

Semelhança entre os mecanismos de formação da anemia por soro anti-plaqueta e por benzoato de estradiol (*)

por

W. O Cruz, E. M. da Silva e R. Pimenta de Mello

(Com 6 figuras no texto)

E' conhecido que quando se administra a cães fortes doses de benzoato de estradiol dissolvido em óleos vegetais ou implantado no peritônio, músculo ou tecido sub-cutâneo, sobrevem, após um período de latência, trombocitopenia, anemia rapidamente mortal de mecanismo ainda não suficientemente esclarecido, sabendo-se com segurança que na formação do quadro anêmico são de importância o extravasamento considerável de sangue pelo tractus intestinal e ação impediante dos processos regenerativos hemáticos exercida pela referida substância (1, 2 e 3). Na autópsia observam-se, especialmente, hemorragias intestinais e, de incidência inconstante, lesões purpúricas na pele, pulmão, epicárdio, endocárdio (músculos papilares) e outros órgãos e medula óssea pióide (2 e 3).

Também é sabido que quando se aplica soro anti-plaqueta a cães, observa-se um quadro patológico em linhas gerais semelhante ao constatado na anemia por benzoato de estradiol : trombocitopenia, anemia, hemorragias no tractus intestinal e lesões purpúricas na pele, pulmões, epicárdio e endocárdio e outros órgãos (4).

Seria, por conseqüência, interessante verificar a relação existente entre trombocitopenia e os dois outros fatos predominantemente característicos de ambos os processos patológicos : anemia e lesões hemorrágicas intestinais.

No presente trabalho são descritas as verificações feitas em pesquisas visando especialmente o comportamento das plaquetas e sua possível relação

(*) Trabalho da Seção de Hematologia auxiliada por benemerência do Dr. Guilherme Guinle.

com o mecanismo de formação das anemias por benzoato de estradiol e por sôro anti-plaqueta.

Métodos: Os métodos hematológicos empregados foram os de rotina na Seção (5). A dosagem de sangue nas fêzes foi praticada pela técnica de Wu (6) baseada na ação peroxidásica da hemoglobina em presença de água oxigenada e benzidina. A taxa de hemoglobina era dosada diariamente ou com intervalo máximo de 48 horas. Nos cães submetidos a benzoato de estradiol utilizou-se nos primeiros dias de prova sangue obtido por corte na orelha; depois de 5 dias de experiência passou-se a determiná-la com material colhido por punção da jugular, em vista de, em geral, já nessa época se verificar considerável aumento de tempo de sangramento. Nos animais submetidos a sôro anti-plaqueta todas as determinações foram feitas com sangue colhido da jugular. Nos animais aos quais se aplicou benzoato de estradiol, o volume de plaquetas foi determinado com intervalo máximo de 48 horas no período de latência e espaçada sua verificação uma vez atingia o nível 0, praticamente nulo ou se verificava manutenção da taxa de hemoglobina do dia anterior. Assim procedia-se para evitar repetidas sangrias que, embora pequenas, poderiam interferir na fisiologia hemática. Nos cães, aos quais se administrou sôro anti-plaqueta, as determinações foram feitas diariamente sendo que em dois dêsses animais foram repetidas com intervalo de algumas horas no período de latência. Todos os animais foram mantidos em dieta pobre em carne desde alguns dias antes do início das experiências e, à maioria deles foi administrado, 10 dias antes do início da prova, vermífugo mixto de quenopódio e tetracloreto de carbono.

Nestas experiências foram empregados dois lotes de 10 cães cada um.

Ao primeiro lote foram aplicadas injeções sub-cutâneas de benzoato de estradiol na dose diária de 0,1 mg (1000 U.B.I.) por quilo de corpo usando-se como veículo óleo de patauá. As injeções eram continuadas até que o nível de hemoglobina atingia entre 4 e 5,5 g por 100 cm³ de sangue quando os animais se apresentavam clinicamente doentes e eram sacrificados, sendo antes feita uma hematologia completa. Dois dos animais deste lote (ns. 251 e 252) no 24.º dia de experiência ainda apresentavam taxa de hemoglobina alta, passando, então, a receberem dose dupla de estrogênio.

Estes animais foram sacrificados no 29.º dia de prova com as taxas de hemoglobina, respectivamente, de 8,35 e 6 g apresentando tendência à regeneração hemática.

Ao outro lote de 10 animais foi injetado soro anti-plaqueta em doses que variaram entre 0,1 a 1 cm³ por quilo de corpo. O soro empregado foi preparado no laboratório segundo técnica de Tocantins (7) e tinha o título purpurigênico determinado em cães de 1:32, ainda segundo técnica dêste mesmo autor (7).

RESULTADOS:

a) *Experiências empregando benzoato de estradiol:*

Na tabela 1 estão reunidos os dados obtidos nos cães aos quais se aplicou benzoato de estradiol. Estão assinalados ali o comportamento das plaquetas e da hemoglobina, informações sobre a época de estabelecimento das enterorragias e a intensidade das lesões hemorrágicas verificadas na autópsia.

No gráfico 1 estão assinaladas as curvas de plaquetas e hemoglobina características dêste processo patológico e daquele produzido por soro anti-plaqueta.

Foi verificado que entre o 4.^o e 6.^o dias de experiência instala-se em todos os animais uma queda progressiva de número de plaquetas que desaparecem completamente da circulação ou chegam a nível extremamente baixo (1/3 a 1/10 de volume inicial) entre o 6.^o e 12.^o dias de prova. Êste fato mostra a predominância e antecedência constantes da trombocitopenia sobre a anemia e caracteriza o término do período de latência em relação ao estabelecimento da anemia. E', com efeito, nesta fase do processo patológico que se instalam abundantes enterorragias as quais coincidem com a queda de número de hemátias. Nos animais em que no fim do período de latência o nível de plaquetas na circulação não atingira 0, verifica-se que êsses elementos continuam a decrescer, e, passados mais 3 a 5 dias desaparecem completamente. Observou-se, por conseqüência, uma estreita relação entre o número de plaquetas circulantes e a instalação do quadro anêmico. Êste fato ficou ainda mais claramente evidenciado nos cães 251 e 252 (gráfico 2).

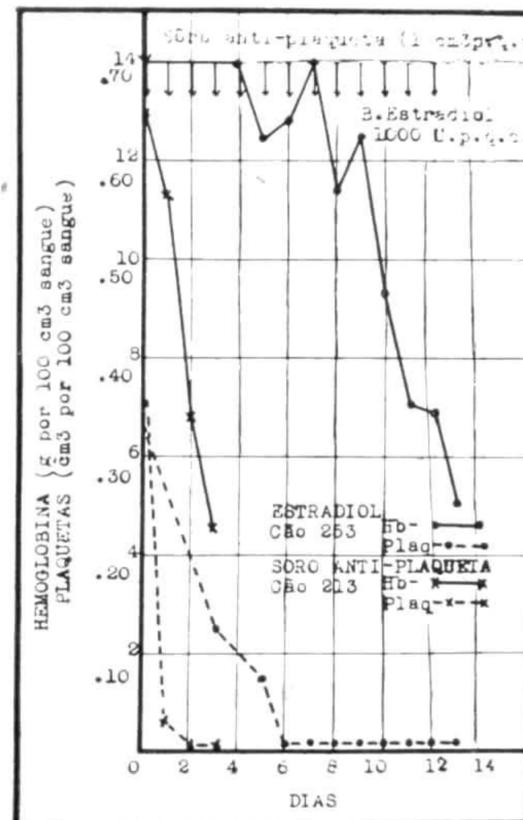


Gráfico 1 — Curvas de Plaquetas e Hemoglobina características da evolução dos processos patológicos produzidos por benzoato de estradiol e soro anti-plaqueta. Observa-se a trombopenia precedendo à queda de hemoglobina.

Curves of platelets and hemoglobin of dogs rendered anemic by action of estradiol benzoate and anti-platelet serum. The anemia is installed only after the thrombocytopenia.

TABELA 1

CÃO	VOLUME DE PLAQUETAS (cm ³ /100 cm ³)			HEMOGLOBINA (g/100 cm ³)			PRESENÇA SANGUE FEZES (dia exp.)	DURAÇÃO LATENCIA (dias)	DESAPARECI- MENTO DE PLAQUETAS (dia exp.)	DURAÇÃO EXPER. (dias)	LESÕES HEMORRAGICAS DO INTESTINO	LESÕES PUR- PURICAS EM OUTROS ÓRGÃOS
	Início exp.	Fim periodo latência	Fim exper.	Início exper.	Fim periodo latência	Fim exper.						
251	0.37	0	0.01	13.25	13.00	8.35	13º	10	10º	29	+	—
252	0.35	0.15	0.02	10.25	11.80	6.00	8º	6	28º	29	+	—
253	0.32	0	0	14.00	14.00	5.00	7º	7	7º	13	+++	+
254	0.35	0.05	0	13.00	11.50	5.00	5º	10	15º	5	+++	+
256	0.25	0.07	0	11.80	12.10	4.65	10º	7	12º	15	++++	++
257	0.60	0	0	12.25	10.60	5.00	8º	10	12º	15	+++	++
258	0.45	0.03	0	12.75	12.10	4.25	13º	11	13º	15	+++	—
259	0.20	0.07	0	11.50	10.60	4.25	10º	7	12º	15	+++	++
260	0.57	0	0	11.80	10.60	4.00	15º	13	12º	20	+++	++
262	0.20	0.03	0	12.10	12.10	5.35	6º	6	±9º	11	++++	++

Com efeito, no cão 251, por um fenômeno, talvez atribuível a maior resistência individual, após uma queda brusca da quantidade de plaquetas circulantes, observou-se uma manutenção desses elementos em nível baixo acompanhada de estabilização da taxa de hemoglobina; com aumento da dose de estrógeno as plaquetas desapareceram da circulação, o que foi imediatamente seguido por uma queda da taxa de hemoglobina. No cão 252 fatos semelhantes foram constatados: as plaquetas demoraram consideravelmente a desaparecer da circulação e a taxa de hemoglobina decresceu sem quedas bruscas e ao reaparecimento das plaquetas seguiu-se uma nítida tendência de aumento da taxa de hemoglobina.

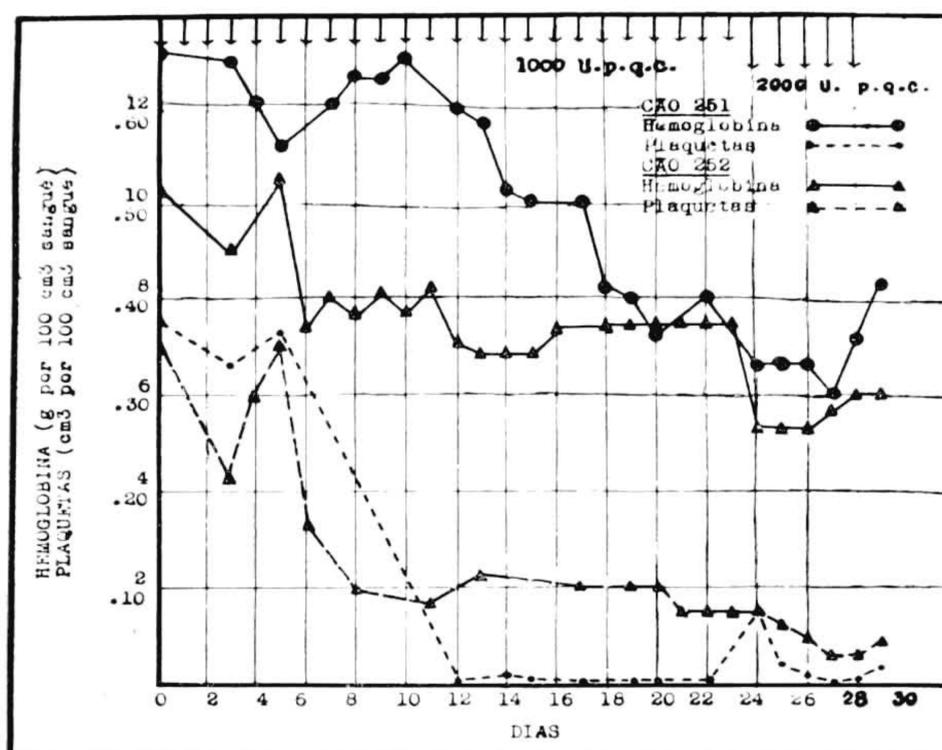


Gráfico 2 — Modificações do número de plaquetas e taxa de hemoglobina em cães submetidos a benzoato de estradiol. Observa-se uma estreita relação entre o volume de plaquetas e a taxa de hemoglobina, comprovando a importância da trombopenia na evolução do quadro anêmico.

Hemoglobin determinations and amount of platelets in the peripheral blood. It is observed a striking relationship between the volume of platelets and hemoglobin values in the evolution of the anemic picture.

O aparecimento de sangue nas fezes coincidiu, na maioria dos casos, com o fim do período de latência. Em publicação anterior (2) foi assinalado que em 9 destes animais foram recuperados nas fezes de 30 a 70% de hematina proveniente da hemoglobina circulante perdida durante o processo anemiante.

As lesões verificadas no intestino consistem em pontos hemorrágicos bem circunscritos e de diâmetro extremamente variável. Não é raro se observar sufusões sanguíneas possivelmente resultantes da união de vários pontos he-

morrágicos. Essas lesões incidem predominantemente no jejuno; também são encontradas no estômago, duodeno e grosso intestino, porém, essas localizações são de incidência inconstantes. Na estampa 1 encontram-se fotografias de 2 intestinos com tais lesões. A figura 1 é de intestino moderadamente lesado. A figura 2 é de intestino extremamente lesado. Este foi um caso no qual se fizeram várias transfusões de sangue no sentido de obter uma eventual modificação do quadro patológico.

b) *Experiências empregando soro anti-plaqueta.*

Na tabela 2 estão reunidos os dados relativos aos cães submetidos a soro anti-plaqueta. Ali estão assinalados, também, o comportamento das plaquetas e da hemoglobina. Deixou de ser assinalada a época de aparecimento das enterorragias porque em vista da rapidez de evolução do processo em todos os animais decorridas 24 e no máximo 48 horas do início da prova, já era considerável a quantidade de sangue nas fezes.

Também, pelo mesmo motivo, as observações foram assinaladas em número de horas. Em dois desses cães cujos protocolos são transcritos foi determinado o volume de plaquetas e a taxa de hemoglobina com intervalo de duas horas.

Nestas experiências ficou evidenciado que a queda da taxa de hemoglobina é sempre precedida de uma queda considerável da quantidade de plaquetas circulantes. Nos cães 210 e 214 cujos protocolos foram transcritos acima, este fato ficou claramente demonstrado. Com efeito, nestes cães aos quais se aplicou 0,5 cm³ de soro por quilo de corpo decorridas 2 horas já apresentavam seu volume de plaquetas extremamente reduzido. Esta diminuição foi se agravando enquanto que a taxa de hemoglobina com 11 horas de experiência apresentava uma significativa queda. Nas outras doses e vias empregadas, e período de latência foi aproximadamente de 12 horas. No gráfico 1 está assinalada a curva de hemoglobina e de plaquetas quando se aplicou soro anti-plaqueta ao lado das curvas obtidas quando se empregou benzoato de estradiol. Em ambos os casos observa-se precedência da trombopenia sobre a anemia. Pode-se afirmar que, nos dois processos, existe uma dependência estreita entre a quantidade de plaquetas e o número de hemátias circulantes. Com efeito, a anemia só se instala unicamente depois das plaquetas haverem desaparecido ou atingido um nível muito baixo.

Em quatro desses cães foi dosada a quantidade de hemoglobina circulante perdida durante o processo anemiante. Verificou-se uma percenta-

TABELA 2

CÃO	DOSE cm ³ por quilo corpo	VIA ADMINISTRADA	VOLUME DE PLAQUETASS (cm ³ /100cm ³)			HEMOGLOBINA (g/100 cm ³)			DURAÇÃO LATENCIA (horas)	DASAPARECI- MENTO DE PLAQUETAS (horas)	DURAÇÃO EXPER. (horas)	LESÕES HEMORRÁGICAS DO INTESTINO	LESÕES HEMOR- RÁGICAS DE OUTROS ORGÃOS
			Início exper.	Fim latência	Fim exper.	Início exper.	Fim latência	Fim exper.					
245	0.1	Peritoneal	0.37	0.02	(*) 0.12	11.00	10.60	6.50	24	72°	120	—	—
246	0.1	Peritoneal	0.40	0.10	0	11.75	11.00	6.25	24	48°	96	+++	++
247	0.1	Peritoneal	0.38	0.15	0.05	12.00	8.00	8.00	24	72°	120	+++	++
211	0.1	Peritoneal	0.25	0.05	0	8.50	4.00	3.75	24	48°	48	+++	+++
261	0.1	Sub-cutanea	0.42	—	0	9.50	—	4.25	± 24	48°	72	++	++
217	xx 0.15	Sub-cutanea	0.42	0.01	0.01	13.50	13.25	8.50	72	72°	96	—	—
250	xxx 0.5	Sub-cutanea	0.40	0	0	12.50	12.00	7.35	48	48°	120	—	—
210	0.5	Sub-cutanea	0.35	0.03	0	15.00	11.75	11.00	11	13°	72	+++	+++
214	0.5	Sub-cutanea	0.37	0.01	0	13.25	12.00	11.50	11	13°	24	+++	+++
213	1.0	Sub-cutanea	0.36	0.07	0.01	13.00	10.75	4.50	24	72°	72	+++	+++

x Depois de atingir 0 de plaquetas com 72 horas de experiência, verificou-se regeneração voltando as cifras ao normal no 6° dia (144 horas de experiência.)

xx Em 3 injeções diárias de 0.05 cm³ p. q. c. Observou-se regeneração hemática e sobrevida.

xxx Em 3 injeções de 0.1, 0.2 e 0.2 p. q. c. Houve regeneração e sobrevida.

CÃO 210 ♂

HORAS EXPER	VOLUME PLAQUETAS m ³ /100cm ³	HEMOGLOBINA g/100 cm ³	HEMÁTIAS 10 ⁶ /mm ³	HEMATOCRITO %	INDICE VOLUME u3	INDICE HEMOGL yy	INDICE SATUR. %	RETICULOCITOS %	OBSERVAÇÕES
0	0.35	15.00	6.5	48	74	23	31	0.1	Injeção sub-cutânea de 0.5cm ³ de soro anti-plaqueta titulo 1:32 por quilo corpo.
2	0.12	—	—	—	—	—	—	—	
4	0.05(?)	—	—	—	—	—	—	—	
6	0.12	14.50	6.4	48	75	23	30	* 0.2	
8	0.05	—	—	—	—	—	—	—	Raríssimas petéquias na pele. Local injetado muito edemaciado. Aumento considerável número petéquias Extensa placa hemorrágica local injeção.
10	0.03	—	—	—	—	—	—	—	
11	0.02	11.75	5.7	41	72	21	29	0.2	
13	0.02	12.00	5.4	40	74	22	30	0.2	
24	0.01	12.00	5.6	40	71	21	30	0.1	
34	—	11.50	5.6	41	73	20	28	—	
48	0	11.00	5.0	38	76	22	29	0.5	Encontrado morto.
72	—	—	—	—	—	—	—	—	

Autópsia:

Pele numerosas petéquias. Coração — petéquias no pericárdio e músculos papilares. Baço e fígado — aparentemente normais. Pulmões — intensamente congestionados. Estômago e intestinos — intensamente lesados (pontos hemorrágicos e sufusões sanguíneas) na seguinte ordem quanto á intensidade das lesões: jejuno, ileo, reto, duodeno e estômago. Testículos e epídimo: hemorragia intestinal. Rins — nada.. Bexiga — numerosos pontos hemorrágicos. Cérebro — pontilhado hemorrágico. Cerebelo — nada.

CÃO 214 ♂

HORAS EXPER.	VOLUME PLAQUETAS (cm ³ /100cm ³)	HEMOGLOBINA g/100 cm ³	HEMÁTIAS 10 ⁶ /mm ³	HEMATÓCRITO %	INDICE VOLUME u3	INDICE HEMOGL. yy	INDICE SATUR. %	RETICULOOCITOS %	OBSERVAÇÕES
0	0.37	13.25	5.7	43	75	23	31	0.2	Injeção sub-cutânea de 0.5 cm ³ por quilo corpo de soro anti-plaqueta 1:32.
2	0.15	—	—	—	—	—	—	—	
4	0.01	—	—	—	—	—	—	—	
6	0.01	13.00	5.5	43	78	23	30	0.1	
8	0.01	—	—	—	—	—	—	—	Raras petéquias na pele. Petéquias em maior número. Encontrado morto.
11	0.01	12.00	5.0	37	74	24	32	0.2	
13	0	11.50	5.1	37	73	22	30	0.2	
24	—	—	—	—	—	—	—	—	

Autópsia:

Pele — numerosas petéquias. Coração: numerosas petéquias no pericárdio, endocárdio e músculos papilares. Pulmões — algumas petéquias. Baço e fígado — apresentam zonas hipercrômicas (zonas hemorrágicas?) Estômago: repleto de sangue com coágulos. Numerosos pontos hemorrágicos na mucosa. Intestinos: apresentam-se intensamente lesados (pontos hemorrágicos e sufusões sanguíneas) predominantemente no jejuno, íleo e reto. Abundante quantidade de sangue. Rins — raros pontos hemorrágicos. Suprarenal — hemorrágia na região cortical. Testículo e epididimo — hemorragia intersticial.

TABELA 3

CÃO	PESO (quilos)	DIAS EXPER.	DOSE (cm ³ por quilo corpo)	VIA APLICAÇÃO	(x) HEMOGLOBINA CIRCULANTE (g)		PERDA DE HEMOGLOBINA CIRCULANTE (g)	HEMOGLOBINA RETIRADA POR SANGRIA (g)	PERDA DE HEMOGLOBINA NA ANEMIA (g)	HEMOGLOBINA RECUPERADA (g)	PERCENTAGEM DE RECUPE- RAÇÃO
					Antes da prova	Depois da prova					
245	9.0	5	0.1	peritônio	74	43	31	2	29	21	72
246	7.0	4	0.1	peritônio	62	20	42	3	39	13	33
247	9.6	4	0.1	peritônio	88	36	52	3	49	12	24
261	6.5	3	0.1	sub cut.	52	12	40	3	37	8	22

(x) Determinada pelo método vermelho vital com correção de menos 28% segundo 80% dos resultados apresentados em trabalho de Smith, Arnold e Whipple. (Am. J. Physiol., 56:336)

gem de recuperação que variou entre 22 e 72 % da hemoglobina perdida (tabela 3).

Macroscopicamente as lesões verificadas são extremamente semelhantes às observadas no processo decorrente da aplicação de benzoato de estradiol. Na estampa 1 é apresentada a fotografia de intestino bastante lesado ao lado da reprodução de caso apresentado por Tocantins. (fotos 3 e 4 da estampa 1).

Discussão:

Ficou demonstrado nessas experiências que o benzoato de estradiol possui uma ação essencialmente trombocitopênica e foram confirmadas verificações de outros autores sobre efeitos semelhantes exercido pelo soro anti-plaqueta. Com efeito, em todos os casos, quer de emprêgo do estrogênio, quer do uso do soro, observou-se uma ação essencialmente sobre as plaquetas; da trombocitopenia aguda resultou anemia para cujo mecanismo concorreu o extravasamento considerável de sangue pelo tratus intestinal. A verificação de que em ambos os processos patológicos a queda de hemoglobina se instala unicamente depois das plaquetas terem desaparecido ou atingido um nível muito baixo, demonstra, ainda, uma dependência estreita entre a quantidade de plaquetas e o estabelecimento das enterorragias. Também o fato observado em dois casos da manutenção da taxa de hemoglobina com a persistência de plaquetas na circulação (cães 251 e 252) confirma essa afirmativa.

Em ambos os processos há um período de latência; é muito mais curto quando se aplica soro anti-plaqueta, fato que deve ser atribuído a rapidez de absorção do soro, ao contrário do que se verifica com o estrogênio.

Do soro anti-plaqueta é conhecida a propriedade de aglutinar e lisar esses elementos hemáticos. Esse fato é verificado "in vitro" juntando o soro à emulsão de plaquetas e, "in vivo" colhendo amostras de sangue logo após a injeção do soro específico na veia (8). Introduzido por outras vias é provável que se verifique semelhante mecanismo de destruição.

O benzoato de estradiol, como ficou claramente demonstrado, produz uma ação essencialmente trombocitopenica. As experiências descritas não permitem afirmar que o referido estrogênio destrua diretamente as plaquetas. Pode-se afirmar, porém, que nos cães clinicamente doentes não existem plaquetas na circulação, mesmo no sangue dos órgãos, em vista de não terem sido encontrados esses elementos em líquido de perfusão total (método de Welcker)

praticada para estudos sobre volume sanguíneo total. Também não havia plaquetas em grande volume de sangue (50 cm³) colhido em solução a 3% de citrato de sódio antes de sacrificar animais em que fôra produzida purpura pelo soro específico.

Púrpura experimental foi estudada também em coelhos e cobaios pelo emprego dos respectivos sôros específicos (9, 10 e 11). Estudando os protocolos de experiências feitas em coelhos por Bedson (10) verifica-se também a antecedência da trombopenia sobre a anemia.

Ao contrário, a ação anemiante do benzoato de estradiol é específica do cão, não tendo sido verificada em coelhos, ratos, cobaios, gatos (12) e macacos rhesus (13). Como hipótese de trabalho lembramos que a especificidade do cão na ação anemiante do estrogênio em estudo possa ter explicação na musculatura exageradamente desenvolvida das veias hepáticas destes animais (14) e a relação existente entre espasmos destes músculos no choque anafilático (15 e 16) e quadros patológicos também sempre acompanhados de trombocitopenia. Nestes animais mesmo uma ligeira contractura destes poderosos músculos poderia acarretar hipertensão na circulação porta com extravasamento de sangue nos capilares intestinais, situação esta agravada pela falta de plaquetas cuja função de obstruir pequenas rupturas da rede circulatórias não se fazendo sentir, ocasionária as graves enterorragias assinaladas.

As lesões intestinais e conseqüentes enterorragias são de importância no estabelecimento do quadro anêmico em ambos os processos patológicos. Efetivamente, em 9 cães com anemia por benzoato de estradiol foi recuperado de 30 a 70% de hemoglobina circulante perdida no processo anemiante (2). Em quatro cães submetidos a soro anti-plaqueta a recuperação foi de 22 a 72%. Também a predominância e constância de lesões hemorrágicas no intestino foram assinaladas em cobaios (9), coelhos (10 e 11), e cães (4) submetidos a soro anti-plaqueta. Esses fatos sugerem que na purpura trombocitopênica (doença de Werlhof) deve ser pesquisada sempre a presença de sangue oculto nas fezes bem como a presença de lesões purpúricas no intestino. A quantidade e a persistência de sangue nas fezes seria indicação de real utilidade para prognóstico e evolução geral da doença. Na vasta literatura sobre casos de púrpura no homem, são encontradas raras referências á presença de enterorragias e melena (17 a 22).

As verificações descritas mostram uma semelhança entre os quadros patológicos observados quando se aplicam grandes doses de benzoato de estradiol ou se administra soro anti-plaqueta. Uma diferença, porém, deve ser assina-

lada: o comportamento da medula óssea. Há sempre intensa regeneração no sentido da série vermelha na púrpura pelo soro anti-plaqueta; ao contrário, é de tipo aplástico a anemia produzida por benzoato de estradiol.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Benzoato de estradiol aplicado em altas doses a cães tem uma ação essencialmente trombocitopênica e o mecanismo de formação da anemia que se estabelece é semelhante ao observado na anemia da purpura experimental pelo soro anti-plaqueta. O quadro patológico é, em ambos os casos, resultante desta trombocitopenia aguda.

SUMMARY

The paper stresses the similarity between pathological changes produced in dogs by estradiol benzoate and anti-platelet serum.

Estradiol benzoate when administered in large doses (0.1 mg per kilo) produces primarily a thrombocytopenia after a short period (4 to 6 days). As a consequence of the lack of platelets in circulation (1/3 to 1/10 from the normal volume), a picture of purpura appears with predominance of intestinal hemorrhages followed by severe anemia (8 to 15 days).

When active anti-platelet serum is administered a thrombocytopenia is rapidly obtained (12 to 48 hours). Intestinal purpuric lesions are very conspicuous and hemorrhages with acute anemia are always present.

These results show the identity of the mechanism of anemia produced by estradiol benzoate and anti-platelet serum.

The practical value of determinations of occult blood in feces of patients with thrombocytopenic purpura is emphasized, as an aid to diagnosis and observation of crises of the Werlhof's disease.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ARNOLD, O., HOLZ, F. & MARX, H.
1936. *Naturwissenschaften*, 24 : 314.
- 2 — CRUZ, W. O., PIMENTA DE MELLO, R. & DA SILVA, E. M.
1944. *Memórias do I. Oswaldo Cruz*, 41 : 167.
- 3 — CRUZ, W. O., DA SILVA, E. M. & PIMENTA DE MELLO, R.
1945. (em publicação).

- 4 — TOCANTINS, L. M. & STEWART, H. L.
1939. *Am. J. Path.*, 15 : 1.
- 5 — CRUZ, W. O., DA SILVA, E. M. & PIMENTA DE MELLO, R.
1945. (em publicação).
- 6 — WU, H.
1923. *J. Biochem., Japan*, 2 : 189.
- 7 — TOCANTINS, L. M.
1936. *Arch. Path.*, 21 : 69.
- 8 — TOCANTINS, L. M.
1936. *Ann. Int. Med.*, 9 : 838.
- 9 — WATABIKI, T.
1917. *Kitasato Arch. Exp. Med.*, 1 : 195.
- 10 — BEDSON, S. P.
1922. *J. Path & Bact.*, 25 : 94.
- 11 — ROSKAM, J.
1934. *Le Sang*, 8 : 129.
- 12 — ARNOLD, O., HAMPERL, H., HOLTZ, F., JUNKMANN, K. & MARX, H.
1937. *Arch. Exp. Path. & Pharmak.*, 186 : 1.
- 13 — TYSLOWITZ, R. & HARTMAN, C. G.
1941. *Endocrinology*, 29 : 349.
- 14 — 1. MOELLENDORFF, W.
1932. *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Julius Springer, Berlim, vol. V, tomo II pág. 402.
- 15 — ROCHA E SILVA, M.
1944. *Rev. Bras. Med.*, 1 (2) : 1.
- 16 — MAUTNER, H., & PICK, E. P.
1929. *Arch. Exp. Path. & Pharmak.*,
- 17 — WINTROBE, M. M.
1944. *Clinical Hematology*, Lea & Febiger, Philadelphia, pg. 495.

- 18 — HADEN, R. L.
1940. Principles of Hematology, Lea & Febiger, Philadelphia, pgs. 345 e 348.
- 19 — FOWLER, W. M.
1936. Ann. Int. Med.: 9 : 1475.
- 20 — PINEY, A.
1932. Diseases of the Blood, Londres, J. & A. Churchill, pgs. 166.
- 21 — ROSENTHAL, N.
1938. In Hal Downey — Handbook of Hematology, New York, Paul B. Hoeber, Inc. vol. 1 pgs. 509.
- 22 — VANGHAN, J. M.
1936. The Anaemias, Oxford University Press, London, pg. 215.

ESTAMPA 1

Legenda da estampa :

Lesões intestinais produzidas por benzoato de estradiol e sôro antiplaqueta. O aspecto macroscópico em ambos os processos é muito semelhante.

Intestinal hemorrhagic lesions produced by estradiol benzoate and anti-platelet serum. A striking resemblance of the macroscopic pictures is observed.

Legenda das figuras :

Fig. 1 — Intestino de cão anemiado por benzoato de estradiol. Estas lesões hemorrágicas constituem uma das características do quadro patológico. Notar que o jejuno é a porção preferentemente lesada.

Intestine of dog rendered anemic by high doses of estradiol benzoate. The hemorrhagic lesions are characteristic feature of the pathological picture and the jejunum is preferentially damaged.

Fig. 2 — Intestino de cão que recebeu várias transfusões durante a fase de anemia. Raramente observam-se lesões tão extensas. Notar que no duodeno existem raras lesões.

Intestine of dog which received repeated transfusions during the anemic crisis produced by estradiol benzoate. Such intensity of hemorrhagic lesions is rarely observed. In duodenum only scarce lesions are verified.

Fig. 3 — Intestino de cão com lesões produzidas por sôro anti-plaqueta. Tais lesões são características dêste quadro patológico.

Intestine of dog with hemorrhagic lesions produced by anti-platelet serum. These lesions are characteristic of the pathologic picture.

Fig. 4 — Intestino de cão com extensas lesões produzidas por sôro anti-plaqueta (observação de Tocantins & Stewart — Am. J. Path. 15:1).

Intestine of dog with acute thrombopenic purpura by anti platelet serum (Tocantins & Stewart's observation. — Am. J. Path. 15:1).

ESTAMPA 1

LESÕES INTESTINAIS PRODUZIDAS POR BENZOATO DE ESTRADIOL E SÔRO ANTI-PLAQUETA

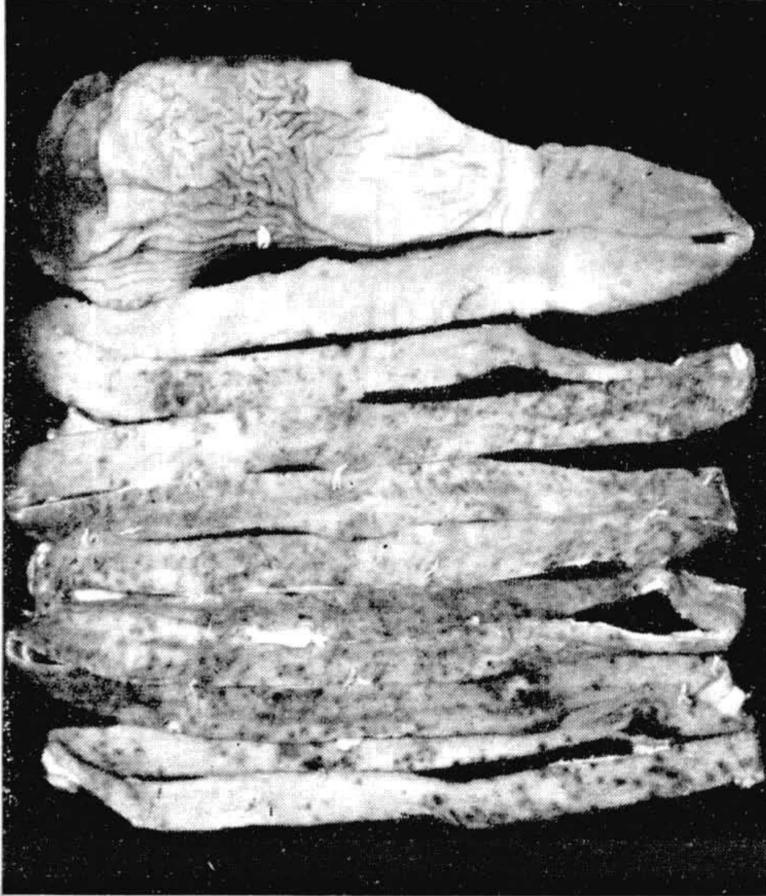


Fig. 1

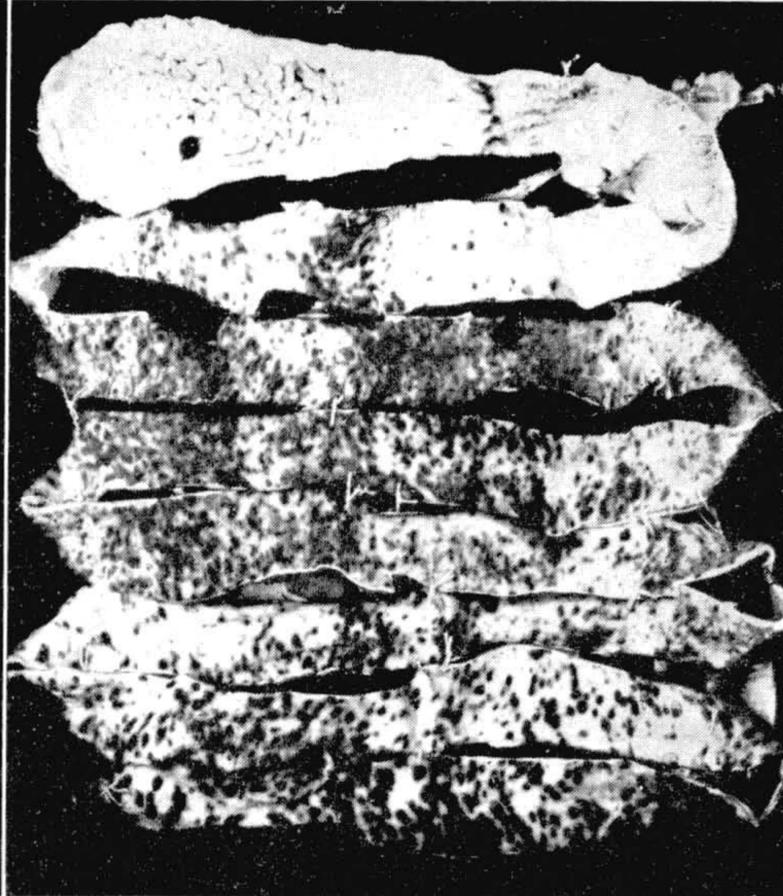


Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4