Ranke; Huebschmann, entretanto, as estudou particularmente, e em conferência pronunciada sobre este assunto em nossa Faculdade, focou muito bem ainda as influências meteorológicas sobre a evolução tuberculosa.

Com estas considerações temos procurado expôr, da maneira mais clara e sintética possível, a teoria de Ranke que até hoje permanece como base de todos os estudos realizados sobre alergia e formas anatomo-patológicas da tuberculose; assim como as objeções que a ela se fazem e as opiniões dos dois grandes cientistas Redeker e Huebschmann.

Hayek, estudando as relações existentes entre a alergia e forma anatomo-clínica, apresenta a seguinte classificação:

Anérgicos absolutos: são indivíduos virgens da bacilose de Koch. Reações tuberculínicas negativas.

Anérgicos positivos: são indivíduos que já sofreram sua infecção primária e que, entretanto, a dominaram, ficando perfeitamente curados. Reações tuberculínicas negativas.

Anérgicos negativos: são os tuberculosos em seu último período, com as defesas orgânicas vencidas, não reagindo mais às toxinas ou ao bacilo de Koch. Provas tuberculínicas negativas.

Alérgicos: pertencerão a este grupo todos os indivíduos tuberculinizados colocados entre os dois grupos precedentes e cujo organismo reage à infecção tuberculosa. Reações tuberculínicas positivas.

Outra classificação foi apresentada por Huebschmann que muito se dedicou ao estudo das relações imuno-biológicas e anatomo-patológicas da tuberculose. Diz este cientista que na tuberculose há dois tipos de lesões: produtivas e exsudativas. Aquelas seriam o resultado da reação do sistema retículo-endotelial contra o bacilo de Koch sem as suas toxinas que representariam um corpo estranho; as outras seriam resultantes da ação contra as toxinas do bacilo de Koch. Estes dois componentes encontram-

se nas lesões em proporções variáveis com o estado alérgico do indivíduo.

Huebschmann considera:

Normérgico: um indivíduo não infectado. Reação tuberculínica negativa.

Alérgico positivo: o enfêrmo com boas defesas orgânicas e com lesões de caráter produtivo, fibrose, com poucas manifestações exsudativas. Reação tuberculínica positiva.

Alérgicos negativos: o tuberculoso com sintomas tóxicos, evolutivos, predominando nas lesões o caráter exsudativo, com escasso caráter produtivo. Prova tuberculínica positiva.

Anérgico verdadeiro: é o tuberculoso vencido pela infecção, sem defesa contra o invasor, em que os bacilos proliferam livremente, produzindo necroses extensas. Reação tuberculínica negativa.

Walter Buengeler, dizendo que "há na literatura médica uma certa confusão quanto à significação da palavra **alergia**", apresenta uma nova classificação, cujos grupos êle exemplifica sem entretanto definí-los.

Adota o termo **patergia**, usado por Roessle para denominar "as reações diferentes das normais" específicas e inespecíficas. A estas êle dá o nome proposto por Moro, **paralergia** e àquelas chama de **alergia**. Chama **normérgicas** as reações do organismo com formação de micro-abcesso em todos os órgãos e **hiperérgicas** as reações com formação de Nódulos de Achoff e necrose fibrinoide; reserva o termo **anergia** para os casos septicêmicos.

São estas as classificações mais importantes; talvez outras surgiram e ainda surgirão procurando esclarecer melhor as relações existentes entre as formas anatomo-clínicas e a alergia tuberculínica.

Reações tuberculínicas

Cuti reação de von Pirquet

Foi no ano de 1907 que von Pirquet, o creador do termo **alergia**, descreveu a primeira reação tuberculínica, que serviu de base para grande número de provas, hoje conhecidas.

Já em 1903 von Pirquet notára que o organismo infectado pelo bacilo de Koch reagia à tuberculina, apresentando fenômenos semelhantes aos da anafilaxia. Foram essas observações que o levaram a estudar a **alergia** e a firmar o fundamento das reações tuberculínicas, com a publicação da cuti-reação que leva o seu nome.

Consistia ela em introduzir, numa simples escarificação ou solução de continuidade da superfície cutânea, uma gotícula de tuberculina bruta de Koch e observar, durante as horas que seguem, o local da aplicação. Nos casos em que houve a primoinfecção, surge, no fim de 10 a 24 horas, uma pápula, quasi sempre avermelhada, de bordos lisos ou irregulares de diâmetro variável conforme o terreno. Esta pápula desaparece ao cabo de alguns dias.

Nos indivíduos virgens da infecção tuberculosa, nenhum fenômeno reacional é observável; a reação permanece negativa.

A cuti-reação de von Pirquet até hoje ainda é considerada como a mais inócua, e até a presente data continúa a ser uma das mais empregadas, sendo aconselhada pelos mais eminentes tisiólogos, e indicada pela "União Latino-Americana das Sociedades de Tisiologia", com a intra-dermo reação de Mantoux, para estabelecer o "Índice de tuberculinação da América do Sul", tema oficial do 5.º Congresso Pan-Americano de Tuberculose.

Apresentamo-la assim resumidamente e passaremos a descrevê-la mais detalhadamente, com as modificações apresentadas por vários autores e algumas sugestões que nós ousamos acrescentar:

Região escolhida para a cuti-reação: — von Pirquet, descrevendo a cuti-reação, aconselhou a região antero-externa do braço, por exemplo o meio anterior da região deltoidea, muito usada para a vacina jeneriana. Outras regiões também são citadas como ótimas para a cuti-reação; dentre elas, merecem ser salientadas as regiões anteriores do ante-braço, coxa e inter-escapulares.

Escolhemos para o nosso trabalho experimental, para praticar a cuti-reação, a região antero-interna do ante-braço, de preferência em seu têrço superior; de preferência, pois, por vezes, estivemos impossibilitados de praticá-la na região citada, quer devido a cicatrizes, quer devido às vestes dos examinados, em sua maioria representantes do sexo feminino, e sempre obtivemos bons resultados, isto é, semelhantes aos do têrço superior.

Damos preferência ao têrço superior da região antero-interna do ante-braço por ser aí a pele glabra, estando, nos trabalhadores manuais, menos sujeita ao contato direto dos instrumentos ou objetos de trabalho, portanto, menos exposta à irritação que facilmente poderia provocar falsas reações, localizadas na região em que se aplica a tuberculina.

A região deve previamente ser lavada, com água e sabão; antes de fazer a escarificação, passamos sôbre o local um algodão embebido em éter ou, mais comumente, álcool retificado de 42°. Deve se esperar que a região seque. E' desaconselhável secá-la com algodão ou, o que até se torna condenável, soprar, para acelerar a evaporação do éter ou do álcool, pois, com êste processo, é facilmente lançado um número enorme de gérmenes sôbre o local.

Escarificação ou perfuração? — São contraditórios os autores sôbre êste ponto, quando descrevem a primeira cuti-reação de von Pirquet. Calmette diz que von Pirquet aconselha a fazer duas escarificações; Feer, entretanto, afirma que o autor da primeira cuti-reação, após colocar duas gotículas de tuberculina sôbre o braço do paciente a examinar, perfurou a derma com uma agulha ou perfurador apropriado, no centro destas gotículas. Em nosso meio, êste método é muito usado, principalmente nas

enfermarias de Clínica e de Ortopedia Infantís, porém com o nome de técnica de Morquio, em homenagem a seu suposto autor.

No Ambulatório de Clínica Infantil usa-se a seguinte técnica: duas esscarificações de 2 a 3 cm. de comprimento, feitas no braço do pacientezinho.

Petruschky aconselha fazer esscarificações em cruz.

Em nosso trabalho experimental seguimos a seguinte técnica: com o vacinostilo préviamente flambado, praticamos na região do ante-braço, já preparada, três pequenas esscarificações lineares, de 2 a 3 mm., longitudinais, paralelas ao grande eixo do ante-braço, uma abaixo da outra, distantes 3 cm. Estas esscarificações interessavam de leve a derme, tendo sempre o cuidado de evitar que esta lesão sangrasse. O resultado obtido com essa técnica foi ótimo, pois mais de 70 % das cuti-reações de von Pirquet foram positivas. Nas estatísticas que tomamos para estabelecer comparações, sempre encontramos uma grande, mesmo enorme, diferença entre os resultados obtidos pelo método de von Pirquet e a intra-dermo reação de Mantoux, diferença esta que não foi possível confirmar em nosso trabalho. Qual a causa? Talvez resida nas esscarificações. Não hesitamos em afirmar que esscarificações cuidadosamente feitas, interessando bem de leve a derme, evitando que esta sangre, não sendo, entretanto, muito superficiais, a ponto de não ultrapassarem a epiderme, forçosamente devem dar um bom resultado.

Sempre dedicamos um especial cuidado a êste ponto que julgamos capital, e insistimos nesta questão: **o von Pirquet só poderá ser fiel quando a esscarificação fôr bem feita.**

Julgamos a técnica de Petruschky um tanto exagerada; porque fazer uma esscarificação crucial, quando uma simples já fornece bons resultados?

Quanto à técnica de Morquio, temos a impressão de não apresentar as vantagens oferecidas pela que foi por nós usada. Por um orifício produzido por uma agulha de injeção, a tuberculina bruta de Koch, que é um líquido pouco fluído, nem sempre pôde penetrar e alcançar a derme, mesmo evocando os fenômenos da

capilaridade; e, uma vez que ela não toque a camada dérmica, o resultado, forçosamente, tem de ser falho.

Com a técnica usada no Ambulatório de Clínica Infantil e aconselhada pelo Professor Arlindo de Assis quando a reação é fortemente positiva, a reação local é grande, o braço, demasiado vermelho.

Em resumo: aconselhamos praticar escarificações lineares de 2 a 3 mm. e que interessem levemente a derme.

Tuberculina bruta de Koch. — Von Pirquet aconselha para a cuti-reação a tuberculina bruta de Koch pura. Outros autores aconselham usá-la diluída em diferentes titulagens, quer em glicerina, quer em sôro fisiológico artificial ou água destilada. Usamos a tuberculina bruta sem diluição.

Dada a dissemelhança da sensibilidade cutânea da tuberculina de Koch de diferentes procedências, cada autor aconselha uma determinada tuberculina para eliminar assim as prováveis causas de erros que poderiam advir do uso deste produto de vários laboratórios.

Aconselha a "Ulast", para pesquisa do índice tuberculínico, a tuberculina bruta de Koch, preparada pelo professor Sordelli no Instituto de Bacteriologia do Departamento Nacional de Higiene da República Argentina. Este Departamento, solicitado, pôs imediatamente à nossa disposição 30 cc. de tuberculina, em seis frascos de 5 cc., fechados com um capuz de borracha, semelhantes aos da insulina, sendo três frascos para as diluições da intra-dermoreação de Mantoux e três para as de von Pirquet.

Assim também ficou eliminado, sob este ponto de vista, qualquer dúvida, sobre o valôr da positividade das reações que nós apresentamos. Com uma seringa, tipo das usadas para injeções de insulina, graduada ao milésimo, esterilizada, com agulha fina, injetamos após perfurações da membrana de borracha previamente desinfectada com álcool, no frasco, $\frac{1}{2}$ a 1 cc. de ar e depois extraímos a tuberculina que empregamos nas reações.

Técnica da cuti-reação

Com a mão esquerda, sobre a qual se apoia o braço do examinado, procuramos afastar os dois lábios da escarificação.

Exercendo com a outra mão que sustenta a seringa, pressão sobre o embolo, nota-se a formação de uma pequena gotícula no bisél da agulha. Esta gota é cuidadosamente colocada sobre a escarificação entre-aberta.

Fizemos sistematicamente três escarificações, sendo, entretanto, colocado a tuberculina exclusivamente nas escarificações externas, quer dizer, das extremidades, reservado a do centro para testemunha.

Aconselham alguns autores deixar secar a tuberculina bruta de Koch e depois colocar sobre a região da cuti-reação um curativo que pode ser levantado 24 horas depois.

A tuberculina deve secar no local pelo processo natural, porém, nunca, nos 2.200 casos estudados aplicamos curativos; e, mesmo, nos pacientes, trabalhadores, que facilmente poderiam se infectar, nunca notamos a mínima infecção. Deduzimos daí que o penso é perfeitamente dispensável.

Resumindo: a técnica por nós empregada foi a seguinte: limpeza da região antero-interna do ante-braço, lavagem com éter ou álcool; depois de seco, fizemos com o vacinostilo três escarificações, lineares, de 2 a 3 mm, distantes uma da outra 3 cm interessando a derme. Sobre as escarificações das extremidades, colocamos uma gota de tuberculina bruta de Koch, preparada pelo Prof. Sordelli. Deixamos secar e não aplicamos curativos.

Leitura do resultado: — Para a verificação do resultado da reação fizemos sistematicamente duas leituras: a primeira 24 horas depois de praticada a cuti-reação, e a segunda 48 horas depois. Nos casos negativos fizemos ainda um terceiro exame depois do sétimo dia.

Nos casos negativos: — as três escarificações se comportaram de maneira idêntica. Após algumas horas se formava sobre a escarificação testemunha, bem como sobre as outras duas, uma leve

crosta marron-escuro, com ausência completa de reações locais, como edema, rubor, dor. A crosta, dentro de cinco ou seis dias, desaparecia sem deixar cicatriz ou outro vestígio.

Nos casos positivos: — às vezes, poucas horas depois da reação, em média, dez horas depois, o paciente sentia um prurido mais ou menos intenso, por vezes, em lugar deste, dor perfeitamente tolerável na região das escarificações; ao mesmo tempo, nas duas escarificações periféricas que estiveram em contato com a tuberculina, se observava um ligeiro edema localizado ao redor delas, circunscrevendo-as, levemente congesto, e de cor rosada no início.

Horas depois já se podia notar uma pequena papula dermo-epidérmica mais acentuada no centro, que se mostrava mais claro, por vezes como cêra, rodeada por uma orla vermelha que desmaiava para a periferia.

A pápula era perfeitamente perceptível à apalpação e seguidamente visível à vista desarmada.

A apalpação desta pápula dá a sensação de um endurecimento, e quando se a comprime entre dois dedos, a sensação é muito nítida, comparável a uma resistência elástica. É aconselhável antes apalpar a pele afastada do local, para ter mais nítida a sensação do edema. Os bórdos desta pápula ora são lisos e regulares, ora entrecortados e irregulares.

Tanto a pápula como o eritema adquirem o máximo de intensidade geralmente ao fim de 48 horas, por isso aconselhamos dar particular valôr a esta última leitura. Por vezes, entretanto, o máximo de intensidade é alcançado nas 24 horas seguintes e mesmo logo nas primeiras horas: são as reações precoces. Outras, entretanto, nenhuma reação apresentam nas primeiras 48 horas e sómente mais tarde, no 4.º, 5.º ou mesmo 6.º dia, apresentam uma pápula eritematosa: são as reações tardias. Por isso aconselhamos, nos casos em que os dois primeiros exames tiverem fornecido dados negativos, praticar uma terceira leitura no 7.º dia; só depois deste exame, podemos falar na negatividade da reação.

O tempo de duração desta pápula eritematosa é variavel de

indivíduo para indivíduo e ainda conforme a intensidade reacional.

Numa reação fracamente positiva (+), a pápula de 5 mm de diâmetro e o eritema, por vezes ausente (reações caqueticas descritas por Queiroz Teles), o tempo de persistência varia de 4 a 6 dias. A pápula regride antes e o eritema de roseo, lentamente se transforma em vermelho vivo para, a seguir, se transformar em violáceo. Já no fim da reação notamos uma ligeira descamação epidérmica no foco reacional.

Nas reações francamente positivas (+ +), a pápula é maior, alcança o diâmetro de 1½ cm. e as reações eritematosas também são maiores. O paciente já se queixa de dor no local e, quando a reação entra na fase de declínio, ela o molesta com um prurido acentuado. O tempo de duração é mais dilatado e a descamação mais nítida.

Nas reações fortemente positivas (+ + +), a pápula tem um diâmetro superior a 1½ cm, alcançando 2 ou mesmo mais de 2 cm. O eritema é bastante acentuado, porém no centro, onde já nas reações francamente positivas (+ +), a vermelhidão era menos nítida, neste tipo de reações, êle é bem claro, aparentando uma gotícula de cêra no centro do eritema. Não poucas vezes os pacientes acusam reações gerais, prostração, cefalalgias, hipertermia e em quasi todos os casos observamos reações linfáticas e ganglionares; os gânglios axilares homólogos ao ante-braço em que se fez a reação ficam turgidos e dolorosos.

Em dois casos pudemos verificar a formação de pequenas vesículas cheias de um líquido claro que, porém, jamais podiam ser confundidas com as vesículas da pustula vaeinal; no fim de 5 a 6 dias, a serosidade desaparecia e com ela a pequena vesícula que não deixava vestígios. A reação local permanece durante 14 a 20 dias, findo os quais tudo desaparece sem deixar uma cicatriz que possa lembrar a cuti-reação.

Desnecessário se torna lembrar que o prurido no período do declínio é bastante intenso.

Há casos em que as três escarificações reagem; qual o resultado? Observamos sómente dois destes casos; e, nêles, pudemos

verificar que a reação não era devido à tuberculina, pois a escarificação testemunha também reagia; opinamos portanto, que a reação era exclusivamente devido a outros fatores; logo, não devia ser tomado em consideração. Submetemos êstes indivíduos a uma segunda prova pelo método de von Pirquet e o resultado desta foi por nós admitido como definitivo.

Quanto à leitura das reações de diferentes intensidades:

Muitos pesquisadores cogitaram em agrupar as reações tuberculínicas quanto sua intensidade em determinados grupos; outros, entretanto, as dividem indistintamente em positivas e negativas. A "União Latino-Americana das Sociedades de Tisiologia", em suas normas recomendadas para a pesquisa do índice de tuberculinização na América do Sul, preconiza "para a interpretação do resultado a leitura às 48 horas, considerando como positivos apenas os casos com infiltração palpável que ultrapasse, pelo menos, dois milímetros para cada lado a linha de escarificação"; logo, também esta sociedade científica só aconselha a divisão em reações positivas e negativas.

Verificando a grande dissemelhança entre as diferentes reações positivas, umas com reações enormes, outras com pápulas sómente de 5 ou 6 milímetros, e baseados no nosso estudo röntgenográfico pelo método do Prof. Manoel de Abreu, que nos forneceu dados interessantes quanto às reações franca e fortemente positivas, resolvemos adoptar uma classificação.

Procuramos as diferentes tabelas de leitura aconselhadas e adoptadas pelos tisiologistas, sendo as mais comumente usadas na América do Sul as de Sayé e Alvimar de Carvalho.

Sinalética de Sayé para cuti-reações:

- 0 — : sem infiltração nem rubor.
- + : infiltração e rubôr de 1 a 2 mms. de cada lado da infiltração.
- + + : infiltração e rubôr de 2 a 5 mms. de cada lado.
- + + + : mais de 5 mms. de infiltração e rubôr de cada lado.
- + + + + : mesmos sinais e mais reação linfática ou geral.

Sinalética de Alvimar de Carvalho para cuti-reações:

- : nem infiltração nem rubôr.
- ? : infiltração inferior a 3 mms.
- + : infiltração nítida, diâmetro de 3 a 6 mms.
- + + : " " " de 7 a 10 mms.
- + + + : " " " superior a 1 cm.
- + + + + : " flictenular.

Sinalética José Silveira

- : ausência de infiltração.
- ? : infiltração de menos de 2 mms. de diâmetro.
- + : " de diâmetro de 2 a 5 mms.
- + + : " de diâmetro de 5 a 10 mms.
- + + + : " de mais de 1 cm.
- + + + + : " flictenular ou infiltração com reação linfática geral.

O Prof. Arlindo de Assis, em seu nótável trabalho "Bases gerais do diagnóstico da infecção tuberculosa do homem pela tuberculina", apresentado ao 1.º Congresso Nacional de Tuberculose, no capítulo b) Fixação de normas e tabelas de leitura dos resultados das reações, referindo-se à sinalética de Alvimar de Carvalho, conclue que ela "poderá servir de padrão para as leituras realizadas entre nós". Opina, entretanto, que uma cuti-reação com pápula palpável que acompanha a cicatriz do traço tuberculinizado, ocupando uma faixa de 2 mm para cada lado dêste mesmo traço, seja sempre considerada positiva, e estas cuti-reações positivas êle divide em dois grupos: positivas fortes com vesiculação e positivas fracas sem vesiculação; logo, apresenta uma nova tabela.

São estas as tabelas para leitura do diagnóstico comumente empregadas em nosso meio.

Existem ainda muitas outras, cada uma com suas variantes, pôde-se dizer mesmo que cada país adopta uma diferente. Assim,

nos Estados Unidos, serve de padrão a tabela Opie, Mc Phedran e Als.

Examinando cuidadosamente estas tabelas, chegamos a conclusão que elas apresentam falhas.

Admitimos as reações negativas quando há ausência de infiltração e de rubor ou quando aquela não alcança um diâmetro igual ou superior a 5 milímetros (contamos 1 milímetro para a espessura da escarificação).

Não admitimos como resultado definitivo, reações duvidosas. No grande número de estatísticas por nós examinadas e mesmo nas mencionadas pelos autores destas tabelas que apresentam o grupo **duvidoso** (?), nunca encontramos uma só reação duvidosa, todas ou eram positivas ou negativas, porém, jamais duvidosas. A "Ulast", em suas normas acima referidas, diz de modo claro que somente as reações que numa leitura praticada 48 horas depois da reação, apresentaram infiltração palpável que ultrapasse pelo menos 2 milímetros para cada lado da linha de escarificação, sejam consideradas positivas; logo, todas as que não alcançarem esta espessura, devem ser consideradas negativas.

O Prof. Arlindo de Assis, que proclama "que a tabela de Carvalho poderá servir de padrão para as leituras realizadas entre nós", diz textualmente no trabalho acima referido "acima de 2 milímetros de margem, as provas são consideradas negativas, independentemente do grau maior ou menor de eritema acaso existente em torno do ponto experimentado".

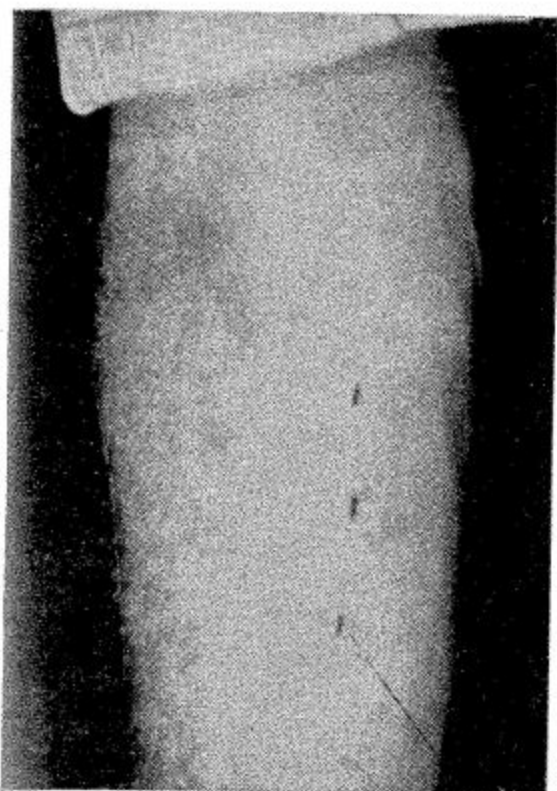
É claro este ponto: ou uma reação tem uma margem infiltrada igual ou superior a 2 mm ao redor da escarificação e, neste caso, é considerada positiva, ou esta pápula forma uma margem inferior a 2 mm e, nesse caso, a reação é negativa.

Podemos admitir reações duvidosas para uma leitura preliminar, jamais, porém, para uma definitiva.

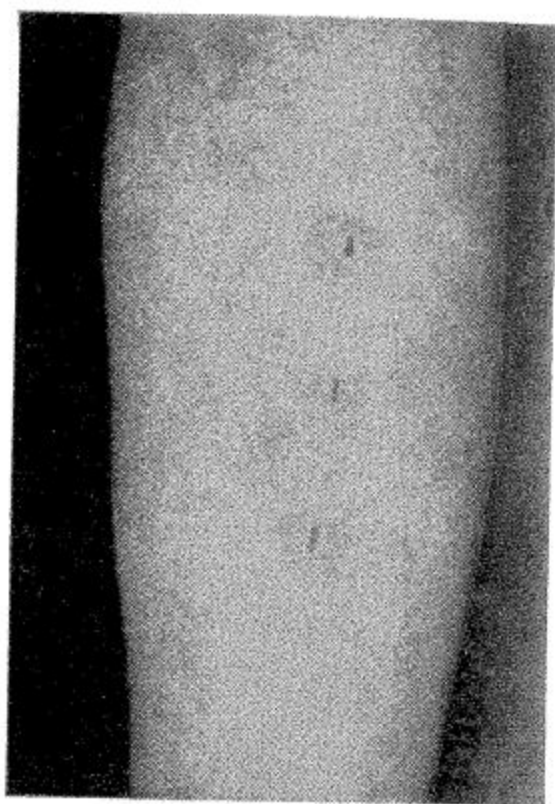
As reações positivas classificamo-las, quanto à sua intensidade, em três grupos: fracamente positivos (+), francamente positivos (++) e fortemente positivos (+++).

No grupo dos fracamente positivos (+), colocamos as rea-

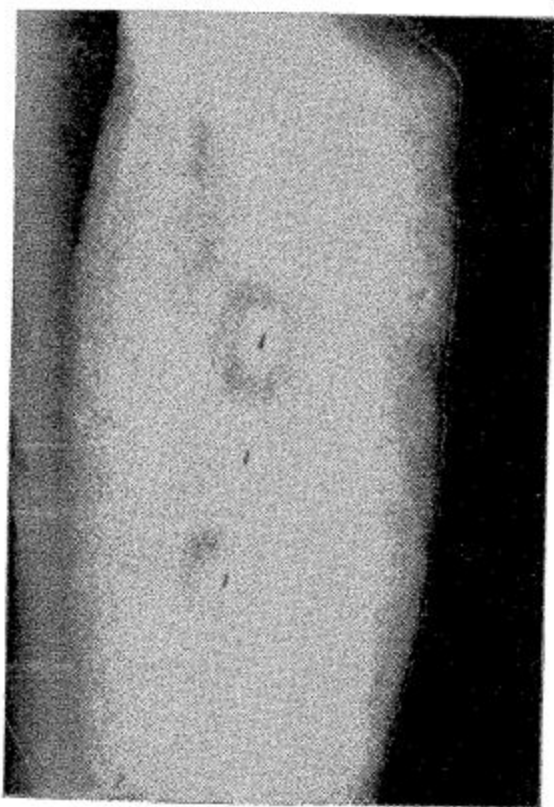
CUTI-REAÇÃO DE VON PIRQUET



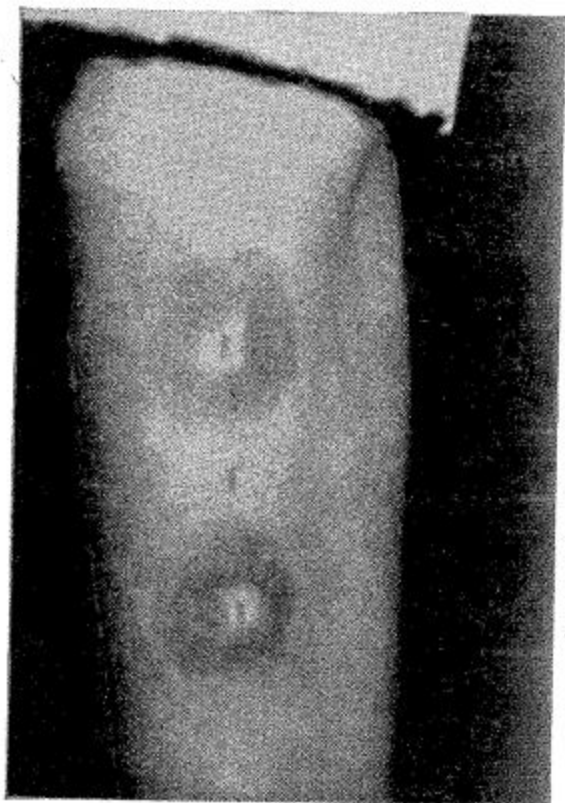
I — 0 negativo-Analérgico



II — + positivo-fraco-Alérgico.



III — ++ positivo franco-Mesalérgico



IV — +++ positivo forte-Hiperalérgico

original.

ções cujas infiltrações palpáveis tenham como diâmetro menor uma linha de 5 a 10 mm, acompanhada ou não de eritêma.

Nas francamente positivas (+ +), colocamos as reações com infiltração palpável cujo diâmetro menor corresponda de 11 a 20 mm, quer tenha ou não eritêma.

E no último grupo, fortemente positivas (+ + +), entram todas as reações cuja pápula exceda a 20 milímetros. Essas reações são acompanhadas de intensa hiperemia local, acompanhada ainda de fenômenos reacionais linfáticos ou gerais e de formações por vezes flictenulares.

Resumindo :

- 0 : **negativo**; ausência de infiltração e rubôr, ou infiltração palpável com margem inferior a 2 mm ao redôr do traço tuberculinado. (gravura I)
- + : **fracamente positivo**: infiltração com um diâmetro, oscilando entre 5 a 10 mm, com ou sem rubôr. (gravura II)
- + + : **francamente positivo**: infiltração com um diâmetro de 11 a 20 mm, com ou sem eritêma. (gravura III)
- + + + : **fortemente positivo**: infiltração superior a 20 mm de diâmetro, com hiperemia localizada, com reações linfáticas ou gerais, acompanhadas ou não de flictenas. (gravura IV)

Tomando em consideração que a imunobiologia da pele é variável de raça para raça, subordinada aos fatores raciais estáticos e dinâmicos, resolvemos crear a tabela acima exposta, que ao nosso vêr, satisfaz perfeitamente às exigências do nosso meio e não copiamos simplesmente uma classificação adequada a outras regiões. Para confirmar êsse ponto de vista, citamos Arlindo de Assis que, baseado no trabalho de Paretzky, diz: "E' de crêr, indubitavelmente, que os valôres extremos de qualquer escala de reatividade se equivalham em todas as raças e grupos humanos; mas, os graus intermediárias e, principalmente aqueles menores que, tantas vezes devem decidir um diagnóstico, são sujeitos a numerosas causas de variação e exigem, portanto, o reconheci-

mento antecipado das possíveis modificações dos grupos étnicos mais importantes”.

Contra-indicações da aplicação da cuti-reação

Além das contra-indicações formais para qualquer tuberculino-reação, devemos particularmente evitar a cuti-reação de von Pirquet nos indivíduos portadores de lesões tuberculoso-cutâneas além dos que apresentam outras afecções da pele, tais como impétigo, eczema, etc., e também nas crianças, no período duma moléstia eruptiva.

Modificações da cuti-reação de von Pirquet

Já nos referimos à técnica de **Morquio**, que consiste em colocar uma gota de tuberculina sobre o ante-braço do indivíduo a examinar e depois perfurar no centro desta gota, com o auxílio duma simples agulha ou perfurador apropriado, a epiderme, lesando de leve a derme. Ao lado, afastado uns 3 centímetros, perfura-se novamente a derme sem, entretanto, colocar tuberculina sobre esta lesão. A leitura é feita como na reação precedente.

V. Tedeschi propõe praticar a cuti-reação no pavilhão da orelha, pois, o substrato cartilaginoso desta região colocaria mais em evidência a pápula.

Marc-Veiss propõe, nos casos, negativos, fazer uma segunda reação pelo método de von Pirquet, esta será feita 8 dias após a primeira e as esscarificações no **mesmo** local da primeira. Este método é chamado “homeotópico de Marc-Veiss”.

Otto Galtung Hansen publicou em 1937 um método empregado por êle, Bouveyron e Kloster que consiste em acrescentar a cada centímetro cúbico de tuberculina bruta de Koch 3 gotas de uma solução milesimal de adrenalina. Julgam estes pesquisadores norueguêses que assim o von Pirquet se torne mais sensível.

Numa estatística de 441 casos estudados, com euti-reação sem adrenalina num braço e com no outro, encontraram 192 casos positivos no braço em que foi usada a tuberculina adrenalinada contra 154 casos positivos com tuberculina bruta simples.

Intradermo-reação de Mantoux

Ch. Mantoux apresentou ao mundo médico em 1908 um novo tipo de reação tuberculínica que consiste em injetar na espessura da derme uma determinada dose de tuberculina diluída.

Preparação da diluição de tuberculina: Necessita-se recipientes esterelizados, seringa esterelizada, graduada ao milésimo, veículo líquido de preferência sôro fisiológico. A diluição deve ser feita no dia ou melhor ainda no ato de seu emprego. Nas reações por nós feitas sempre fizemos a diluição no ato. Aconselham alguns fazer a diluição e depois conservá-la em geladeira, podendo esta ser usada durante uma ou mesmo duas semanas. Esta prática é desaconselhável, pois a solução tuberculínica perde muito rapidamente a sua ação (Calmette), além de deteriorar-se com grande facilidade.

Quanto ao modo de preparar, aconselha o Prof. Arlindo de Assis e outros pesar e não medir a tuberculina para a diluição.

O título da diluição é variável, desde 1:5000 até 1:10. Aconselham uns que a primeira injeção seja de 1:5000, outros de 1:2000 ou 1:1000; entre estes figura a "União Latino-Americana das Sociedades de Tisiologia". Recômda esta praticar uma primeira injeção intradérmica da solução de 1:1000; nos casos negativos, uma nova injeção de 1:100 e nos casos em que, com esta reação, o resultado fôr negativo, aplicar uma injeção da diluição a 1:10.

Técnica da intradermo-reação de Mantoux: As regiões indicadas para esta reação são as mesmas da reação de von Pirquet; nós aconselhamos praticá-la no terço superior da região antero-

interna do ante-braço, limpa primeiro com água e sabão e depois com éter ou álcool.

Utilizamos para injeção uma seringa graduada ao milésimo, tipo das usadas para insulina, com embôlo bem ajustado para evitar o refluxo do líquido.

A agulha deve ser fina, com ponta bem aguçada, e que se adapte bem à seringa. Tudo deve ser fervido 10 a 15 minutos.

Uma vez esterelizada, arma-se a seringa eliminando a água da lavagem; aspira-se a seguir a diluição, expulsando o ar que por ventura existe no aparelho.

Com a mão esquerda sustenta-se o ante-braço do paciente, procurando distender a pele da região antero-interna; com a dextra segura-se a seringa, estando o bisél da agulha voltado para cima.

A seguir introduz-se a agulha na derme, cuidando que o bisél continue voltada para cima e conservando a seringa quasi paralela ao ante-braço.

Introduzida a agulha, começa-se a injetar lentamente o líquido. No caso em que a agulha ainda se encontre na espessura da pele, como deve ser, nota-se logo uma certa resistência e a formação de uma pápula descorada, circular, com exposição bem visível dos poros cutâneos na altura da ponta da agulha.

A quantidade da diluição a injetar é sempre 0,1 cc independente do título desta diluição.

A seguir retira-se rapidamente a agulha, observando que a pápula obtida não desapareça imediatamente.

E' desnecessário colocar penso.

Leitura: Esta deve ser feita após 24 e 48 horas. Notar que estas reacções são mais intensas, porém menos duráveis do que as do von Pirquet e desaparecem no fim de 3 a 7 dias. Por isso, foram apresentadas sinaléticas para sua classificação; assim temos a de Sayé:

- : sem infiltração ou então inferior a 5 mm.
 ? : infiltração de 5 a 9 mm de diâmetro.
 + : infiltração de 10 a 15 mm de diâmetro.
 + + : infiltração de 15 a 20 mm de diâmetro.
 + + + : infiltração de mais de 2 cm.
 + + + + : infiltração flictenular ou com reação geral ou linfática.

Tabela de leituras das intradêrmo-reações de Mantoux de Alvimar de Carvalho:

(Brasil Médico: 48, 17 de Setembro de 1932).

- Negativo — : I) ausência completa de sinais do traumatismo.
 : II) crostas escuras, medindo 1 a 1½ mm.
 : III) máculas simples, de extensão variável.
 : IV) formação máculo-papulosa, medindo 5 mm ou menos.

Duvidoso ? : formação de pápula, com infiltração nítida, medindo mais de 5 mm e menos de 10 mm de diâmetro.

Positivos:

- + fracos : formação de pápulas com 1 a 2 cm de infiltração.
 + + médios : formação de pápulas, com infiltração de 2 a 3 cm.
 + + + fortes : formação de pápulas, com infiltração superior a 3 cm de extensão, mas, desacompanhadas de vesículas.
 + + + + muito fortes : formação de pápulas muito infiltradas e apresentando vesículas ou bolhas com escaras tardias.

São estas as escalas que encontramos e delas também discordamos: a começar pela reação **duvidosa** que não pode existir numa leitura final, pelos motivos já expostos quando tratamos da leitura da cuti-reação de von Pirquet.

Tendo em vista as normas traçadas pela "Ulast", estabelecemos o seguinte quadro:

- 0 negativo : ausência completa de sinais de traumatismo no local, ou formação de mácula com diâmetro inferior a 5 mm. (gravura V)
- + positivo fraco : formação de pápula de 5 a 20 mm de diâmetro. (gravura VI)
- + + positivo fraco : formação de pápula de 20 ou mais milímetros de diâmetro, sem formação de flictenas e desacompanhadas de reação geral ou linfática. (gravura VII)
- + + + positivo forte : formação de pápula muito infiltrada, com ou sem formação de flictena, acompanhada de reação geral ou linfática.

E' esta, ao nosso vêr, a escala que melhor se adapta ao nosso meio.

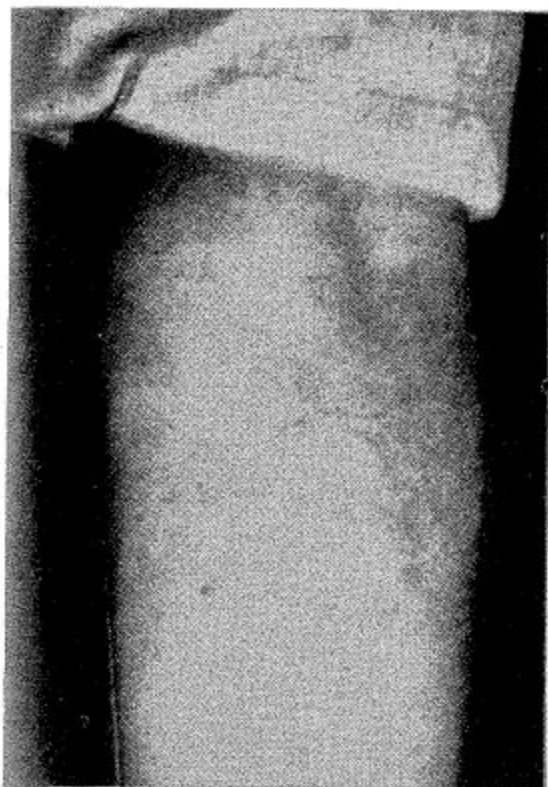
Contra-indicações — As mesmas da cuti-reação e ainda muito especialmente a tuberculose ganglionar; nestes casos a intradermo-reação facilmente poderá reativar o foco.

Modificações da intradermo-reação de Mantoux: E' uma apresentada pelo próprio autor. A injeção sempre produz dôr semelhante ao da picada de abelha e, para corrigir êste inconveniente, Mantoux aconselha acrescentar a 200,0 da diluição de tuberculina, 1,0 de clorohidrato de stovaine; desta maneira, a injeção se torna indolor.

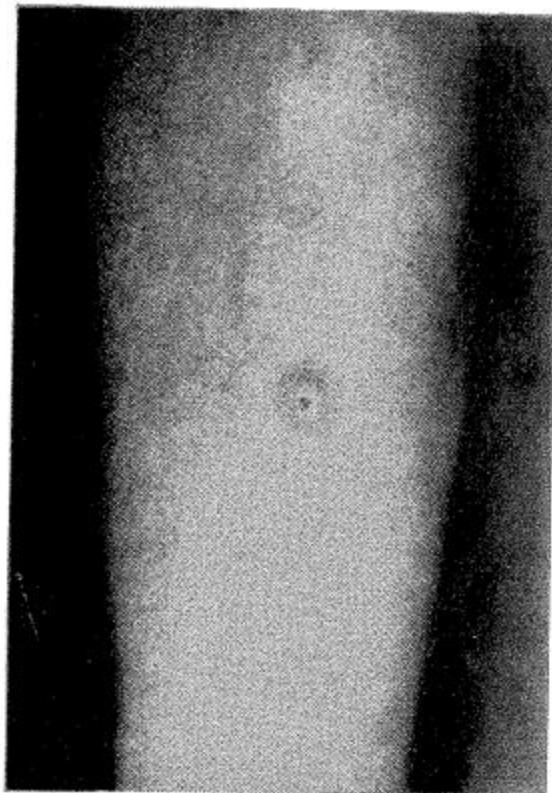
CUTI-REAÇÕES POR MÉTODOS MODIFICADOS

Método de Lignières

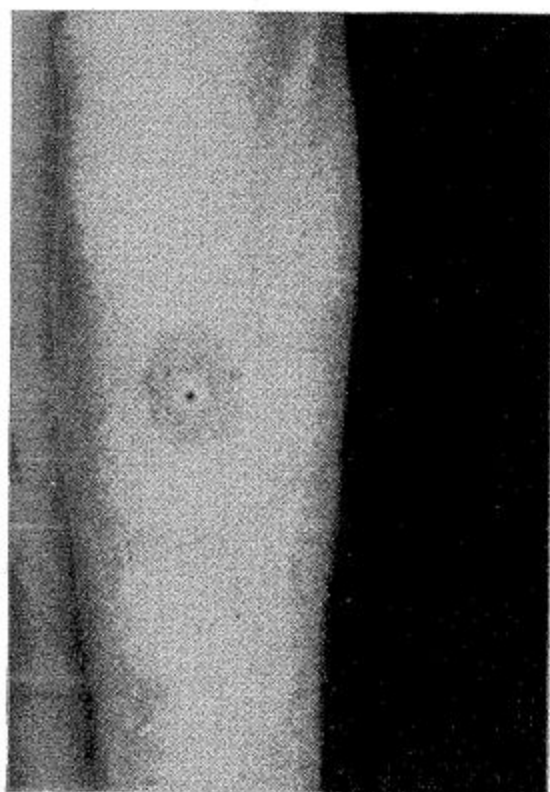
Consiste êste processo em raspar a superfície cutânea e friccionar sôbre esta superfície algumas gôtas de tuberculina bruta. Nos casos positivos observa-se o aparecimento de pápulas cu-



V — 0 negativo-Analérgico



VI — + positivo fraco-Alérgico



VII — ++ positivo franco-Mesalérgico



VIII — +++ positivo forte-Hiperalérgico
original

ja côr varia de rosa pálido ao vermelho vivo. Estas pápulas, que seguidamente se aglomeram, são geralmente contornadas por uma areola de côr rosa. As aglomerações são formadas por ilhotas confluentes; outras vezes, toda superfície forma uma só placa edemasiada. No fim do 4.^o ou 5.^o dia, estas pápulas desaparecem ou se transformam em vesicuo-pústulas com formação de crôstas.

Esta reação é desacompanhada de fenômenos gerais, como por exemplo, hipertermia. O único inconveniente é a sensação de prurido acusada pelo paciente.

Método de Lautier

Nêste processo embebe-se uma pequena boneca de algodão hidrófilo em 2 ou 3 gôtas de uma solução de tuberculina a 1%. Êste algodão, meio fôfo, é colocado na face externa do braço, e sôbre esta, uma pasta de algodão, fixando tudo com uma atadura.

Depois de 48 horas, retira-se êste dispositivo e duas horas depois faz-se a leitura. Quando positiva, a reação é constituída, quer por uma placa eritemato-papulosa, quer por pequenas ilhotas, de côr rosada ou ligeiramente cuprica a péle é espessada, entumecida, dando ao tato uma sensação de secura e de rugosidade. Examinando esta superfície com o auxílio da lupa, nota-se um grande número de pequenas vesículas cheias de um líquido claro.

Embora simples, não exigindo preparo da superfície cutânea, esta reação apresenta também um inconveniente: um prurido intenso que persiste durante todo o período da erupção que varia de 2 a 20 dias.

Reação percutânea de Moro

Esta reação consiste em friccionar, durante 30 a 60 segundos, numa superfície de 5 cm de diâmetro da péle, ao nível da região epigástrica ou das próximas ao mamilo, uma pomada composta de tuberculina bruta de Koch e lanolina em partes iguais. E' recomendável deixar a região friccionada exposta ao ar durante 10 minutos. Não é necessário cobri-la com gaze.

Si a reação fôr positiva, se forma, no fim de 24 horas, ao nível da região friccionada, numerosas pápulas vermelhas, de pequeno porte e que persistem durante muitos dias.

Si, ao contrário, a reação fôr negativa, a pele permanece absolutamente normal.

Hamburger modificou ligeiramente o processo de Moro: aconselha lavar cuidadosamente a parte superior da região esternal, com éter, para livrá-la de todas as substâncias gordurosas e depois friccionar com o dedo pomada de tuberculina até a sua completa impregnação na região esternal. A leitura deve ser feita no 3.º dia; no caso positivo, encontra-se uma foliculite que persistirá pelo espaço de uma semana.

Rino-reação

Laffitte-Dupont e **Moliniere**, posteriormente, **Moller** propuzeram colocar em contato com a mucosa nasal, uma solução de tuberculina bruta de Koch a 1%, quer instilando uma gota sobre a superfície do corneto inferior, quer colocando um tampão de algodão hidrófilo, embebido nesta solução, sobre a mucosa do septo nasal durante 10 minutos. Quando positiva a reação, forma-se no fim do 2.º ao 4.º dia, uma crosta pequena, delgada e transparente, cobrindo a mucosa congesta.

Uretro e vagino-reações

Openheim aconselha pesquisar a alergia tuberculínica, instilando tuberculina na uretra. Além de outros inconvenientes que não necessitamos enumerar, esta reação é fraca e inconstante.

Schwab, por sua vez, aconselha a mucosa vaginal como terreno próprio para reações tuberculínicas. Os resultados obtidos por êste processo não são superiores aos da reação de **Openheim**.

Reação da picada de Escherich e Hamburger

(Stichreaktion)

Escherich e F. Hamburger propuzeram injetar na derme da região externa do ante-braço 0 gr., 001 de tuberculina bruta de Koch, tendo o especial cuidado de não ultrapassar a derme, alcançando o tecido celular subcutâneo. Nos casos positivos, observa-se no fim de 24 horas, ao redor da picada uma estreita faixa e, circundando esta, uma segunda zona, maior também inflamatória. A côr vermelha, bem como a tumefação, aumentam de intensidade, alcançando seu máximo entre 24 e 48 horas, para desaparecer em poucos dias, deixando como reliquat um espegamento cutâneo de côr escura, que persiste durante muito tempo.

Dôr, prurido intenso, infiltração, algumas vezes hipertermia com eugurgitamento dos gânglios linfáticos correspondentes à região do ante-braço, são os inconvenientes desta reação.

Oftalmo-reação de Wolff-Eisner-Calmette

Wolff-Eisner na Alemanha e **Calmette** na França estudaram quasi na mesma época, ignorando um as pesquisas do outro, como sôe acontecer em ciência, reações caraterísticas que eram produzidas na conjuntiva do homem ou de animais tuberculosos, quando sôbre ela se instilava tuberculina bruta pura ou diluída. Os primeiros publicaram seus trabalhos na Sociedade Médica de Berlim em 3 de Junho de 1907 enquanto o último descrevia a reação na Academia de Ciências de Paris precisamente 2 semanas mais tarde, isto é, a 17 de Junho do mesmo ano.

A reação é simples; consiste no seguinte: no ângulo nasal de um dos olhos do paciente, coloca-se, com o auxílio de uma pipeta afilada, uma gôta duma solução centesimal de tuberculina bruta de Koch. A seguir recobre-se o olho com um tampão de algodão embebido em água fervida e fixa-se este com uma atadura. No fim de alguns minutos êste penso é retirado.

Nos casos positivos, observa-se já nas primeiras 5 ou 6 horas

uma congestão da conjuntiva que vai gradativamente, se acen- tuando até alcançar o máximo de intensidade entre 24 e 48 ho- ras. E', pois, aconselhável praticar a instilação pela manhã o que certamente facilitará a leitura.

Há também reações tardias que se apresentam positivas só- mente após alguns dias.

No fim de 2 ou 3 dias desaparece a congestão conjuntival, caraterizada pela tumefação e vermelhidão devido á dilatação dos vasos conjuntivas, bem como a sensação dolorosa semelhante a que têm os doentes com corpos estranhos na conjuntiva.

Nos indivíduos analérgicos, nada se observa a não ser, as ve- zes, leves reações locais caraterizadas por vermelhidão da con- juntiva que foi irritada, quer pela tuberculina glicerizada, quer por soluções mal esterilizadas.

Reações tuberculínicas sub-cutâneas

Estas reações, também chamadas gerais, consistem em injetar no tecido celular subcutâneo uma determinada quantidade de tu- berculina bruta.

A técnica recomendada por **Calmette** consiste no seguinte:

Em primeiro lugar, deve-se verificar a temperatura média do examinado, e isto se consegue com uma observação cuidadosa pelo mínimo de dois dias consecutivos, verificando de três em três horas a temperatura bucal com o auxílio de um termômetro sub- lingual. Nos indivíduos com a máximo superior a 37°3 não se póde fazer a reação, salvo quando tiver passado êste período sub- febril.

A solução de tuberculina deve ser preparada no momento do uso. Toma-se 100 cc de sôro fisiológico ou água fenicada a 0,5 por 100, esterelizada, e deixa-se cair nesta duas gôtas de tubercu- lina bruta. Agita-se até obter uma solução homogenea. Cada cc. desta solução terá 1 miligrama de tuberculina. A injeção de 0,1 cc desta solução é aplicada no tecido sub-cutâneo, de prefe- rência na região antero-externa da coxa.

A reação será feita de preferência pela manhã, pois, do contrário, a elevação térmica que geralmente se manifesta seis horas depois da aplicação, dificilmente poderia ser controlada no paciente que dorme. Da mesma maneira, as reações tardias que se manifestam trinta ou mais horas depois, passariam despercebidas.

A temperatura deverá ser verificada durante o dia, de 2 em 2 horas, e á noite de 3 em 3 horas, até, ao menos, 48 horas depois da injeção.

A reação será positiva quando o aumento de temperatura fôr igual ou superior a $C 07^{\circ}$.

Além de reação geral, encontra-se seguidamente uma reação local que se manifesta, ao nível do ponto de inoculação, por um eritema indolor mais ou menos acentuado e que perdura durante algumas horas. Sua explicação é fácil: resulta de penetração da tuberculina na derme, formando então uma reação comparável a da intradermo-reação.

Quando esta primeira injeção fôr negativa, Calmette aconselha praticar após 8 ou 10 dias uma segunda com solução mais forte. Möller, Löwenstein e Ostrowski recomendam praticar, cada terceiro dia, uma nova injeção com a mesma dose; dizem êstes autores que assim se evita o perigo das doses altas e únicas. Entretanto, P. Claisse, Slatineanu, Danielopolu e Ciuca demonstraram que esta repetição produz uma acumulação tuberculínica capaz de provocar fenômenos de intoxicação. Notou-se mesmo que indivíduos que não reagem a doses fortes de tuberculina, reagem fortemente a uma segunda injeção praticada 15 dias após (Calmette).

Em todo caso, mesmo com doses fracas, não se deve praticar mais de 5 injeções de tuberculina e os indivíduos que não apresentam reação positiva deverão ser catalogados entre os com reação negativa.

Bandelier-Roepke aconselham injeções sub-cutâneas de dosagens crescentes de tuberculina: 1/10 de mgr., 5 e 10 mgrs. Agustin Caeiro não emprega doses tão altas, chegando ao máxi-

mo em 3 mgrs. Quando não há hipertermia, as injeções são repetidas de 2 em 2 dias.

Estas tuberculino-reações feitas no tecido celular sub-cutâneo, apresentam para o doente graves inconvenientes a começar pela própria hipertermia que não poucas vezes chega a 39°5 e mesmo 40°.

Além desta reação geral, deve-se considerar a reação focal muito mais persistente do que a primeira. Focos por vezes latentes são reavivados e a sua evolução acelerada.

Deduz-se daí facilmente que é absolutamente contra-indicado o uso de doses elevadas de tuberculina, bem como sua aplicação em indivíduos com temperatura irregular e muito principalmente em febris. É ainda contra-indicada em pessoas com hemoptises recentes ou antigas, em convalescentes de moléstias infecciosas, cardiopatas, albuminúricos, diabéticos ou portadores de afecções do sistema nervoso e dos órgãos dos sentidos.

As cefalgias intensas, os vômitos que acompanham as hipertermias e as elevações de temperatura não causadas pela tuberculina são outras tantas causas que limitam o seu emprego.

Tuberculino-reação por absorção retal

Autores há que aconselham fazer, em pessoas muito impressionáveis, em vez de cuti, intradermo-reação ou reações sub-cutâneas, lavagens de demora com pequenas doses de tuberculina. Esta, uma vez absorvida, pela mucosa retal, produzirá reações gerais comparáveis às das injeções sub-cutâneas.

Como a absorção é variável de indivíduo para indivíduo, esta reação se torna pouco fiel.

Os inconvenientes e as contra-indicações são semelhantes aos das reações sub-cutâneas.

Natureza das reações tuberculínicas

Para explicar os fenômenos das reações tuberculínicas, muitos pesquisadores de grande renome emitiram hipóteses que, por vezes, são contraditórias. Os fenômenos gerais são explicados por uns como fenômenos anafiláticos, por outros como fenômenos de anafilotoxia, ou idiosincrasia.

Robert Koch, depois de ter notado a grande sensibilidade que apresentavam os tuberculosos à tuberculina, tentou explicar estes fenômenos com sua hipótese que é apelidada de "adição". Acreditavam os defensores desta teoria que a tuberculina artificialmente introduzida no organismo se acrescentaria à toxina já existente nele e esta dose, assim aumentada, provocaria os fenômenos gerais.

Esta teoria logo foi atacada por dois fatos: nos indivíduos com focos tuberculosos velhos, latentes, incapazes de produzir toxina livre em grandes quantidades para lançar nos humores, a tuberculina introduzida provocava lesões locais intensas; por outra parte, foi constatado que injeções repetidas de doses muito fracas de tuberculina, incapazes de produzir por si só reações perceptíveis, determinavam reações celulares inflamatórias dentro e ao redor dos focos tuberculosos.

Koch explicava estes fenômenos da seguinte maneira: a tuberculina ativava o processo de necrose dos focos tuberculosos e a febre era determinada pela reabsorção dos resíduos resultantes.

J. Courmont, Arloing e Rodet defendem a teoria que a hipertemia resulta da destruição de determinados elementos do organismo, que, por sua vez, agirão sobre os centros nervosos termodinâmicos.

Moussu opina que a reação se efetua mesmo em organismo em que só se encontram os produtos elaborados pelo bacilo de

Koch, sendo dispensável a sua presença, tomando por base a seguinte experiência: introduzindo no peritônio de bovídeos sãos, culturas de bacilos de Koch em tubos de porcelana, êstes animais reagem à tuberculina.

Wolff Eisner e L. Sata confirmaram a experiência acima e S. Matsumava conseguiu alergizar cobaios incluindo em seu peritônio sacos de colódio contendo bacilos de tuberculose mortos pelo aquecimento. Enquanto isto, Trudeau, Baldwin e Kinghorn, baseados em experiências realizadas, negam todo valor a estas provas.

Os mesmos autores fixaram extratos bacilares sôbre carvão animal pulverizado e injetaram emulsões destas substâncias no tecido sub-cutâneo ou na cavidade peritoneal de cobaios. O carvão, como corpo insolúvel, formaria um verdadeiro tubérculo no tecido, isto é, um depósito de proteidos bacilares de difusão lenta. Mesmo assim êstes animais não reagiram à tuberculina num período de 21 a 261 dias. Infetando-os com bacilos virulentos êles se comportam como os animais testemunhas.

Wassermann e Bruck, baseados na descoberta da sensibilizadora ou dos anticorpos no sôro dos indivíduos tuberculosos que podiam ser confirmados pela reação de fixação do complemento de Bordet-Gengou, apresentaram uma nova teoria para explicar o mecanismo das reações tuberculínicas. Julgavam êstes autores que no fóco tuberculoso e ao redor dêle se formava "anti-tuberculina" suscetível de fixar a tuberculina. Esta anti-tuberculina produzida em excesso na lesão tuberculosa, se espalhava no organismo encontrando-se em quantidades variáveis no sangue. Introduzida a tuberculina, no organismo, ela se combinava com a anti-tuberculina, neutralizando-a, resultando daí as reações gerais e focais. Logo, a reação de fixação do complemento se operava in vivo, com a maior intensidade localizada na ou nas lesões tuberculosas.

Como nos indivíduos virgens da infecção tuberculosa não existe anti-tuberculina, a tuberculina não poderá provocar reações.

Por mais sedutora que seja esta teoria, ela apresenta os seus erros. Já a denominação anti-tuberculina é infeliz, pois, dá a idéia de uma anti-toxina capaz de neutralizar as toxinas, como acontece com as anti-toxinas diftéricas, tetânicas, etc., o que na tuberculina não é o fato. Na hipótese de Wassermann e Bruck o resultado da união anti-tuberculina-tuberculina provoca efeitos tóxicos que se traduzem por manifestações térmicas e focais, logo, o resultado não é neutro, como acontece com as anti-toxinas e toxinas diftéricas e tetânicas.

Maurice Nicolle esclarece melhor o mecanismo íntimo das reações tuberculínicas, demonstrando que nos humores dos tuberculosos se encontra uma "lisina" da endotoxina tuberculosa que, decompondo a tuberculina introduzida, põe em liberdade certas substâncias responsáveis pelas manifestações reacionais.

Esta decomposição se faz até *in vitro* como demonstra a seguinte experiência: tomando determinadas quantidades de tuberculina e de sêro de um tuberculoso, misturando-as e depois instilando uma gota na conjuntiva de um animal sã, nota-se uma reação positiva, pois o sêro do tuberculoso apresenta lisinas que atacam a tuberculina, libertando as substâncias que provocaram estes fenômenos reacionais.

J. Heckmann fez a este respeito interessantes experiências, utilizando uma parte de tuberculina diluída a 4 % e nove partes de sêro dum indivíduo tuberculoso. Instilando no olho de um coelho, notou, após a segunda instilação, reações típicas, enquanto o outro olho permaneceu normal. Notou ainda que aquecendo o sêro diminuem suas propriedades líticas, não chegando entretanto a desaparecer por completo.

Para Pickert e Löwenstein, o sêro do tuberculoso ora reforça, ora enfraquece o poder da tuberculina. Jadassohm afirma que a ação da tuberculina é sempre reforçada pelo sêro, enquanto Frisch e Silberstein provam o contrário.

Enfim F. de Potter, Valtis e Salomon, embora não subscrevam *in totum* a experiência de Heckmann, confirmam que o sêro

de um tuberculoso modifica a ação da tuberculina nas tuberculino-reações.

Calmette diz que é muito difícil provocar reações gerais em animais sãos, injetando em seu peritônio esta mistura de tuberculina e sôro de tuberculoso, porém com sôro normal estas reações jamais serão obtidas.

Wolff-Eisner adota, para explicação do mecanismo das reações, a teoria lítica tal como é apresentada por M. Nicolle, afirmando que ela explica perfeitamente a causa do aparecimento rápido das reações gerais nos indivíduos portadores de grandes quantidades de lisinas no sangue; e, admitindo que as lisinas de preferência se acumulem ao redor dos focos tuberculosos em evolução, fácil também se torna explicar a causa das intensas reações focais após a injeção de tuberculina em indivíduos com tuberculose evolutiva.

Muitos pesquisadores, e entre estes um grande número da época atual, defendem uma nova teoria, da "anafilaxia", descrita em 1902 por Richet e Portie, depois dos estudos de Flexner e Magendie, que datam do século passado. Em muitos autores ainda hoje se encontra o capítulo consagrado à alergia como uma simples divisão do grande capítulo da anafilaxia. Não resta dúvida que os fenômenos alérgicos e anafiláticos apresentam algo de semelhantes, porém, mais aprofundadamente observados, também apresentam grandes diferenças.

Começando pelo simples fato da anafilaxia sempre exigir uma prévia injeção sensibilizante e posteriormente a desencadeante, e como Gougeret e outros afirmam que a tuberculina não pôde por si sensibilizar um organismo, não podendo desempenhar o papel de anafilatizante, tem-se já o primeiro ponto de discussão.

Marie e Tiffeneau, O. Bail, Orsini, Slatineanu e Danielpolu conseguiram sensibilizar animais sãos com fortes doses de tuberculina, injetadas intravenosamente, porém, Calmette, Petite e Breton notaram que as reações obtidas com estes animais só eram positivas nos primeiros dias, pois, logo depois, estes animais, ao contrário do que acontece na anafilaxia, ficavam desensibilizados.

Injetando endovenosamente fortes doses de tuberculina, num homem são, vê-se que na 7.^a ou 8.^a injeção êste indivíduo tem reações febris que diminuem e mesmo desaparecem quando se continua a injetar as mesmas doses de tuberculina, isto é, doses constantes. Esta observação foi confirmada por Seligmann e Klopstock em experiências realizadas em cobaios.

Calmette, depois de várias considerações, conclue, em seu trabalho, que estas pseudo-reações tuberculínicas em indivíduos virgens da bacilose e aparentemente sensibilizados pela tuberculina, deveriam ser ligadas à impurezas da tuberculina, porém, jamais, à uma sensibilização, pois a tuberculina convenientemente preparada não sensibiliza indivíduos são.

A anafilaxia é caracterizada por um fenômeno muito interessante: ela pôde ser transmitida a um indivíduo ou animal novo por simples inoculação ou por transfusão de sangue dum anafilático. Esta observação serviu de base para muitos pesquisadores estudarem as relações existentes entre anafilaxia e alergia.

Bauer, Yamanouchi e Sata, injetando sangue de tuberculosos em cobaios e coelhos são, julgam ter conseguido esta sensibilização passiva. O. Bail diz mesmo que, em 45 casos observados, todos tinham reagido positivamente.

Helmolz injetou em animais novos e virgens da infecção tuberculosa, sangue de cobaios tuberculosos; esperou uns dias após a última injeção e inoculou uma determinada dose de tuberculina, observando então verdadeiros choques anafiláticos. R. R. Austrian, F. H. Thiele e Embleton injetaram num animal, sensibilizado com bacilos mortos, sangue de tuberculosos com reações tuberculínicas nítidas. Êstes animais, assim sensibilizados, não reagiram localmente à tuberculina.

Outras observações sôbre êste assunto foram feitas por Lesné e Dreyfus. Êstes autores prepararam primeiramente uns cobaios, injetando-lhes no peritônio sangue de tuberculoso; em seguida injetaram no espaço sub-dural na cavidade craneana, tuberculina. Sómente 20 % dos animais reagiram. Repetiram a experiência com sôro normal e notaram que 5 % também reagi-

ram positivamente. Usando líquido céfalo-raqueano em vez de sôro, a porcentagem de reações positivas se elevou para 33 %. Destas observações êstes autores deduziram que o choque anafilático na tuberculose não é nem constante, nem específico.

Roepke procurou provar que cobaios inoculados com 2 a 3 cc. de sôro de tuberculosos, apresentaram reação febril com a injeção de 1,1 cc. de tuberculina; Ernst Fraenkel contestou estas observações, demonstrando que mesmo animais sãos e não sensibilizados apresentavam esta elevação quando injetados com esta dose de tuberculina.

Merecem ainda serem citadas as conclusões de Helmolz e Onaka, logo negadas por Vallardi, Neufeld, Calmette, Loewenstein, Kraus e outros que um cobaio previamente sensibilizado com sôro desfibrinado de tuberculoso apresentava reações tuberculínicas localmente positivas.

L. Bruyant, colaborador de Calmette, em estudos minuciosos, afirma que a tuberculina não apresenta em si propriedades anafilatogênicas.

Baseia-se para tal afirmação em seus estudos sôbre as relações existentes entre anafilaxia e reações tuberculínicas, nos quais empregou o método da anti-anafilaxia de Roux e Besredka.

Baseado no fato que os anestésicos evitam o choque anafilático quando a injeção desencadeante é feita em animal narcotizado, Bruyant procurou verificar si as elevações térmicas das reações tuberculínicas eram anuladas. Esta idéia, teoricamente, é ótima, porém, sabe-se que os anestésicos provocam hipotermia; logo, ela é praticamente irrealizável.

Teve, pois, Bruyant que lançar mão dum outro processo; utilizou então a vacinação anti-anafilática de Besredka que consiste em injetar uma quantidade mínima dum anafilatogênio, pouco antes da injeção desencadeante. Como 0 gr. 0001 de tuberculina bruta diluída, por si só não produz reação, foi esta dose usada como anafilatogênio e inoculada no peritônio de cobaios tuberculosos.

Injetou 3 horas depois 0gr,002 de tuberculina bruta de Koch

no tecido celular sub-cutâneo; como testemunhas foram ao mesmo tempo injetados cobaios tuberculosos que não receberam a primeira injeção.

A temperatura, que foi verificada de 2 em 2 horas, era idêntica nos animais vacinados e nos não vacinados, atingindo uma elevação de 0°5 a 1°.

Noutra experiência foi injetada no peritônio de cobaios tuberculosos 0gr,01 de tuberculina bruta e, 3 horas depois, outra dose de 0gr,10. Esta também foi feita em testemunhas bacilosos. O êxito letal após a última injeção, foi o mesmo tanto nuns como noutros. Os cobaios francamente tuberculosos vacinados e as testemunhas, morreram com a dose de 0gr,10 de tuberculina.

Atkinson e Fitzpatrick fizeram as mesmas observações em cães, com resultados análogos.

Finzi, sensibilizando cobaios com sôro de cavalo hiper-immunizado à custa de endo-toxinas tuberculosas e bacilos tuberculosos humanos, conseguiu resultados positivos, isto é, morriam 3 a 5 minutos depois da injeção intravenosa ou intracerebral de pequenas doses de endotoxinas.

Neufeld e Dold não conseguiram entretanto transmitir a sensibilidade anafilática passiva a animais sãos, mesmo com sôros de cavalos hiper-vacinados.

Do exposto pôde-se concluir que a tuberculose causa um estado até "certo ponto" comparável à anafilaxia sérica. Até "certo ponto", pois as experiências realizadas por pesquisadores de valor, não conseguiram firmar a teoria anafilática nos fenômenos observados nas reações tuberculínicas.

Sôbre o mesmo assunto existem ainda trabalhos de valor, destacando-se particularmente os de R. L. Kahn, em 1936. Baseiam-se os trabalhos de Kahn, em parte, sôbre as concepções de Roessle sôbre "alergia tissular". Roessle, apoiado sôbre o fato de que não foram encontrados anti-corpos livres para os bacilos tuberculosos e que os anti-corpos em geral perdem sua intensidade reacional com o tempo, estabelece a hipótese da alergia tissular.

Para melhor explicação desta hipótese, cita o fenômeno que

se observa nas células que em si adquirem um estado de alergia específica bastante intenso, sendo que os anti-corpos encontrados nos humores são derivados destas células como prova a experiência de Carrel, que produziu *in vitro* anti-corpos com cultura de gânglios linfáticos.

Outros fenômenos que falam a favor da alergia tissular, são as diferenças existentes entre a anafilaxia e a hipersensibilidade às reações tuberculínicas. Como já foi exposto, sómente a primeira é transmissível, não produzindo a menor lesão focal e as reações locais têm um caráter inflamatório completamente distinto das reações tuberculínicas, constituindo um quadro de inflamação exsudativa pura, enquanto nas reações locais por hipersensibilidade à tuberculina participam em primeiro lugar as células dos tecidos, como fibroblastos e células das paredes vasculares.

R. L. Kahn afirma que as reações alérgicas se iniciam nos tecidos, descrevendo os seguintes períodos observáveis, quando se introduz num tecido um antígeno qualquer: 1.º — o antígeno se combina com as células da área injetada, por um fenômeno coloidal de absorção; 2.º — em consequência desta união o antígeno se localiza na área injetada; 3.º — o antígeno, em contato com as células, as ataca; 4.º — daí resulta uma inflamação com congestão sanguínea e diapedese; 5.º — destruição do antígeno pelos fermentos proteolíticos das células dos tecidos, leucocitos, etc.; 6.º — si ficar antígeno livre na zona inflamada ou houver nova introdução de antígeno, se produzirá a necrose dos tecidos devido ao acúmulo antigênico que produz a obliteração dos vasos sanguíneos e a necrose consecutiva. Sendo a simples inflamação uma reação do organismo contra o agressor, a necrose dos focos com inflamação preexistente corresponde ao triunfo do agressor, que persiste, apesar das defesas do organismo que o pretendem eliminar. Quando o antígeno não é eliminado com os tecidos necróticos, a difusão dele em todos os tecidos é a regra; 7.º — os produtos inflamatórios são eliminados; 8.º — restauração da área inflamada.

A reação dos tecidos é realmente a primeira a aparecer num animal imunizado e, muito provavelmente, devido uma globulina insolúvel que vai combinar-se com o antígeno. Depois as células produzem uma globulina solúvel que, lançada nos humores, desempenha o papel de anticorpo. Estas reações são muito bem evidenciadas nas células da pele, seguindo-se as do sistema retículo-endotelial e os leucocitos.

O antígeno num animal não imune passa para todos os tecidos que sentirão os seus efeitos e terão sua capacidade reacional modificada.

As reações de imunidade poderão ser aumentadas pela introdução de novas doses de antígeno, porém, somente até um certo limite, além do qual as defesas se esgotam.

Não introduzindo nova dose de antígeno num animal imunizado, esta se atenua, podendo mesmo desaparecer; basta, entretanto, uma dose mínima de antígeno, por si só incapaz de provocar qualquer reação num animal não imune, para reativar a imunidade perdida, começando ao nível dos tecidos.

Esta hipótese já explica melhor os fenômenos íntimos da imunidade e da alergia em tuberculose, e, muito particularmente, na tuberculose infecção em que os tecidos desempenham um papel muito mais importante do que os humores. Explica também as reações cutâneas que seriam simples inflamações de tecido imune, em relação à introdução dum antígeno. Ao mesmo tempo, as diferenças entre imunidade e hipersensibilidade, pois é notório que muitas vezes desaparece a hipersensibilidade, persistindo a imunidade, ela explica também, porém não tão claramente. Ela entretanto não interpreta precisamente os fenômenos alérgicos positivos e negativos.

Price, cientista norte-americano, descrevendo os fenômenos alérgicos, diz: "A primeira reação, tipicamente alérgica, é constituída pela combinação antígeno-anticorpo, e parece relacionada com a passagem, através do aparelho circulatório, de toxinas produzidas por bactérias em vários tecidos do organismo". E, mais adiante, diz: "Enquanto a reação primária (vesícula e eritema

nos primeiros 30 segundos) depende exclusivamente da existência no organismo de proteínas microbianas, a secundária, (eritema 20 a 24 horas após) parece indicar que, além das toxinas, entram em ação os próprios micróbrios”.

O mesmo Price relaciona ainda a taxa de cálcio no sangue à reação alérgica, concluindo que esta quando alta predispõe o indivíduo à anafilaxia e por consequência à alergia.

QUANTO AS REAÇÕES LOCAIS:

Zinser descreve dois tipos: 1.º — **das formas anafiláticas verdadeiras** devido à inoculação de proteídes bacilares que seriam responsáveis pela pápula precoce e passageira, de duração máxima de 2 horas; 2.º — **duma sensibilidade específica especial às substâncias bacilares**. Esta última, que se caracteriza pela formação duma pápula eritematosa algumas horas depois da aplicação da tuberculina, atinge o seu auge 48 horas após e é acompanhada de reações inflamatórias.

Distingue-se a primeira da segunda da seguinte maneira: o choque anafilático é imediato ou quasi imediato e as reações específicas mais demoradas. Com esta simples observação pôde-se diferenciar a reação tuberculínica da reação anafilática.

Culpou-se ainda os lipídes como causadores da reação alérgica local, porém Benjamin White, em interessantes experiências, provou a falta de bases para esta hipótese.

Friedberger levantou a hipótese de que os fenômenos gerais e locais das reações tuberculínicas fossem devido à **anafilotoxina**, substância nova, resultante da decomposição da tuberculina pelo complemento do sêro em presença do anticorpo. Este autor conseguiu in vitro esta substância, determinando suas propriedades, e chamou “anafilatoxogenese” a sua ação, que não pôde ser confundida com a bacteriólise pelo fato desta, ao contrário da outra, atacar o corpo microbiano.

TEORIA HISTAMÍNICA

A pele, órgão de proteção por excelência, recebe e amortiza todas as excitações do meio ambiente. Para isto ela é dotada dum complexo sistema vascular e nervoso, com características reacionais próprias, muito bem estudadas por Tomaz Lewis, Rein e outros pesquisadores.

“Em condições normais do organismo, há equilíbrio entre a irrigação sanguínea e as necessidades teciduais. Durante o repouso, reduzem-se as necessidades de um órgão, decresce igualmente a sua irrigação. Ao contrário, nas fases de atividade funcional, há aumento correspondente da corrente circulatória local. Para a manutenção deste equilíbrio, o organismo dispõe dum complexo mecanismo regulador que obedece a duas ações antagônicas: a vaso-constricção e a vaso-dilatação. A primeira de origem nervosa, a segunda de origem local, exercida por substâncias de desintegração proteica que se originam nos tecidos normais, quando há necessidade de afluxo sanguíneo, ou em condições anormais, quando há deficiência circulatória.

Essas substâncias, do tipo da histamina, são denominadas por Lewis de fator p. (pain factor) pois, quando sua ação é muito prolongada, provoca dôr, por irritação dos plexos nervosos da região. A histamina e a acetilcolina encontram-se entre os componentes do fator p.” (Heitor Masson Cirne Lima).

Outros autores, entre eles Guerra Blessmann, chamam de substâncias H diversas substâncias, ainda não classificadas pelos químicos, mas com propriedades análogas às da histamina.

Pelos trabalhos publicados em 1924 por Hanke e Kössler e em 1927, por Dale, Best, Duddley e Thorpe ficou claramente demonstrada a existência de histamina nos tecidos.

Ramsdell e Lewis demonstraram a existência da histamina na pele dum animal sensibilizado após a injeção dum antígeno; o mesmo demonstraram Manvaring (1925) nos músculos lisos e Bartosh, Feldberg e Nagel (1932) no pulmão. Cocle (1937) en-

controu histamina no sangue dum animal sensibilizado e que morreu em choque anafilático.

Injetando uma determinada quantidade de histamina no derma dum animal, Sollmann e Pilcher notaram a formação de pápula. Por outro lado, ficou demonstrado que os irritantes, como luz, calor e antígenos, num indivíduo sensibilizado, libertam histamina nos tecidos.

Em 1938 Ungar demonstrou que a excitação das extremidades periféricas dos nervos sensitivos provoca a libertação de histamina. Também o veneno de cobra, toxinas bacterianas, peptonas, cloreto de mercúrio e outras substâncias, capazes de lesar a célula, libertam histamina.

Excitando a pele com qualquer irritante, observa-se, passado um certo período de latência, uma coloração vermelha, localizada no ponto atingido pelo irritante e que representa a ação direta sobre os capilares e arteríolas que se dilatam.

Trinta ou quarenta segundos após surge bruscamente, numa área extensa em torno do ponto irritado, uma vermelhidão (flush), a mácula, comparável à vermelhidão dum rosto envergonhado.

No fim de alguns minutos e progressivamente se desenvolve uma pápula produzida pela exsudação do plasma sanguíneo através dos capilares da área irritada.

Esta é a observação de Th. Lewis, que foi por êle apelidada de "tríplice ação". O mesmo autor verificou ainda que a histamina por si só, bem como o antígeno, num indivíduo alérgico, reproduzem os mesmos fenômenos.

Os estudos de Lewis podem ser considerados como o fundamento da teoria histamínica na **alergia**.

Bayliss, em sua teoria sobre a vaso-dilatação antidrômica, expõe o seguinte: a excitação da extremidade periférica dum nervo sensitivo determina na zona cutânea por êle inervada uma vaso-dilatação. Explica-se esta vaso-dilatação pela libertação de certos "metabólitos", provocada pela excitação.

Porém, foi Lewis, como publica Mauricio Rocha e Silva em seu brilhante artigo publicado em Junho de 1940, que melhor

descreveu esta reação neuro-humoral. Admite êle que a excitação antidrômica provoca a libertação de histamina ou substâncias semelhantes (substância H) na extremidade periférica do nervo sensitivo. Essa substância, por sua vez, excitaria a fibra sensitiva e, por um reflexo axônico, agiria sobre as arteriolas e capilares situados a distância, produzindo aí a mácula.

Dale e Krogh procuraram com esquemas próprios elucidar a seu modo estas reações histamínicas, afastando-se um pouco das primitivas asserções de Lewis.

Kahn demonstrou que o antígeno se fixa e fere as células dos animais alérgicos e esta agressão traz logo consigo uma descarga de histamina ou substância H que, segundo Lewis, é a primeira manifestação de defeza da célula agredida. Esta, por sua vez, reproduz a tríplice reação de Lewis.

Si o animal não é alérgico, não há fixação de antígeno na célula e não há, portanto, agressão celular; por consequência, não se liberta histamina ou substância H, ficando ausente a reação vascular.

Deduz-se desta experiência que tanto o edema como o eritema são expressões da mesma causa, logo, o eritema também deve ser considerado como específico.

Há entretanto diferenças entre a reação cutânea aos diferentes antígenos. Aqueles com moléculas proteicas pequenas produzem reações fugazes, que aparecem nos primeiros minutos e desaparecem nas horas seguintes. A tuberculina com moléculas proteicas maiores dá reações mais retardadas, aparecendo algumas horas após a aplicação do antígeno, alcançando sua intensidade máxima às 48 horas e declinando a seguir. O primeiro tipo forma as reações anafiláticas que se caracterizam anatomo-patologicamente pela congestão vascular, observável uma hora depois, edema do corion, e polinucleares disseminados pelos tecidos, sem aumento de mononucleares; 6 horas após, a congestão e o edema diminuem, há aumento de mononucleares e aparecem alguns polinucleares; às 24 horas, além de raros mononucleares, nenhum vestígio da reação é encontrado.

No segundo tipo constituído pelas reações tuberculínicas o estudo histológico duas horas depois mostra uma tumefação das células fixas do corion, endoteliais e fibroblásticas, e um afluxo de células mononucleares; às 6 horas, a infiltração mononuclear é muito mais acentuada, principalmente perivascular e perinervosa; os polinucleares não chegam a 40 %. Das 7 às 12 horas se evidencia uma alteração das células da camada basal da epiderme que apresenta picnose nuclear; logo abaixo há uma zona de infiltração polinuclear. Às 24 horas a necrose do epitélio é mais extensa, limitada ou não a esta camada conforme a intensidade da reação. Na fórmula leucocitária local não há então um domínio de polinucleares que chegam a 70 %. Às 48 horas se notam células epiteliais em regeneração, nos polinucleares há sinais degenerativos e os mononucleares tomam o aspecto de "epitelioide".

São estas as diferenças fundamentais que Agustin Caciro apresenta para distinguir localmente o choque anafilático da reação tuberculínica.

Ficaram assim expostas de um modo sintético as principais hipóteses e experiências que tentam elucidar a natureza das reações tuberculínicas.

De um modo geral, pôde-se dizer que a reação tuberculínica, num tuberculoso não pôde ser considerada nem como fenômeno de anafilaxia, nem como fenômeno de anafilotoxia.

Os fenômenos resultam da ação lítica de certas substâncias contidas nos humores dos tuberculosos e que atuam sobre a tuberculina. Esta ação dá lugar à formação dum produto específico tóxico e hipertermizante. Este produto, reagindo sobre as extremidades terminais dos nervos sensitivos, produz a libertação da histamina ou substância H que é responsável pelas reações locais, como foi demonstrado.

Histologia das reações tuberculínicas

As alterações histológicas das reações locais tuberculínicas já, há muito, foram objeto de intensos estudos. Auché, Augstron, Zieler, Blumenberg, Selter e muitos outros pesquisadores publicaram trabalhos de grande valor sobre este assunto. Porém os mais detalhados foram os de R. Laporte, publicados em 1933 e 1934.

Observando as modificações da estrutura histológica nas dermo-reações tuberculínicas em cobaias tuberculosas, conclui aquele autor que nas primeiras horas após a aplicação da tuberculina a congestão e os fenômenos exudativos são intensos; há edema e os vasos estão dilatados e cheios de hematias. Há diapedese de leucócitos, principalmente polinucleares, formando nódulos perivasculares bastante densos. Os monocitos são muito numerosos e os eosinófilos não são raros nos capilares.

Uma hora depois os fibroblastos e as células endoteliais estão turgidos, o núcleo se condensa e seu protoplasma se torna basófilo.

Na segunda hora o edema regride, porém a diapedese é mais acentuada, predominando então os monocitos que se agrupam principalmente ao redor dos vasos. Estas reações aumentam até a oitava hora em que já se notam também polimorfonucleares, que rapidamente aumentam em número, e mononucleares, que formam núcleos ao redor dos vasos e nervos. O edema e a congestão aumentam novamente.

Nas 24 às 30 horas as reações geralmente chegam ao seu ponto culminante. Nas reações muito fortes há geralmente formação de necrose nas fraças encontram-se focos de infiltração com células mononucleares e polimorfonucleares, localizados principalmente ao redor dos pequenos vasos.

Nas reações muito fortes estabelece-se seguidamente um pro-

cesso necrótico muito intenso, por vezes hemorrágico; quando a necrose é menor persistem algumas zonas epidérmicas.

As reações locais nas provas de von Pirquet e Mantoux por nós realizadas sómente dois casos apresentarem necrose dos tecidos.

Tivemos oportunidade de verificar as alterações histológicas em dois casos com reações francamente positivas; viviseção feita 48 horas depois da aplicação da tuberculina. O exame anatomopatológico foi feito pelo Docente Dr. Heitor Cirne Lima, catedrático interino de Anatomia-Patológica. Eis o laudo:

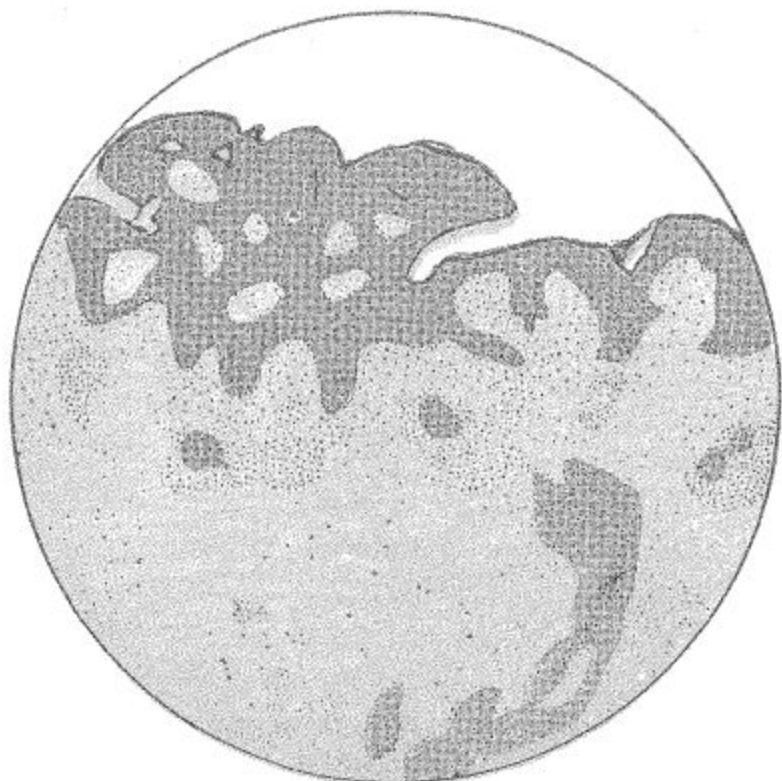
Reação de Mantoux 1 %: Há, no córion, numerosos e extensos focos de infiltração inflamatória por infocitos, grandes células mononucleadas, fibroblastos e alguns leucocitos polimorfonucleares. Estas infiltrações focais se localizam, óra de maneira irregular, óra em redor dos pequenos vasos, das glândulas sudoríparas e dos folículos pilosos.

Alguns focos se encontram no interior das papilas dérmicas. O epitelio de revestimento apresenta, em algumas zonas, discreta hiperplasia. Não foram encontrados sinais de processo inflamatório específico. (v. gravura XX).

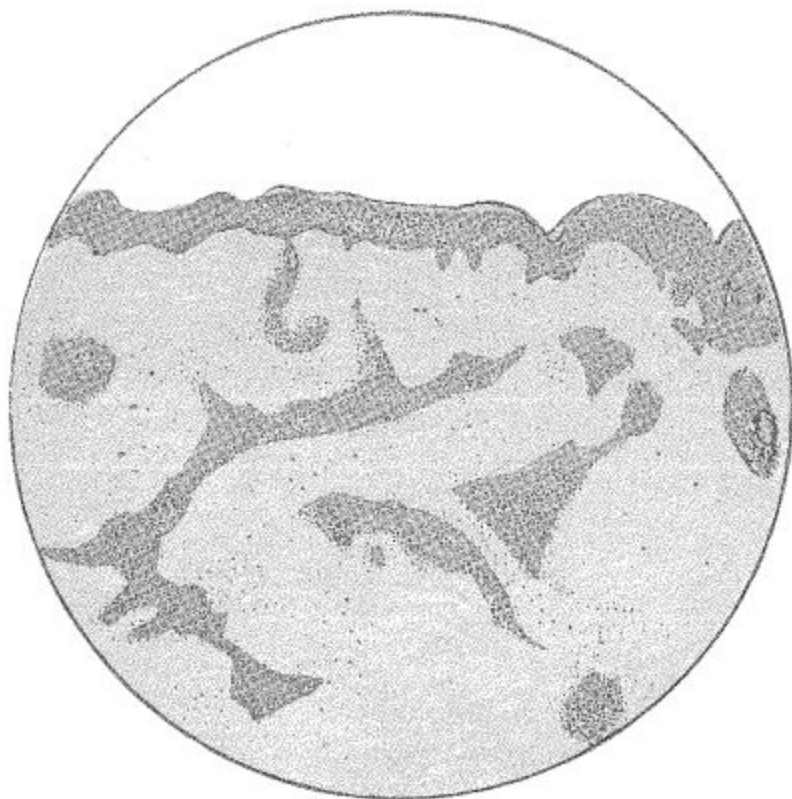
Reação de von Pirquet: Por debaixo da epiderme encontram-se vários focos de infiltração inflamatória por linfocitos, grandes células mononucleadas, fibroblastos e alguns leucocitos polimorfonucleares. Os focos apresentam, por vezes, localização peri-vascular ou se distribuem em derredor das glândulas sudoríparas. O revestimento epitelial não apresenta alteração.

Não foram encontrados sinais de processo inflamatório específico. (v. gravura X)

Resulta destas observações que as modificações tissulares da intradermo-reação de Mantoux a 1% foram mais intensas do que as da cuti-reação de von Pirquet. Ambas coincidem com as fôrmas descritas por Laporte, encontradas depois de 24 horas.



IX — Intradermo-reação
de Mantoux 1%



X — Cuti-reação de von Pirquet

Valor das reações positivas

As reações tuberculínicas apresentam, embora alguns autores o contestem, um valor específico quasi absoluto.

Um indivíduo que anteriormente não reagia a uma prova tuberculínica, apresentando reação positiva numa segunda prova, realizada semanas depois; é suspeito de ter sido infectado neste período, pelo bacilo de Koch. Sobre este assunto, na Argentina, Ontaneda e seus colaboradores realizaram interessantes estudos e puderam, nos casos em que mudava o comportamento do indivíduo à tuberculina, isto é, de analérgico para alérgico, não somente demonstrar radiologicamente a lesão inicial, como ainda demonstrar a época em que se realizou esta primo-infecção.

Não resta dúvida que uma reação positiva por si só demonstra que o indivíduo já fez a sua primo-infecção. Poucos outros dados de valor ela oferece; ela não indica nem a forma, nem a localização.

Autores há, e estes formam a grande maioria, quasi a totalidade, que afirmam que as reações tuberculínicas nada indicam sobre o estado do foco tuberculoso. Tivemos, entretanto oportunidade de submeter os indivíduos com reação franca e fortemente positiva ao exame roentnográfico e verificamos que nos indivíduos pertencentes aos últimos grupos os resultados com anormalidades pulmonares eram muito mais numerosos do que nos com reação fracamente positiva.

Deduz-se daí que a intensidade da reação também tem a sua influência e que ela realmente demonstra que um indivíduo apresenta uma lesão maior ou mais recente.

Por vezes estas reações franca e fortemente positivas correspondem a uma infecção recente, pois, demonstrado foi por Sayé e outros que, após a infecção tuberculosa ou vacinação pelo B. C. G., surge um período de hipersensibilidade à tuberculina.

Provas tuberculínicas feitas intradermicamente, com diluições de 1 para 100 mil mesmo, neste período são fortemente positivas.

Principalmente nas crianças, as reações tuberculínicas fornecem dados de valor. Uma prova positiva numa lactente corresponde a uma tuberculose de forma evolutiva. Já se deixa ver que êste meio, tão simples e facil, forma um elemento de valor para o diagnóstico na clínica pediátrica.

F. Arloing e outros pretendem contestar a especificidade das reações tuberculínicas. Dizem que certos animais assim como indivíduos que receberam sôros anti-tetânico, diftérico, etc. reagem positivamente. Estas afirmações, entretanto, não puderam ser confirmadas. Outros põem em dúvida a especificidade das provas de tuberculina quanto ao antígeno. Assim, Bretty demonstrou que, usando extrato de Streptotrix, em vez de tuberculina, os tuberculizados reagem também positivamente. Heise, Brown e Petter demonstraram que com caldo, com ou sem peptona, e com maleina também se poderia conseguir reações positivas em indivíduos bacilosos.

Apesar dêstes pareceres, pôde-se, entretanto, opinar que as reações tuberculínicas são específicas e que uma reação tuberculínica positiva significa sempre que o indivíduo é portador duma lesão tuberculosa.

ANALERGIA

Em muitos casos, as provas tuberculínicas são negativas, mesmo em indivíduos tuberculizados.

Uma reação tuberculínica sub-cutânea, pelo método de Hamburger por exemplo, impede, durante 2 ou 3 dias, uma reação intradérmica ou cutânea; estas porém não impedem as reações gerais duma prova sub-cutânea.

Um outro fenômeno muito observado: uma prova sub-cutânea positiva provoca uma forte reação numa prova cutânea, realizada semanas antes com resultado negativo: é o fenômeno da reanimação estudado por Slatineanu, Guerin e outros.

Wolff-Eisner admite que êste fenômeno seja provocado pela quantidade de tuberculina injetada.

M. Weiss obteve resultados positivos em cuti-reações feitas no mesmo local duma anterior com resultado negativo; criando assim seu método homotópico, anteriormente descrito.

Von Pirquet, creador da alergia, estudando o aumento de intensidade das cuti-reações repetidas, admite que êste aumento seja devido à impregnação dos tecidos pela tuberculina. Esta impregnação seria responsável pelo aumento de sensibilidade para a mesma substância. Chama êle a atenção sôbre êste ponto que poderia causar êrros de diagnóstico. Entretanto é certo que instilação ou aplicação de tuberculina em indivíduos ou animais virgens da infecção tuberculosa jamais produziram sensibilidade à tuberculina.

A alergia pôde desaparecer definitiva ou temporariamente ao curso de certas moléstias ou durante alguns estados fisiológicos.

Von Pirquet e Preisich foram os primeiros a observar que indivíduos com reação tuberculínica positiva, acometidos de rubéola, apresentavam cuti-reações de intensidade decrescente no período de invasão da moléstia e se tornavam analérgicos no período eruptivo; no período de convalescença as reações progressivamente alcançavam sua positividade anterior.

Papp e Debré constataram que a gravidade e intensidade da rubéola desempenhavam um papel importante no desaparecimento da alergia. Êste seria tanto mais célere quanto mais grave o processo infeccioso.

Outra moléstia analergizante é o sarampo. Já em 1907 von Pirquet e Preisich assim o qualificaram. Teissier e Kindberg, em 1910, em 178 crianças saramposas não conseguiram cuti-reação positiva durante o período eruptivo. Mantoux e Hornier confirmaram aqueles resultados, mesmo com as intradermo-reações, e como eles, muitos outros afirmaram o mesmo. Entretanto, Lereboullet e Baize, em 1930, conseguiram 12,8% de resultados

positivos; Kaplan 18% e Carlos M. Pintos de Buenos Aires em 1933 até 32% de resultados positivos.

A gripe epidêmica, a escarlatina, a coqueluche, a pneumonia, as bronco-pneumonias, o reumatismo, a febre tifoide, a difteria são outras tantas moléstias no curso das quais as reações tuberculínicas se tornam negativas. A vacina anti-variólica e a varicela analergizam durante um mês como foi demonstrado por Riccardi.

Nos períodos evolutivos da sífilis, M. Lelong e E. Rivalier não conseguiram cuti-reações positivas.

Esta afirmação, tomamos a liberdade de contestar. Fizemos a prova de von Pirquet em 50 indivíduos sífilíticos, com manifestações evolutivas, com Wassermann positivo; uma única reação foi negativa; os 49 restantes reagiram positivamente à tuberculina.

Nobécourt e Porof demonstraram que, após o parto, as reações se tornam menos intensas ou desaparecem. Coulaud observou o mesmo no fim da fase menstrual.

Pissingier admite que as ictericias prolongadas, as cirroses, enfim todas as afecções graves do fígado sejam causas de analergia.

Degressac e Jaquelin notaram ainda desaparecer a alergia nos operados e principalmente nos que foram anestesiados pelo éter, seguindo-se os pelo clorofórmio e por fim os com raqui-anestesia.

Ch. Gernez e Ch. Marchandise admitem que os indivíduos submetidos a choques piréticos por vacinas perdem temporariamente a sensibilidade à tuberculina.

S. Metalnikow e L. Kepinow afirmam que os operados de hipertiroidismo reagem menos à cuti-reação e Schiff dá grande valor à vitamina nas reações alérgicas.

Enfim M. L. R. Talon e J. Valtis demonstraram que as irradiações solares fazem temporariamente desaparecer a alergia tuberculínica.

Merece especial atenção ainda que no fim de uma tuberculose evolutiva, quando desfalecem as defesas do organismo, quan-

do êste já não opõe mais resistência ao germem invasor, a alergia também desaparece, as reações tuberculínicas se tornam negativas, o indivíduo se torna analérgico.

Além de todas estas causas póde-se encontrar ainda reações negativas em indivíduos declaradamente bacilosos. Qual a causa desta analergia?

Em 1937 a Academia de Medicina de Paris se preocupou com esta questão que, entretanto, não foi completamente elucidada. Em sua sessão de 30 de Julho de 1937 F. Bezançon, P. Braun, Mme. Frey-Ragu e Mlle. Raymond responderam à questão admitindo que o bacilo de Koch permaneça como saprófita, logo, em estado latente, no trama pulmonar ou nos gânglios, sem causar lesões foliculares. Nestes casos, a mudança de analérgico para alérgico não seria um índice de primo-infecção.

M. Guérin aplaude esta hipótese, pois teve ocasião de verificar bacilos de Koch em estado saprófítico em bovinos.

N. Marfan também concordou, porém, julga que êste saprofitismo não pode ser prolongado por mais de três meses.

ALERGIA E IMUNIDADE

Durante muito tempo os autores descreveram os fenômenos alérgicos como fenômenos de imunidade; julgaram que alergia era sinônimo de imunidade. Ainda hoje se encontram trabalhos modernos com êste conceito, fazendo uma certa confusão neste assunto.

Na 8.^a Conferência da União Internacional contra a Tuberculose, realizada em Setembro de 1932, em Haya, constituiu esta questão tema oficial. Mesmo neste congresso, em que se encontraram reunidos os fisiólogos de maior renome do universo, a questão não foi totalmente resolvida; a maioria estabeleceu que não existe uma simples relação causal entre alergia e imunidade.

Adlershoff, falando da alergia, diz que "parece ser um fator útil, especialmente no caso da infecção crônica". Jansen de Copenhague diz que a imunidade póde existir sem reação tubercu-

línica positiva, porém, “a reação tuberculínica é a única reação prática que nos informa da existência duma possibilidade de processo de imunidade”.

O eminente microbiologista Debré opina: “Para que a alergia exista é preciso uma lesão, não uma cicatriz. Quando êste conjunto existe com seus três elementos: germem vivo, lesão tissular, alergia, então o organismo possui uma certa resistência à superinfecção, uma imunidade de superinfecção mais ou menos forte”.

O célebre Bordet admite que “alergia não é imunidade” porém reconhece que “ela aparece como um fator útil e que principalmente nos casos de infecção crônica como a tuberculose, uma influência protetora adicional, a alergia, é útil sobretudo para os que por disposições inatas estão colocados no limiar da receptividade e da imunidade.”

Bruno Lange, cientista alemão, julga difícil encontrar um método seguro para apreciar a imunidade num tuberculoso, reconhecendo que “há uma relação estreita entre hipersensibilidade e imunidade”.

Muitos trabalhos publicados ultimamente confirmam que a alergia é um sinal de resistência aumentada.

Nas crianças vacinadas pelo B. C. G. se considera o aparecimento da alergia como sinal certo de imunidade, embora esta possa existir sem alergia, como provou R. Chaussimond em trabalhos publicados em Dezembro de 1939, em Paris. Êste autor, em interessantes experiências realizadas com crianças vacinadas pelo B. C. G., analérgicas, e que estiveram em contato direto com tuberculoso e não sofreram nenhum processo baciloso, demonstrou que nêstes casos existiu imunidade sem alergia. Conclue que “a resistência dum organismo contra a tuberculose parece aumentar em proporção ao número de infecções benignas que êle suportar independente do seu estado de alergia”.

Muitas outras observações demonstraram que indivíduos analérgicos são muito mais predispostos à tuberculose do que os

alérgicos. Porém, como muito bem afirma Arlindo de Assis, alergia é hipersensibilidade e não imunidade.

Concluimos adotando a opinião que alergia é uma hipersensibilidade orgânica e que demonstra que o organismo oferece certa resistência à superinfecção.

Valôr das variações das reações tuberculínicas no prognóstico da evolução da tuberculose

E' um fenômeno perfeitamente confirmado que à medida que um tuberculoso se aproxima de seu fim, isto é, que seu organismo deixa de reagir às toxinas e ao bacilo de Koch, as reações tuberculínicas, antes muito intensas, vão se enfraquecendo até desaparecerem. Esta particularidade da alergia tuberculínica foi e é utilizada por muitos autores para o prognóstico da evolução da tuberculose.

Quando num tuberculoso se obtem reações tuberculínicas positivas que, repetidas, aumentam de intensidade, tem-se um dado que fala a favor da intensa luta entre o organismo e o bacilo com predominância do primeiro, logo, pôde-se formular um prognóstico favorável.

Quando, ao contrário, as tuberculino-reações intensas nos tuberculosos enfraquecem, ou mesmo, desaparecem, o prognóstico deve ser bastante reservado, pois demonstra que a luta entre o bacilo e o organismo é desfavorável a êste.

Nestas variações devem ficar excluidos os fatores capazes de por si só causar esta modificação, tais como emprego de outra técnica para a tuberculino-reação ou de tuberculina de outra procedência.

Aráoz Alfaro, em 1915, já afirmava, tendo confirmado novamente em 1939, que "no curso de uma tuberculose confirmada, a progressão crescente da intensidade da dermo-reação praticada de tempo em tempo, é dum bom prognóstico e deve ser seriamente tomada em conta para o anúncio da possível cura. A diminuí-

ção das reações em provas sucessivas indica geralmente o contrário, um agravamento ou um recrudescimento da enfermidade”.

Léon Bernard diz que “se pode seguir, com o auxílio da euti-reação, os progressos da enfermidade, quer para a melhora, quer para a morte”.

Outros autores contestam estas afirmações, negando todo valôr prognóstico às reações tuberculínicas, dizendo que há vários fatores que interferem na intensidade das reações. S. Howe, cientista americano, em trabalho publicado em 1938, diz ter encontrado até variações diúrnas nas tuberculino-reações. Estes trabalhos carecem ainda de confirmação.

Aráoz Alfaro, apresentando o grande valôr das reações tuberculínicas periodicamente renovadas, concluiu que “ a reação não autoriza por si só a formular um prognóstico em relação com sua intensidade, porém representa um elemento mui digno de ser levado sempre em conta”.

Deduz-se daí que, embora a intensidade das tuberculino-reações repetidas possa variar por múltiplos fatores, ela representa um fator importante, capaz de influir no prognóstico.

Parte experimental

Sensibilidade tuberculínica em Pôrto Alegre

O nosso trabalho experimental consiste na verificação da sensibilidade tuberculínica em Pôrto Alegre e num estudo comparativo dos resultados fornecidos pelas provas tuberculínicas com os obtidos pelo recenseamento torácico pelo método de Abreu.

Recebemos para êste trabalho a necessária autorização do Exmo. Snr. Dr. Diretor do Departamento Estadual de Saúde e que, por intermédio do Centro de Saúde n.º I, nos facilitou o recenseamento torácico.

Tanto as provas tuberculínicas como o recenseamento torácico foram feitos em pessoas aparentemente sãs, em sua grande maioria humildes operarios das fábricas da firma A. J. Renner & Cia., Siderúrgica Sulriograndense S. A. e Tipografia Gundlach.

Para o inquérito sôbre a sensibilidade tuberculínica seguimos rigorosamente as normas ditadas pela União Latino-Americana das Sociedades de Tisiologia.

Submetemos primeiramente as pessoas à cuti-reação de von Pirquet pela técnica descrita anteriormente. A leitura foi feita pelo processo já referido.

Os casos negativos foram controlados com a intradermo-reação de Mantoux, efetuada com um décimo de centímetro cúbico duma solução de tuberculina a **um por cento**. As pessoas que com esta prova intradérmica não apresentavam fenômenos reacionais eram consideradas definitivamente, para a atual verificação, analérgicas.

As provas tuberculínicas foram feitas em 2.219 pessoas; 19, entretanto, não foram controladas, deixando de figurar em nossa estatística.

Para a leitura adotamos a tabela por nós sugerida, na qual se encontram os seguintes grupos: negativos 0, fracamente po-

sitivos +, francamente positivos ++ e fortemente positivos +++ . Denominamos os indivíduos pertencentes ao 1.º grupo de **analérgicos**; aos fracamente positivos, de **alérgicos**; aos francamente positivos, de **mesalérgicos** e aos fortemente positivos, de **hiperalérgicos**.

Não concordamos com a denominação de anérgicos, usada pela maioria dos autores, pois **anergia**, (do grego an-negação, ergon-reação), significa sem reação. Deduz-se daí que anergia quer dizer que o corpo não tem a faculdade de reagir, que o organismo se encontra num estado de falência completa, a mercê dos agentes etiológicos da moléstia. Porém, com uma simples prova tuberculínica não podemos afirmar tal. Nada nos garante afirmar que um indivíduo seja **anérgico**, no sentido etimológico dêste termo, por não reagir à tuberculina.

Exemplificando: um indivíduo são, com suas defezas orgânicas intatas, virgem da infecção tuberculosa, não reage à tuberculina; êste indivíduo, entretanto, não pôde ser chamado de **anérgico**; êle realmente não reage à tuberculina, mas isto não impede que êle reaja à outros excitantes; êle não é alérgico à tuberculose, logo, êle é **analérgico**, (do grego an-negação, allos-outra, ergon-reação).

Daí a nossa discordância: ousamos propôr para os casos negativos o termo **analérgicos** em lugar de **anérgicos**, por ser o primeiro mais expressivo, correspondendo etimologicamente melhor ao fim a que se destina.

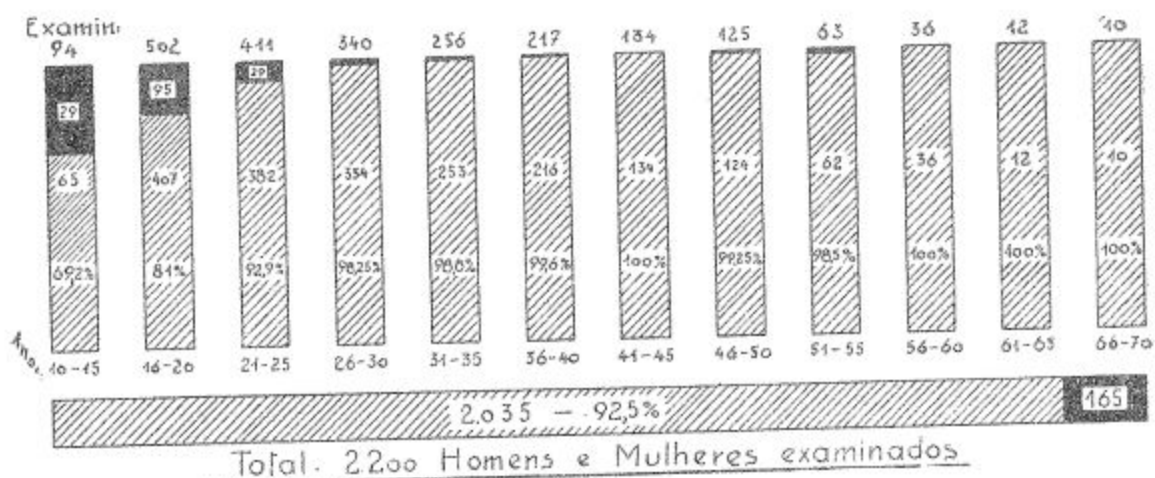
Os casos fracamente positivos chamamos de **alérgicos**; os francamente positivos que ficam situados entre os fracamente e os fortemente positivos de **mesalérgicos** (do grego mezos-meio) e os fortemente positivos de **hiperalérgicos** e não hiperérgicos, como o querem alguns autores; pois neste caso seria "sôbre a reação" e não "sôbre a alergia", como pretendemos dizer.

No quadro abaixo temos os resultados das provas tuberculínicas realizadas em 2.200 pessoas aparentemente sãs:

Idade	Homens							Mulheres						
	von Pirquet			Mantoux 1%				von Pirquet			Mantoux 1%			
	+	++	+++	0	+	++	+++	+	++	+++	0	+	++	+++
10 - 15	22	3	1	8	12			12			21	12	3	
16 - 20	116	8		22	38	5		135	9		73	81	13	2
21 - 25	129	16	2	9	30	3		135	14		20	44	8	1
26 - 30	139	15	3	2	31	3		96	8		4	29	10	
31 - 35	116	15		1	17	1		73	7		2	22	2	
36 - 40	86	9	2		17	2		75	3	1	1	18	3	
41 - 45	51	7	4		5			52	1	1		10	3	
46 - 50	48	7		1	6			48	3			12		
51 - 55	35	4			7			12			1	4		
56 - 60	23	1			4	1		7						
61 - 65	8	2			2									
66 - 70	3				4			3						
Total	776	87	12	43	173	15		648	45	2	122	232	42	3

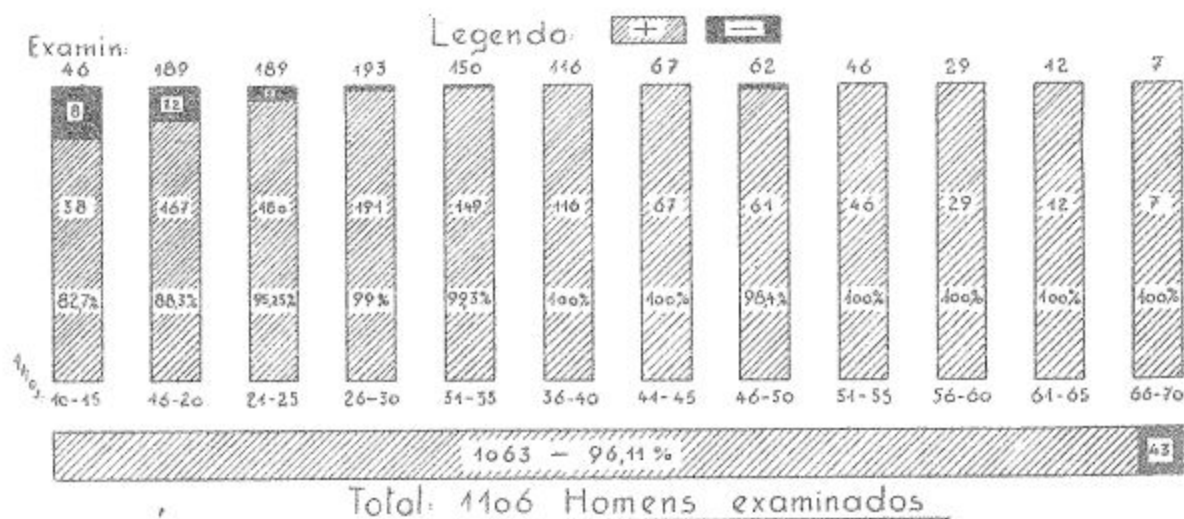
QUADRO XI

O total de pessoas submetidas às provas tuberculínicas foi de 2.200, sendo 2.035 positivos, isto é 92,5% e 165 negativos, 7,5%.



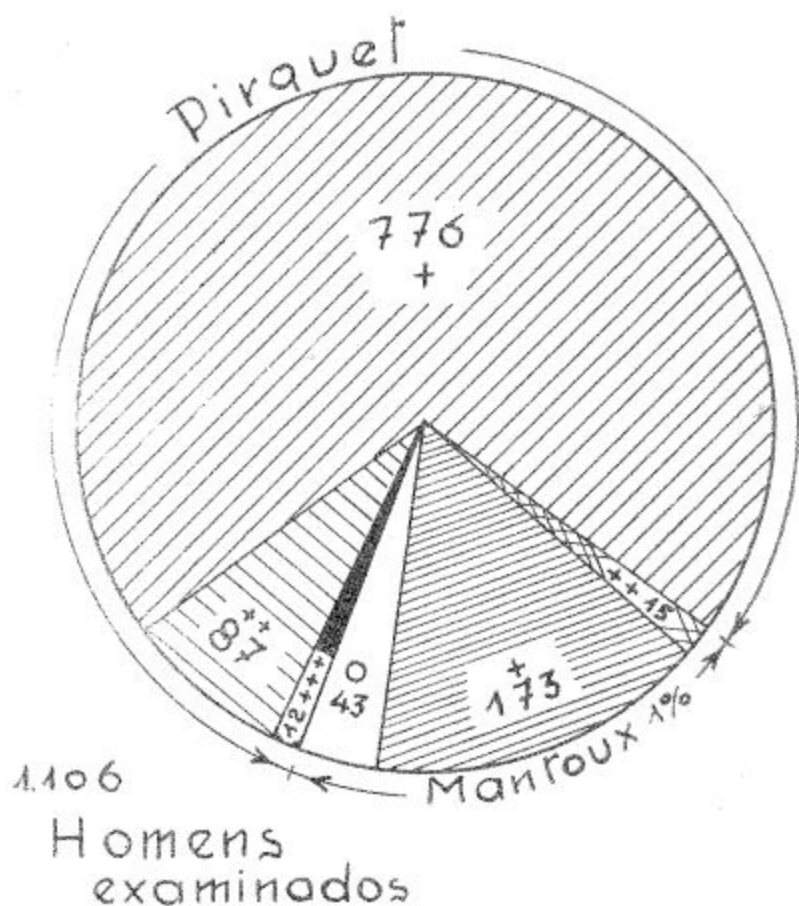
QUADRO XII

Foram examinados 1.106 homens, tendo 1.063 — 96,11% reagido positivamente e 43 — 3,89% não reagido.



QUADRO XIII

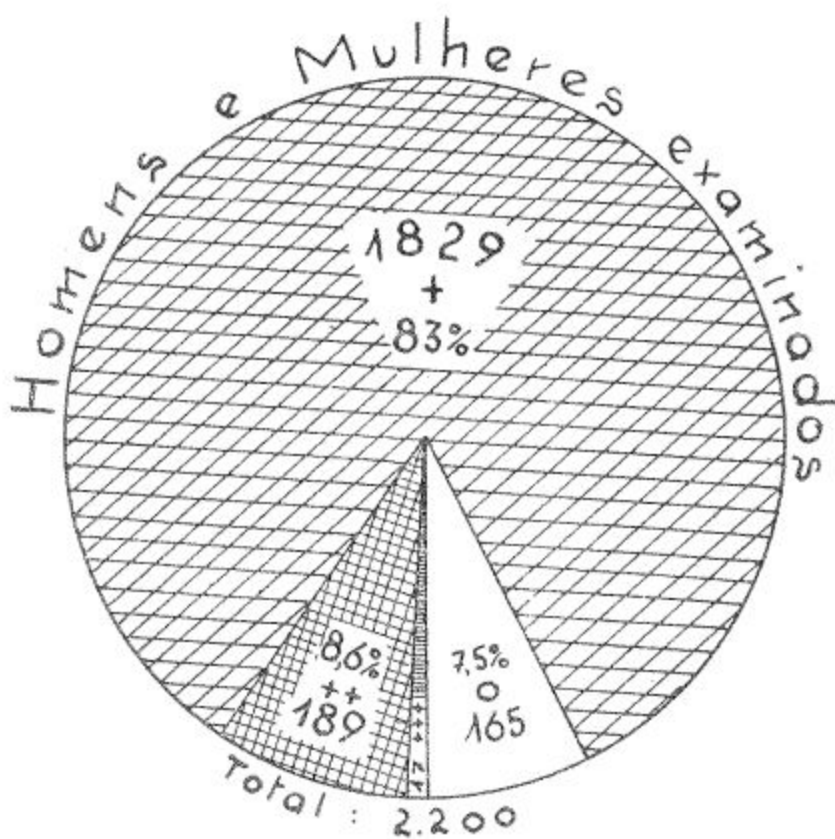
No total de homens examinados constatamos 43 analérgicos em relação ao von Pirquet e Mantoux a 1%; 776 alérgicos ao Pirquet; 87 mesalérgicos à mesma reação e 12 hiperalérgicos. Na reação de Mantoux a 1% encontramos 173 alérgicos e 15 mesalérgicos.



QUADRO XIV

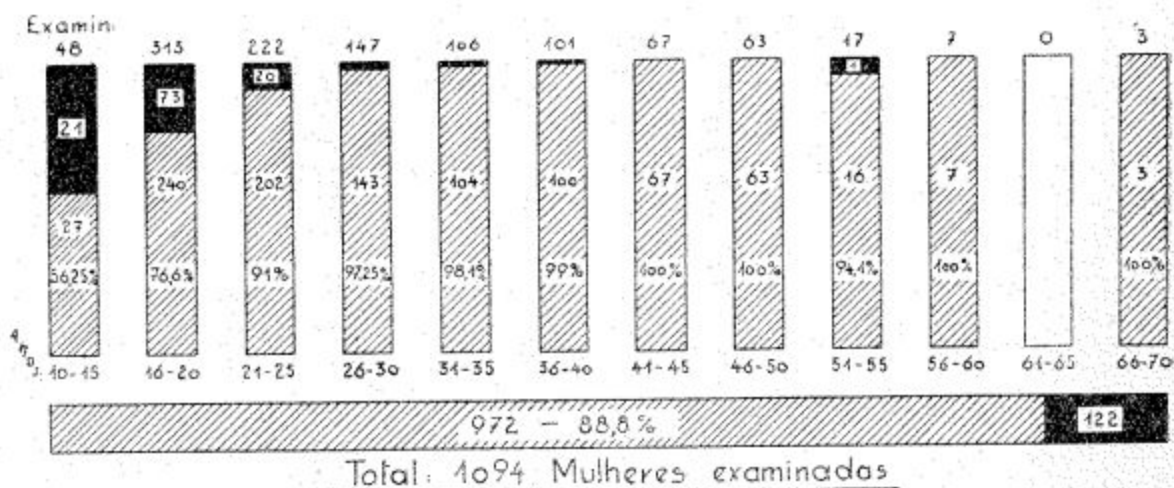
Quanto ao grau de reação,

- 7,5% analérgicos
- 83,0% alérgicos
- 8,6% mesalérgicos
- 0,8% hiperalérgicos



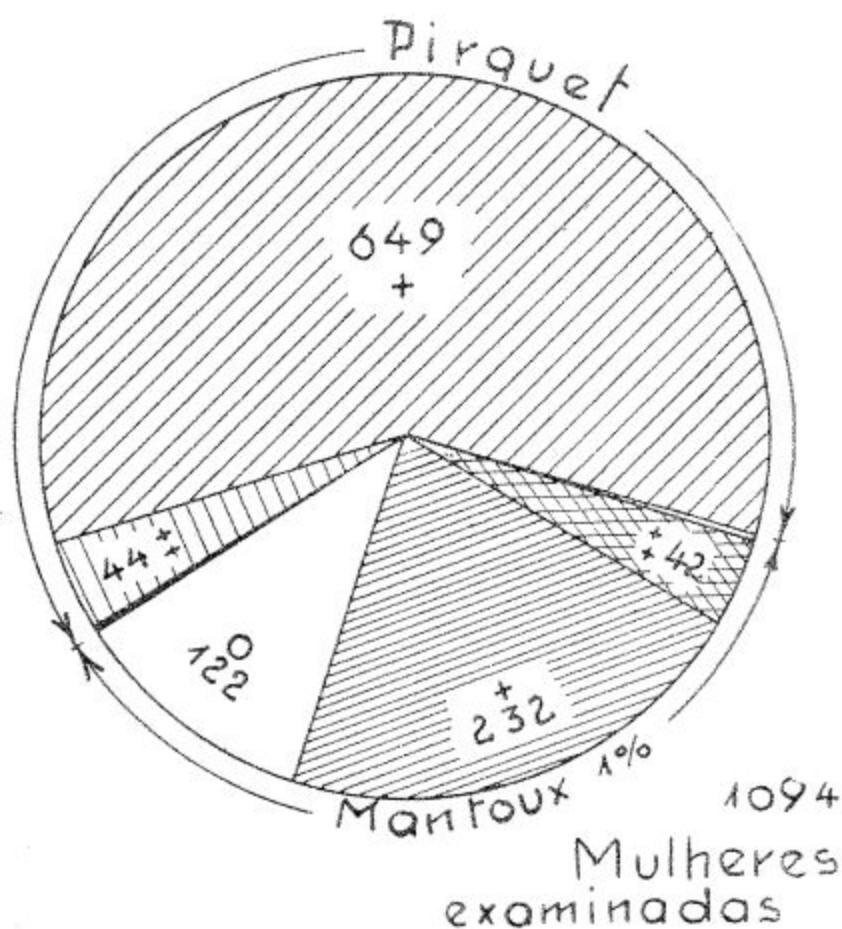
QUADRO XV

1.094 mulheres se submeteram às reações tuberculínicas. 972 — 88,8% tiveram resultado positivo e 122 ou 11,2%, o resultado negativo.



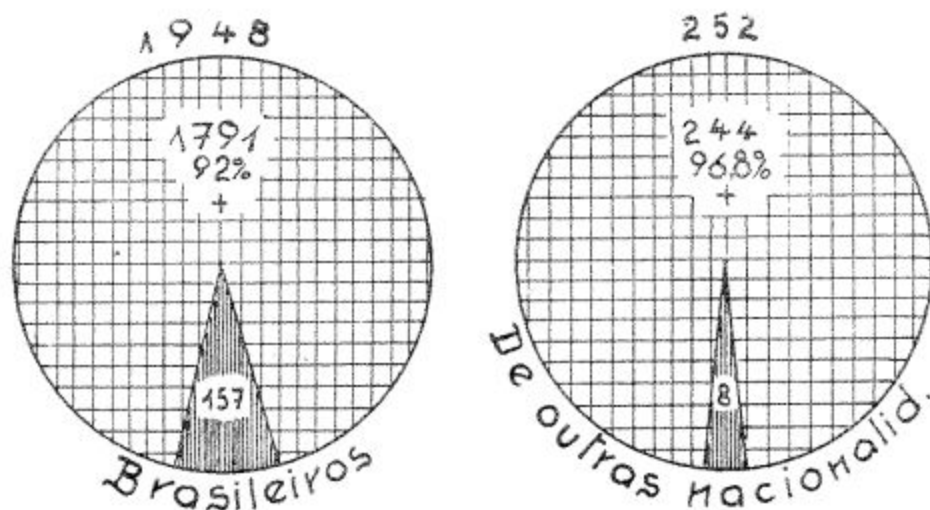
QUADRO XVI

Nas mulheres 122 foram analérgicas ao Pirquet e Mantoux a 1%; 649 alérgicas à cuti-reação; 44 mesalérgicas e 2 hiperalérgicas. Ao Mantoux a 1% 233 foram alérgicas; 48 mesalérgicas e 3 hiperalérgicas.



QUADRO XVII

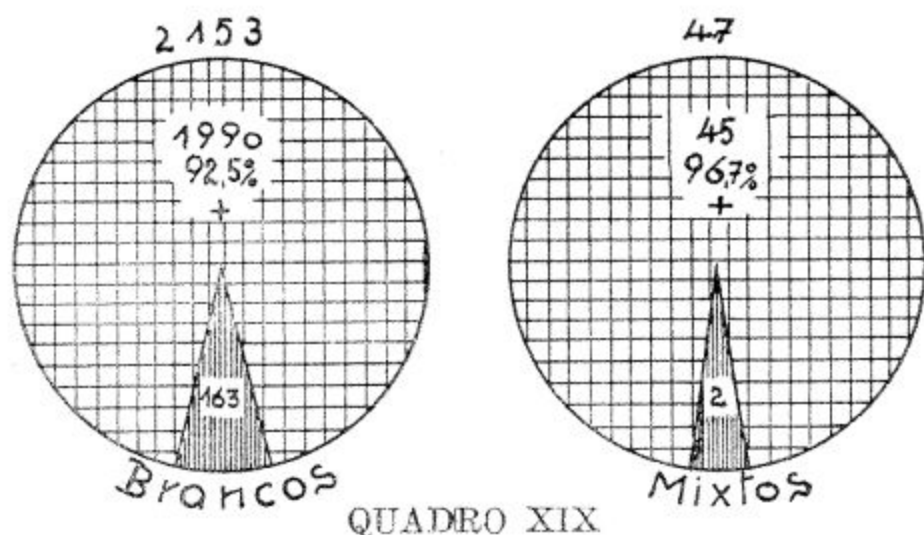
Quanto à nacionalidade, foram submetidos às provas tuberculínicas 1.948 brasileiros, tendo sido nestes o índice tuberculínico de 92%; de outras nacionalidades foram examinados 252 com uma porcentagem de 96,8% de positivos.



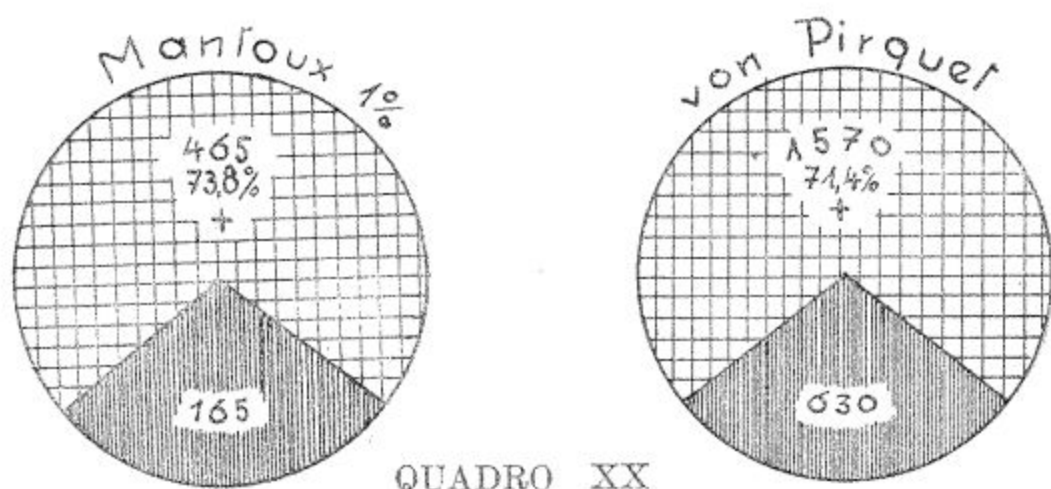
QUADRO XVIII

Nacionalidade	Examin.	+	-
Polonêses	130	125	5
Alemães	75	74	1
Italianos	12	12	0
Espanhães	9	8	1
Ucranianos	5	5	0
Russos	3	2	1
Rumênos	3	3	0
Portuguêses	3	3	0
Libanêses	2	2	0
Americanos	2	2	0
Ungaros	2	2	0
Lituanos	2	2	0
Suiço	1	1	0
Slovaco	1	1	0
Argentino	1	1	0
Norueguês	1	1	0
Total	252	244	8

Sob o ponto de vista da côr, foram submetidos 1.990 representantes da pele branca com 92,5% de reações positivas e 47 mixtos com uma porcentagem positiva de 96,7%.



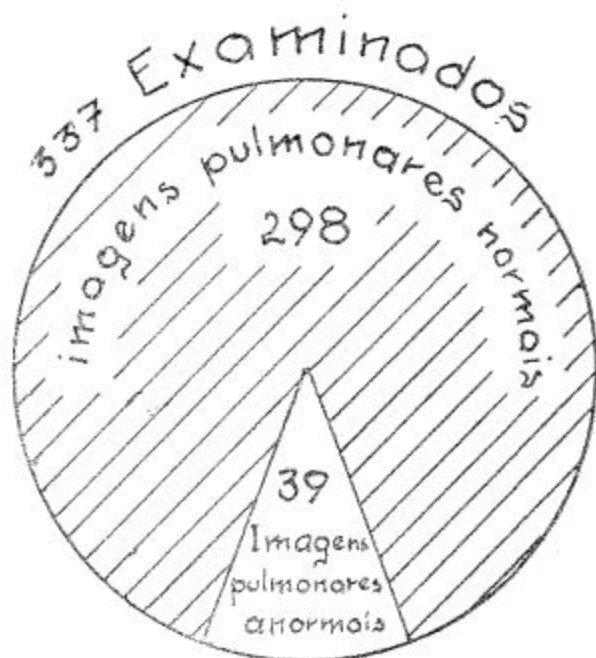
Em relação às reações, constatamos que a cuti-reação de von Pirquet, pela técnica descrita, apresentou uma positividade de 71,4% e a intra-dermo-reação de Mantoux a 1%, praticada nos casos negativos da reação de von Pirquet, demonstrou uma positividade de 73,8%.



Tuberculino-reações e abreugrafia

Graças à gentileza do Snr. Dr. Diretor do Departamento Estadual de Saúde, nos foi possível fazer um estudo comparativo entre os resultados colhidos pelas provas tuberculínicas e os do recenseamento torácico.

Os indivíduos que reagiam positivamente, principalmente os de intensas reações locais, foram submetidos no Centro de Saúde n.º I pelo Snr. Dr. Edmundo Nascimento, tisiólogo desse Centro, ao exame radiológico pelo método de Abreu. O número de indivíduos examinados se elevou sómente a 337, que, comparado a outras estatísticas, já é bastante elevado. Desses indivíduos, 298 apresentaram imagens pulmonares radiologicamente normais, 36 tinham sinais de processos estabilizados e em 4 a radiografia demonstrou processos evolutivos.



QUADRO XXI

As interpretações das imagens anormais foram as seguintes:
Nódulos cicatriciais em 11 casos.

Reforço do desenho pulmonar em 10 casos.

Fibróse em 6 casos.

Processo fibro-caseoso nos ápices pulmonares — 1

Cavêrna com disseminação discreta — 1.

Cavêrna D. — 1.

Infiltração dos ápices, predominando fibróse — 1.

Infiltração do ápice; aspecto regressivo — 1.

Opacidade para-mediastinal — 1.

Condensação para-hilar — 1.

Aumento dum hilo pulmonar — 1.

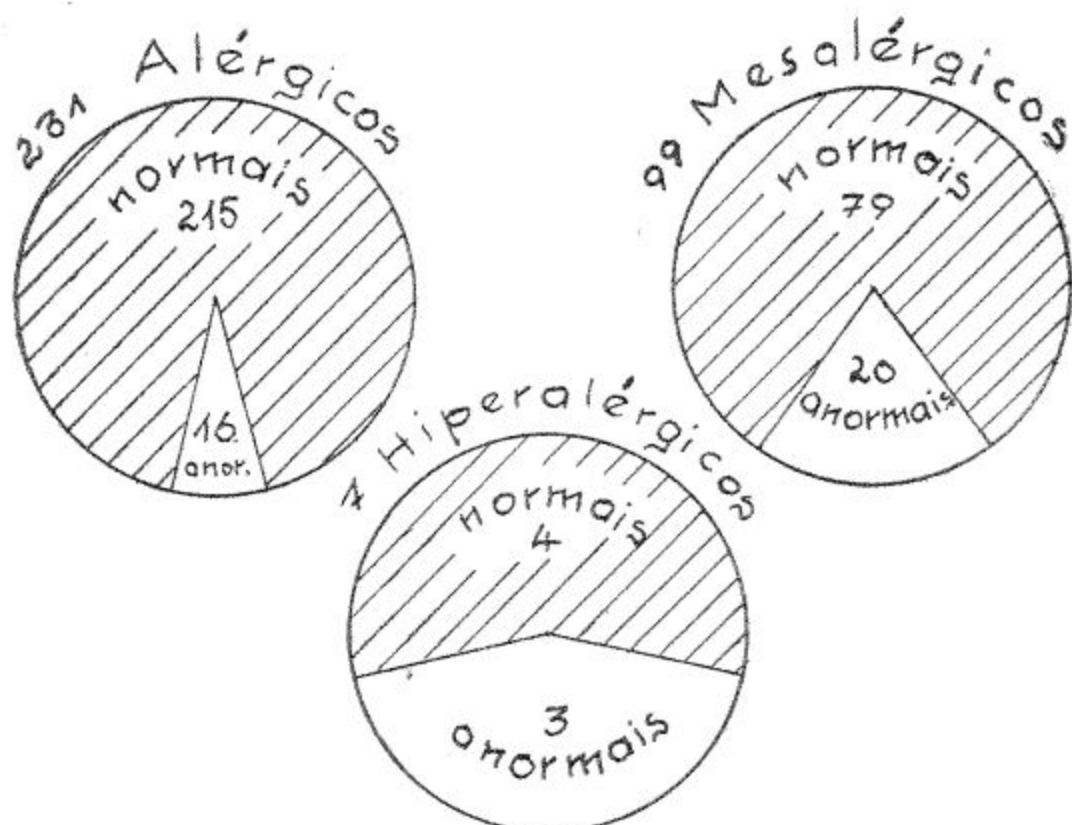
Gânglio hilar calcificado — 1.

Peri-bronquite — 1.

Véu discreto num ápice pulmonar — 1.

Contorno diafragmático irregular (pleurite) — 1.

E' interessante frizar ainda que em 22 casos examinados foram constatados sinais de aortite.



QUADRO XXII

Em relação à intensidade da reação tuberculínica, foram radiografados:

7 hiperalérgicos, sendo 4 radiologicamente normais, 2 com processos estabilizados e 1 com processo evolutivo.

99 mesalérgicos: 79 normais; 18 com processo estabilizados e 2 com processos evolutivos.

231 alérgicos: 216 normais, 15 com processos estabilizados e 1 com processo evolutivo.

CONCLUSÕES

A — Técnica das reações tuberculínicas.

- I — Para a cuti-reação de von Pirquet, aconselhamos 3 traços de 3 mm, afastados 3 centímetros um do outro, interessando de leve a derme, sendo um testemunho.
- II — Para a intra-dermo-reação de Mantoux adotamos a técnica aconselhada pelo Prof. Arlindo de Assis.
- III — A leitura das reações de von Pirquet e Mantoux deverá ser efetuada às 48 horas e nos casos negativos aos 7 dias.
- IV — Não adotamos a classificação de reações duvidosas. Dividimos as reações em

0 negativas — analérgicas

+ fracamente positivas-alérgicas

+ + francamente positivas-mesalérgicas

+ + + fortemente positivas-hiperalérgicas.

- V — Substituímos o termo **anergia** por **analergia** e **hiperergia** por **hiperalergia** por serem etimologicamente mais corretos e mais adaptados ao fim a que se destinam.

B — Sensibilidade tuberculínica.

- I — A pesquisa da sensibilidade tuberculínica em 2.200 operários de Pôrto Alegre, feita de acôrdo com as normas dadas pela "ULAST" demonstrou que 92,5% reagiram positivamente.
- II — Nos indivíduos de 10 a 15 anos ela é de 69,2% aumentando até aos 35 anos; acima desta idade ela oscila nas proximidades de 100%.
- III — A sensibilidade tuberculínica nas mulheres é, em nosso meio, menor do que nos homens.

- IV — Nos brasileiros a tuberculose-infecção é menor do que nos estrangeiros aqui residentes; a relação é de 92% para 96,8%.
- V — Em relação à cor, a sensibilidade à tuberculina é menor nos brancos (92,5%) e mais elevada nos mixtos (96,7%).
- VI — Quanto à intensidade: 83% foram alérgicos, 8,6% mesalérgicos, 0,8% hiperalérgicos e 7,5% analérgicos.

C — Relação entre sensibilidade tuberculínica e abreugrafia

- I — Pela röntgenografia, técnica de Manoel de Abreu, observamos que 11,5% das imagens pulmonares apresentavam anomalias.
- II — Destas imagens anormais, 10,4% revelaram processos estabilizados e 1,1%, processos evolutivos.
- III — Nos alérgicos, 93,1% das imagens foram normais; nos mesalérgicos, 79,8% e nos hiperalérgicos, 57,1%.
- IV — Em 16 pessoas alérgicas com processos tuberculosos, 1 (6,2%) apresentou processo evolutivo; em 20 mesalérgicas 2 (10%) são portadoras de lesões com caracteres evolutivos, e em 3 de hiperalérgicas 1 (33,3%) tinha sinais de processo tuberculoso evolutivo.
- V — Conclue-se daí que há uma relação entre a intensidade da reação tuberculínica e o processo tuberculoso.

RESUMO

Apresenta o autor um estudo sobre "Alergia e reações tuberculínicas", investigando a sensibilidade tuberculínica pelos métodos aconselhados pela "União Latino-Americana das Sociedades de Fisiologia", no meio operário de Porto Alegre, comparando o resultado obtido com o do recenseamento torácico efetuado em indivíduos alérgicos.

O autor divide a tese em duas partes: uma geral, outra experimental.

Na parte geral descreve a alergia tuberculínica e as diferentes provas para a sua investigação; cita as teorias relativas aos fenômenos reacionais gerais, focais e locais, o valor das reações positivas e as causas analergisantes. Discorda dos termos *anergia* e *hiperergia* por não corresponderem etimologicamente ao fim a que se destinam, propondo os termos *analergia* e *hiperalergia*. Discorda ainda do grupo "duvidoso" das sinaléticas mais usadas em nosso meio para classificar as reações tuberculínicas.

Na parte experimental apresenta uma estatística de 2.200 pessoas aparentemente sãs, com mais de 10 anos de idade, submetidas às provas tuberculínicas de von Pirquet e Mantoux a 1% das quais 92,5% reagiram positivamente. Estuda as variações da sensibilidade na idade, sexo, raça, cor e método empregado. Compara os resultados obtidos com os röntnográficos feitos em 337 indivíduos alérgicos, constatando que, nos indivíduos que reagem fortemente à tuberculina, a porcentagem de imagens pulmonares anormais era maior.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser legt eine Arbeit über die "Allergie- und Tuberculinproben" vor. Die Untersuchungen wurden verglichen mit denen, die aus Röntgenuntersuchungen gewonnen wurden an allergischen Personen.

Die Arbeit zerfällt in einen allgemeinen und einen experimentellen Teil.

Im allgemeinen Teil wird die Tuberkuloseallergie beschrieben nebst den verschiedenen Wegen zu ihrer Untersuchung. Es werden angeführt die Theorien, die sich auf die Reaktionserscheinungen beziehen, seien sie allgemeiner oder lokaler Art oder auf die Herde bezüglich, ferner der Wert der positiven Reaktionen und die analergisierenden Ursachen. Der Verfasser stimmt nicht mit den Bezeichnungen *Anergie* und *Hyperergie* überein, weil sie schon etymologisch nicht den erstrebten Sinn umfassen, und schlägt dafür die Ausdrücke *Analergie* und *Hyperalergie* vor. Ausserdem lehnt er die Gruppe "zweifelhaft" der hier meist gebräuchlichen Einteilungen zur Ordnung der Tuberkulosereaktionen ab.

Im experimentellen Teil legt der Verfasser eine Statistik vor, die 2.200 augenscheinlich gesunde Personen umfasst. Sie sind über 10 Jahre alt und wurden den Tuberkulinproben von Pirquets und Mantoux zu 1% unterworfen. 92,5% reagierten positiv. Er untersucht die Schwankungen des Index je nach Alter, Geschlecht, Rasse, Hautfarbe und der angewandten Methode. Er vergleicht die erlangten Resultate mit denen, aus Röntgenuntersuchungen an 337 allergischen Untersuchten. Schliesslich stellt er fest, dass unter den Personen die stark auf Tuberkulin reagieren die Prozentzahl der anormalen Lungenbilder grösser war.

SUMMARY

The author presents an investigation on the "Allergy and tuberculin tests", investigating the tuberculin sensibility by the methods recommended by the "União Latino-Americana das Sociedades de Tisiologia", among workers of Pôrto Alegre, comparing the results obtained with such gained by radiographic examinations on allergic individuals.

The author divides the thesis in two parts: a general and an experimental one.

In the general part he describes the tuberculin allergy and the different tests for its investigation; he quotes the theories of general, focal and local reaction, the value of the positive reactions and the anallergic causes. He disagrees with the terms "anergy and hiperergy" because of their not corresponding etymologically to the object and proposes "anallergy and hiperallergy". Besides this he objects to the group "dubious" in the classification most used among us in classifying the tuberculin reactions.

In the experimental part he presents statistics of 2.200 persons apparently healthy, more than 10 years old, submitted to tuberculin tests according to von Pirquet and Mantoux 1%, 92,5% of whom reacted positively. He examines the varieties on as to age, sex, race, colour and the applied method. He compares the results thus obtained with those of radiographic examinations made on 337 allergic individuals, ascertaining that among the individuals with a strong reaction on Tuberculin the percentage of abnormal lung pictures was larger.

RESUMÉ

L'auteur présente un travail sur "Allergie et réactions tuberculiques", recherchant la sensibilité tuberculique par les méthodes recommandées par "União Latino-Americana das Sociedades de Tisiologia", entre des ouvriers de Pôrto Alegre, confrontant les résultats obtenus avec ceux des examens radiologiques exécutés en individus allergiques.

L'auteur divise la thèse en deux parties: une partie générale et une expérimentale.

Dans la partie générale il décrit l'allergie tuberculeuse et les différentes preuves pour son investigation; il cite les théories relatives aux phénomènes réactionnels, généraux focaux et locaux, la valeur des réactions positives et les causes allergisantes. Il ne s'accorde pas aux termes "anergie et hiperergie" parce que du point de vue étymologique ils ne correspondent à leurs objets, et propose les termes "anallergie et hiperallergie". Il est aussi en discordance avec le groupe "douteux" des classifications usuelles.

Dans la partie expérimentale il présente une statistique de 2.200 personnes apparemment saines, de plus de 10 ans, soumises aux examens tuberculeux de von Pirquet et Mantoux 1%, 92,5% desquelles réagirent positivement. Il étudie les variations de l'index suivant l'âge, le sexe, la race, la couleur et la méthode employée. Il compare les résultats obtenus avec ceux de l'examen radiologique fait en 337 individus allergiques constatant que entre les individus avec réaction contre Tuberculin le pourcentage d'images anormales pulmonaires était plus grand.

BIBLIOGRAFIA

- Abreu, Manoel — Exame sistemático pela Röntgen-fotografia. 1.º Congresso Nacional de Tuberculose. 1939 Vol. 1.º, pág. 59.
- Adorni, Oreste E. — Tuberculina y tuberculinodiagnóstico. Buenos Aires, 1922 (I folleto).
- Aguilar, Oscar P. — La tuberculina con diagnóstico, pronóstico e tratamiento de la tuberculosis pulmonar (Tesis de doctorado en medicina) Buenos Aires, 1908.
- Appel, J.; Douglas, B; Joez, T e Williw, H. — Relation between tuberculin allergy and clinical course. Rev. am. of tuberc. setembro 1937 pág. 303.
- Aráoz Alfaro, Gregoria — El valor de las reacciones tuberculinicas en la medicina infantil. "Acción médica" 1932. III, 391.
La alergia tuberculínica y sus aplicaciones clínicas. "El Día Médico", 1939 XI, 853.
- Assis, Arlindo de — Bases gerais do diagnóstico da infecção tuberculosa do homem pela tuberculina. 1.º Congresso Nacional de tuberculose. 1939. Vol. I, pag. 167.
- Auerbach, O — The Progressive primary complex. — The am. rev. of tuberc. março 1938, pág. 346.
- Avelaneda, Simón (h.) — Nuevas aplicaciones diagnósticas de la tuberculina. (Tesis de doctorado) Buenos Aires, 1908. (I volume.)
- Baize, P. — La cuti-reaction tuberculínique. Gasette des Hospitiaux, novembro 1937.
- Behrend, Hans — Undesirable tuberculous reaction. Acta paediatrica: 23. 1938, 129—140.
- Bergman, Adolfo e Marcos H. Rikles — Acción de las mezclas de distintas heteroproteínas con la tuberculina en la intradermo-reacción de Mantoux. "Jornadas sobre alergia", realizadas no Hospital Israelita de Buenos Aires. I vol.)
- Bezangon, F; Braun, P; Frey-Reagu, Mme. e Mlle. Raymond. La signification des cuti-reactions nulles à la tuberculine et des virages tardifs de la reaction. Rev. de la Tuberc. Julho 1938, pag. 814.
- Bianchi, R. u. L. — Oelrichs: Allergie und Tuberkulose bei Tuberkulose. Beitr. z. Klin. Tbk.: 90. 1937, 491—505.
- Birkhaug, Konrad — Allergy and immunity (iathergy) in experimental tuberculosis. Acta tuberculosa scandinavica 11. 1937, 25-33 199-256: 13. 1939, 163-192 e 221-250.
- Blechmann, G. e François, R. Ch. — Vaccination bucale par le B. C. G. à doses refractées et recherche de la fréquence de l'apparition de l'allergie tuberculínique à la suite de ce modes d'administration — 1937.
- Bonilla, J. L. — La primo-infección tuberculosa del adulto.
Resultados a investigação radiográfica pulmonar e tuberculínica em operarios duma fabrica turbana. — 1939.
Alergia e primo-infecção em crianças conviventes com tuberculosos bacilíferos. — 1938.
- Borba, J. M. — Alergias cutâneas; suas relações com as infecções gerais — La Prensa Médica Argentina. n.º 65, 1939.

- Bordet, J. — *Traité de l'immunité* — 1920.
- Bubeczky, Béla — *Beitrag zum Wirkungsmechanismus des Tuberkulins bei gesunden allergischen Personen*. *Beitr. z. Klin. d. Tbk.* 92. 1939, 703-714.
- Burnet, E. — *Prophylaxie de la Tuberculose* — 1933.
- Caeiro, Agustin — *Alergia tuberculosa* — 1933.
Investigación de la alergia por las reacciones tuberculinicas — 1939.
- Caeiro, A. e Villar F. — *Reacciones biológicas en el diagnóstico y pronóstico de la tuberculosis*. 1934
- Calmette, A. — *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*. 1936.
- Carlinfanti, E. — *L'influence de L'histamine et de l'adrenaline sur l'intra-dermo reaction à la tuberculine chez l'homme* — *C. R. Soc. de Biol.* Outubro de 1936.
Allergie tuberculeuse et anaphylaxie *Rev. de la Tub.* Fevereiro, 1937.
- Carvalho, Alvimar — *Contribuição ao estudo do recenseamento tuberculínico na infância do Rio de Janeiro* — 1.º Congr. Nac. de Tub. pag. 193.
- Castex, Mariano R. — *Oftalmo-reacción a la tuberculina (Procedimiento de Calmette)*. (Tese de doutorado em medicina). Buenos Aires, 1908. (I vol.).
- Castilhos, Walter — *Apontamentos das aulas de patologia geral de 1937*.
- Cervini, P. R. y C. Urquijo — *Los primeros frutos de la pesquisa sistemática de la alergia tuberculosa en el Dispensario. "Anales de la Sociedad de Puericultura em Buenos Aires"*. 1936. II, 140.
- Centrángolo, Antonio A. — *Reacción entre da anatomia patológica de la tuberculosis y los conceptos de infección y alergia según Hübschmann*. "Revista del Centro Estudiantes de Medicina" (Córdoba). 1932. I, 42.
- Charosky, León — *Algunas consideraciones sobre cuti y intradermo reacción a da tuberculina en la infancia*. "La Prensa Médica Argentina", 1936, XX, II, 1531.
- Chaussinand, R. — *Alergie et prémunition dans la vaccination par la B. C. G.* — *Revue de la Tuberc.* 1939 —40, pág. 916.
- Costa, Decio Martins — *Tuberculose na primeira infância — Estado alérgico — Localizações pulmonares primitivas* — *Soc. Riogr. de Med.* Agosto. 1932 pag. 215.
- Couland, E. — *Le valeur des reactions tuberculíques negatives*. *Rev. de la Tub.* Dezembro 938, pag. 1185.
Étude expérimentale des rapports entre l'allergie et l'immunité. *Rev. de la Tub.* XII-38, pag. 1190.
- Dominguez, J. Z. e Lopes, E. — *Beitrag zum Studium der allergie bei Tuberculose* — *Zeitschrift für Tuberk.* Maio 1936, pag. 23.
- Elizalde, Pedro de — *Sobre técnica de las reacciones intradermicas a la tuberculina. A propósito de la comunicación de los doctores Cibils Aguirre y Winocour. "Algunas consideraciones sobre eritema nudoso"*. — "Archivos Latino-Americanos de Pediatría". 1929. XXIII, 744.
- Faccarezza, Rodolfo A. y Miguel F. Pastor — *Estudio comparativo del valor diagnóstico de la tuberculina*. — "Primer Congreso Pan-Americano de la Tuberculosis". Córdoba, 1927. I, 220.
- Feer, E. — *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. 1937.
- Ferradás, Jorge B. — *Las reacciones tuberculínicas del niño diabético*. — "Publicaciones del Instituto Municipal de la Nutrición. Trabajos y publicaciones". 1935. I, 546.

- Ferreira, C. — As atividades da Liga Paulista contra Tuberculose. — Rev. Bras. de Tuberc. n.º 63. 1939.
- Finzi, Guido, — Exotuberculine allergique et exotuberculine dans le diagnostic et exotuber dans la thérapie spécifique de la tuberculose. Rev. de la Tub. X-38. pg. 887.
- Floey, G. e Carril, M. J. — Patch tuberculinoreacion.
- Galíndez, Benjamin — Estudio experimental de las reacciones globulares provocadas por la tuberculina. — "Primer Congreso Pan-Americano de Tuberculosis". 1927. — Córdoba. 1927. I, 408.
- Garrahan, Juan P. — Valor diagnóstico del resultado reiteradamente negativo de las pruebas tuberculínicas. — "La Semana Médica", 1923. I, 442.
- Gomensoro, Javier — El organismo de Salud Pública. Consideraciones sobre alergia. Carta de 18-5-1940.
- Gomes, Fernando — Teoria de Ranke, suas objeções. Conferencia realizada em 25-11-940.
- Groer, Franz v. — Die Allergometrie der Tuberkulose. Schweiz. med. Wochenschr. Dezembro 36. pg. 1281.
- Gyüre, D. — Die klinische Bestimmung des Allergie-Begriffes. In: Mschr. f. Kinderheilkunde: 79. 1939, 13-26.
- Hamburger, Franz — Tuberculoseimmunität. Med. Klinik. Julho 1936 pag. 955.
- Hansen, Otto Galtung — The value of the addition of adrenalin to tuberculin used in the von Pirquet test. — Acta Tubz. Scandinava. 1937 pag. 130.
- Heimbeck, J. — Die Pirquetsche Tuberkulinreaktion, ihre Zuverlässigkeit. Acta tub. Scand. 1935 pag. 381.
- Hofmann, Herbert e Ernst Anugust Schneider — La alergia en la infección tuberculosa. — "El Dia Médico". 1931. IV, 64 y 75.
- Holm, J. e Helweg-Larsen — E' a reação de Mantoux no adulto a manifestação duma imunidade contra a tuberculose? — Acta tub. Scand. Rev. Bras. de tub. Fevereiro 1939. pag. 314.
- Huard, M. J. Utilisation de la cuti-réation à la tuberculine et des réactions similaire dans la lutte anti-tuberculeuse. Tese 1938. Rev. de la Tub. Fevereiro 29. pag. 261.
- Huber, Julien, Lierre, J. A e Welti, J. J. — Sensibilisation cutannée à la tuberculine par l'histamine. Rev. de la Tub. Abril 38 pag. 496.
- Ickert, Franz — Allergie und Tuberkulose. Leipzig: Thieme 1940.
- Iribarne, Julio — Tuberculina. Su aplicación diagnóstica. (Tesis de doctorado en Medicina). Buenos Aires, 1908. (I vol.).
- Invaldi, Angel — Valor de la pruebas tuberculínicas. "Revista de la Sociedad de Pediatría de Rosario". 1938. III, 179.
- Jauregun, F. e L. Sivori — La tuberculina como método profilático. Concepto biológico que sugere. "La Semana Médica". 1921. II, 18.
- Lange, Bruno — Vorkommen und Verlauf der Tuberkulösen primärfektion des Erwachsenen. Zeitschrift für Tuberk. Agosto 37. pag. 145.
- Larguia, A. — Conceitos atuais sobre alergia na infância. "El Dia Médico" n.º 21. 1939.
- Levesque, J. — Estudo clínico da tuberculose infantil. 1934.

- Levy, P. P. e Chassagne, P. — Sur les cuti-reactions à l'histamine et la tuberculine associée. *Rev. de la Tub.* Abril — 38. pag. 496.
- Liebermeister, G. — Spezifische und unspezifische Tuberkulinwirkung. *Deutsch. med. Wochenschrift.* Fev. 37. pag. 345.
- Lima, Carlos — Alergia. — *Vida Médica* 1940.
- Ljung, O. — Ist positive Tuberkulinreaktion ein Zeichen von Tuberkuloseimmunität? mit besonderer Berücksichtigung der Untersuchung an Krankenpflegepersonal. *Zschr. f. Tbk.* 83. 1939, 1-12.
- Lobjois, A. — L'index et le virage de la cuti-réaction tuberculique dans un service de médecine sociale infantile. Tese 1937.
- Macklin, M. E. — Tuberculosis in Hospital Workers. *Tubercle.* Fev. 1938.
- Mac Dowell, A. e colaboradores — Incidência da infecção tuberculosa nos universitários do Rio de Janeiro. *Rev. Bras. de Tub.* Nov.-Dez. 1938, pag. 31.
- Martin, Luiz Sarmanho — Resultados de dois inquéritos tuberculínicos-röntnográfico. — *Rev. Br. de Tub.* Nov.-Dez. 1939, pag. 59.
- Maschmann, Ernst — Ueber Tuberkulin. *Deutsche med. Wochenschrift.* Maio 1937, pag. 778.
- Mazza, Salvador — Valôr de la prueba tuberculínica en el conscripto. — *La Prensa Médica Argentina*, 1919. VI, 333.
- Medeiros, Helio L. — Contribuição ao estudo do tuberculino-diagnóstico na primeira infância. Tese — 1932.
- Ministério de Salud Pública del Uruguay — Serviço de Assistência y Preservación anti-tuberculosa, 1940.
- Ley organica de salud pública — 1936.
- Morrié, Héctor y Arturo F. Poire — El empleo de los haptenes tuberculínicos en el tratamiento de la tuberculosis — "Revista de la Asociación Médica Argentina". 1935. XLIX, 1277.
- Nagel, A. — Questão da imunidade e alergia na tuberculose. *Rev. Bras. de Tub.* Maio-Junho 1938 — pag. 607.
- Nascimento, E.; Faria, G e Lupi, B. — Aparelhamento anti-tuberculoso no Rio Grande do Sul. 1.º Congr. Nac. Tub. 1939. Vol. I, pg. 601.
- Conceito atual de alergia — Aula no D. E. S. em Setembro de 1940.
- Natale, Amadeo — Reacción ocular focal. Su diferencia con la reacción clínica. Conducta terapéutica en la tuberculino-terapia. — "Revista de la Asociación Médica Argentina", 1933. XLVII, 3075.
- Neves, J. dos Santos — Controle da tuberculose nas escolas. *Rev. Bras. de Tub.* n.º 63 — 1939.
- Ontaneda, L. E. e Galli, E. A. — Demografía de la tuberculosis en la República Argentina. 1934.
- Ontaneda, L. E.; Gonzalez, M. e Pasqualini, R. — Estudio comparativo de las reacciones de Pirquet y Mantoux. 1935.
- Ontaneda, L. E. e Gonzalez, M. — Alergia tuberculínica y raza. 1935.
- Ontaneda, L. E.; Gonzalez, M. e Rottjer, E. A. — Alergia tuberculínica y medios de vida. 1935.
- Correlación entre las pruebas tuberculínicas y el examen radiológico. 1935.
- Ontaneda, L. E.; Mazzei, E. S.; Oviedo, E. A. e Gonzales, M. — Primoinfección tuberculosa inaparente del adulto.
- Ontaneda, L. E.; Pasqualini, R. e Rottjer, E. — La pleuritis como manifestación de la tuberculosis primaria en el periodo préalergico. 1935.
- Las formas clínicas de la tuberculosis en el soldado argentino.
- Opitz, H. — Anergische Tuberkulosen. *Kinderärztl. Praxis.* 11. 1940, 1-5.

- Orrego Puelma, H; Corbalan Trumbuel, C. e Bravo, A. L. — Pruebas tuberculínicas y primo-infección del adulto. *Rev. med. de Chile*. Nov. 1936, pag. 707.
- Paretzky, M. — The diagnostic application of high doses of tuberculin. — *The amer. Rev. of Tub.* Setembro 37, pag. 313.
- Peco, Gabriel — Prueba diagnóstica de la inyección subcutánea de tuberculina. "Revista de la Asociación Médica Argentina". 1925. XXXVI, 507.
- Peclat, A. — Dépistage de la tuberculose par les examens radioscopiques et tuberculínicos systematiques au milieu scolaire. Tese 1938.
- Pereira F.º e Oscar Pereira — A Fundação Belém e a luta anti-tuberculosa no Rio Grande do Sul. — 1.º Congr. Bras. de Tub. 1939.
- Pintos, Carlos M. — Sobre la alergia tuberculínica en el sarampio. — "La Semana Médica". 1933 I, 487.
- Pou, Juan — Tuberculino terapia y tuberculino-diagnóstico por via oral (mucosa.) — — "La Prensa Médica, Argentina". 1935. XXII, II, 2275.
- Reiss, Gerhard — Ergebnisse von Tuberkulosenprüfungen. *Zschr. f. Tbk.* 82. 1939, 299-304.
- Rist, Noel — L'allergie conferée par les bacilles tuberculeux morts enrobés dans les parafines. Tese 1938.
- Rocha, Mauricio — A teoria histamínica dos fenômenos alérgicos. — *Rev. Terap.* Junho 1940, pag. 3.
- Rowe, A. H. — *Clinical Allergy* — 1937.
- Rueda, Pedro — La dermoreacción en la tuberculina en la primera infancia según 6259 reacciones. — "Santa Fé Médico". 1927 — II, 259.
- Sayago, Gumersindo e Andrés P. H. Degoy — Sobre la aparición de la alergia a la tuberculina en niños vacunados con B. C. G. por via intradérmica. — "Sexto Congr. Nac. de Med.", Córdoba, 1938. Rosario, 1939. III, 929.
- Sayago, Gumersindo y Isaías Naput — Pruebas tuberculínicas practicadas con derivado proteico purificado (P. P. D.) y tuberculina vieja de Koch (T. V. K.). — "Sexto Congr. Nac. de Med.", Córdoba, 1938. Rosario, 1939. III, 938. "La Prensa Méd. Arg.", 1939. XXVI, I, 881.
- Schwarz, Ph. — Der Einfluss der Allergie auf die Tuberculose. — *Schweiz. med. Ztschr.* Setembro 1936, pag. 884.
- Selter, H. — Ist die Tuberkulinempfindlichkeit (Tuberculose allergie) für den Tuberkulosekranken nützlich. *Deutsch. med. Wochschr.* — Junho 1936, pag. 917.
- Silveira, J. e Costa, E. — Contribuição ao estudo tuberculínico. 1.º Congr. Nac. de Tub. 1939 Vol. I, pag. 201.
- Somogyi Senior, Estevam — Alergia, Anafilaxia e Tuberculose. *Rev. Bras. de Tub.* Janeiro-Fev. 1940, pag. 141.
- A importancia da reação vegetativa. — *Rev. Bras. de Tub.* Outubro 1938, pag. 869.
- Souza, R. de Paulo — Metodização das provas tuberculínicas em Centros de Saúde. pag. 204. — 1939.
- Spiller Paul — Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Erforschung der allergischen hyperergischen Entzündung. *Münster, med. Diss.* 1937. 44. S.
- Syla, A. e Rothe, C. — Ueber die praktische Bedeutung der Tuberkulinhautempfindlichkeit — *Med. Klinik.* Maio 37 pag. 665.
- Teichholz, M. e W. Castro — Recenseamento torácico em coletividade industrial. 1.º Congr. Nac. de Tub. 1939. Vol. 1 pag. 161.

- Tiscornia, Juan — La búsqueda de la alergia tuberculosa en el Dispensario de Lactantes. — "Archivos Argentinos de Pediatría." 1937. VIII, 748.
- Troisier, J., Boritié, M. e Nico, P. — Une statistique de reactions à la tuberculine chez les infirmieres de Paris. Bul. Acad. de Med. 6-4-1937.
Dépistage de la tuberculose chez les infirmieres — La morbité tuberculeuse post-anergique. Rev. de la Tub. 1939 — 40, pag. 888.
- Valtis, J. — Le virus tuberculeus. 1932.
- Vitón Juan José — Tuberculosis, tuberculino-diagnóstico y tuberculino-terapia. Notas prácticas. Buenos Ayres, 1923. (I. Vol.).
Tuberculina y diagnóstico. — "rev. del Circ. Med. Argent. y Centr. Estud. de Med." 1922. XXII, 786.
Sobre la prueba diagnóstico-terapéutica de la tuberculina. — La Semana Med. 1919. II, 29.
- Videla, C. A.; A. Pedace e José G. Peruchena — Intradermoreacción tuberculínica. Su interpretación histo-fisio-patogenica. — "Revista de Patología Infecciosa". 1935. I, 46.
- Vieira, Raul — Breves considerações sobre tuberculoterapia. "La Sem. Med." 1937, I. 141.
- Waismann, M.; Cervini, P. e Tiscornia, J. — Evolución de algunos tuberculosos pesquizadores en el Dispensario no vacunados con B. C. G. — 1939.
Estado atual de la lucha anti-tuberculosa en el Dispensario de lactantes n.º 4. 1939.
- Waloj, Z. F. La tuberculosis en la edad escolar. 939.
- Watson, W. G. — The prognostic significance of the von Pirquet reaction in adults. Tuberc. Março 1937, pag. 219.
- Weiff-Hall (B) e Sayé (L) — L'apparition de l'allergie tuberculínique après la vaccination au B. C. G. par voie parénterale. Rev. de la Tub. X-1938, pag. 1091.
- Wells, C. W. e Smith, W. H. — The intensity of the tuberculin reaction and frequency of demonstrable tuberculous lesion. The Amer. rev. of. Tub.", Setembro 1936, pg. 425.

Aceita pelo C. T. A. na sessão de 3-12-1940

Dr. Felisberto Soares Rath
Secretário.