

“Índice lipásido Seabra” Seu valor no diagnóstico da tuberculose¹

Maria Isabel Mello, Laura T. Queiroga e Paulo Marcchesi
Instituto Oswaldo Cruz e Conjunto Sanatorial de Curicica.

(4 gráficos, três tabelas e 2 quadros)

O enzima lipolítico presente no sôro humano, tem interessado um grande número de pesquisadores, que procuram estabelecer uma relação entre a lipasemia e as várias doenças.

Antes mesmo do conhecimento do metabolismo dos lipídeos do Bactilo de Koch, já GARNIER (25) estabelecia uma relação entre o teor da lipase do sôro humano normal e do atingido por uma doença infecciosa, especialmente tuberculose. Verificou assim que o poder lipásico do plasma varia paralelamente com o estado geral do paciente. Diminui nas formas mórbidas progressivas, aumenta nas formas recentes, no indivíduo em boas condições gerais ou em vias de melhora.

Segundo CARRIÈRE (11), SIEBER (61), BAUER (4), CARO (9), KOLLERT e FRISCH (37, 29), CALMETTE (7), BACH e LUSZTIG (3), FIESSINGER (22), WOLF (66), PARAF, DESBORDES e GERMAN (48), SOLARINO e TRIPODO (62), TUBA e HOARE (64), PRINA (52), MEYER e MALGRAS (45) e outros, há um aumento do poder lipolítico do sôro, no estado inicial da tuberculose, e diminuição nos estados mais avançados, em proporção direta mais com o estado geral do indivíduo, do que com a gravidade do caso.

Entretanto FERNANDES e VICENTE (20), trabalhando com o *reagente lipásico Seabra*, encontraram valores diferentes daqueles assinalados na literatura, e puderam mesmo estabelecer uma concordância perfeita entre a imagem radiológica e o índice lipásico. Com o “Índice lipásico Seabra” ocorre um fenômeno inverso. Os indivíduos normais apresentam um teor alto de lipase, enquanto que nos predispostos à tuberculoses o enzima está diminuído.

Aqueles autores, depois de apresentarem uma casuística de 1 000 casos, concluem:

“Em 1 000 determinações verificaram que as altas taxas lipásicas correspondem invariavelmente, a indivíduos normais, isto é, valores entre 7 e 11. Quando se mantém entre 5 e 7, quasi sempre se trata de indivíduos predispostos ou já em estado inicial da doença. Abaixo deste limite, todos os casos examinados correspondem a portadores de lesões pulmonares comprovadas, tanto pelo exame bacteriológico como exame radiológico (1954)”.

¹ Recebido para publicação a 2 de maio de 1956.

A incidência de valores 100% corretos, obtidos com o “reagente lipásico Seabra”, bem como os valores entre 5-7, isto é, valores abaixo do normal (pela técnica de SEABRA), quando se trata de indivíduos predispostos ou em estado inicial da moléstia, contrastam com os dados até então obtidos pela maioria dos autores.

Oferecendo segundo FERNANDES e VICENTE, o “índice lipásico Seabra” uma tal margem de segurança dentro de valores tão constantes, julgamos interessante usá-lo não só no prognóstico como no controle de recuperação dos pacientes. Para isto procuramos inicialmente obter os nossos valores normais. Foi determinado o “índice lipásico Seabra” em 238 indivíduos normais (num total de 419 determinações), que integram a equipe funcional do Conjunto Sanatorial de Curicica, cujo controle abreugráfico é feito sistemática e obrigatoriamente cada três meses. A fim de facilitar o serviço, aproveitamos para a coleta do sangue os mesmos dias do controle abreugráfico dos diversos setores. Com exceção de alguns casos, os funcionários que doaram o sangue tinham mais de um ano de Sanatório com mais de três abreugrafias.

O cômputo dos resultados com a imagem radiográfica foi feito no final de cada série. Os índices abaixo de 7 e que não coincidiam com a abreugrafia foram repetidos. Em alguns casos foi feita teleradiografia.

Os valores para os tuberculosos foram determinados no sôro de 207 pacientes internados a mais de três meses, e cujos exames regulares foram requisitados durante os meses de setembro-dezembro de 1954 e em pacientes ainda no serviço de triagem. Em todos os casos o sangue foi colhido no mesmo dia em que foi retirado material para exame bacteriológico e feita a radiografia.¹

Material e método. Empregámos o “reagente lipásico Seabra” que nos foi gentilmente fornecido pelo autor. Apenas a solução de soda N/20, álcool etílico neutro e solução de fenoltaleína 1% foram preparadas no nosso laboratório.

Técnica. O sangue foi retirado de manhã em jejum, deixado coagular e o sôro límpido separado. Determinação feita até três horas após a colheita.

Seguimos em seus menores detalhes a técnica que acompanha a caixa do “reagente lipásico Seabra”, e que é, segundo o autor, a de Cherry & Grandall (1932), ligeiramente modificada.

Quanto à vidraria, escolhemos (das sugeridas pelo autor), como frasco de reação, balões de Erlenmeyer.

Tampão. Usámos o mesmo tampão (conservado na geladeira) em três séries consecutivas de determinações.

¹ Deixamos expressos aqui os nossos agradecimentos ao Dr. FLORIANO MENDES GARANGAU, chefe do Laboratório de Bacteriologia do Conjunto Sanatorial de Curicica, pelo fornecimento dos dados dos exames bacteriológicos.

Substrato. A fim de reduzir o erro e obter os índices nas melhores condições, a emulsão oleosa das empolas necessárias à realização de cada série, foi cuidadosamente misturada e homogeneizada, na hora. Assim o erro sistemático foi constante para cada série de dosagens.

Em uma das séries, obtivemos índices aberrantes, acima de 24 para todos os sôros. Esta foi repetida e os resultados obtidos dentro dos limites das anteriores. Tal incidente levou-nos a estudos posteriores do método e constitui objeto de outra publicação (MELLO e QUEIROGA 44).

RESULTADOS

INDIVÍDUOS NORMAIS

Os valores obtidos de indivíduos entre 20-56 anos, abreugráfica e clinicamente normais (não tuberculosos), foram tabelados segundo o sexo e o setor, a fim de verificar se havia alguma relação entre sexo, tipo de trabalho e "índice lipásico". Os resultados constam da tabela I e gráficos I e II.

Como se pode ver, a maior incidência foi entre 5 e 7. Todos os resultados abaixo de 7 e acima de 12, foram repetidos uma semana ou 15 dias após, observando-se na maioria dos casos confirmação do índice anterior. A teleradiografia, feita na mesma época, não revelou alterações de imagem.

TABELA I

"Índice lipásico Seabra" de indivíduos normais (não tuberculosos) tabelados segundo o setor de trabalho

SETOR	ÍNDICE LIPÁSICO				N.º de casos			
	0 — 4	5 — 7	8 — 11	12 — 15				
Secretaria.....	3	1	1	1				
Contabilidade.....	5	3	1	—				
Costura.....	3	4	—	—				
Rouparia.....	2	3	—	—				
Lavanderia.....	3	4	—	—				
Combustível.....	2	1	—	—				
Conservadores.....	7	6	3	2				
Pintores.....	4	1	—	1				
Limpeza.....	13	14	4	1				
Cozinha.....	4	6	2	3				
Copa.....	5	6	2	2				
Distribuidora dieta.....	8	8	5	5				
Enfermagem.....	10	14	2	1				
Dietética.....	4	4	7	3				
Odontológico.....	1	1	—	—				
Radiológico.....	2	—	—	—				
Laboratório.....	11	6	1	—				
Clínicos.....	5	6	1	—				
Transporte.....	6	3	—	1				
TOTAL.....	98	92	29	19	238			
Incidência %.....	41.17	38.65	13.1	7.98	Máx.	Mín.	Méd.	N.º
Homens.....					15	0	5.2	153
Mulheres.....					14	0	5.4	85

ÍNDICE LIPÁSICO SEABRA EM INDIVÍDUOS ABREUGRÁFICA E CLÍNICAMENTE NORMAIS (NÃO TUBERCULOSOS)

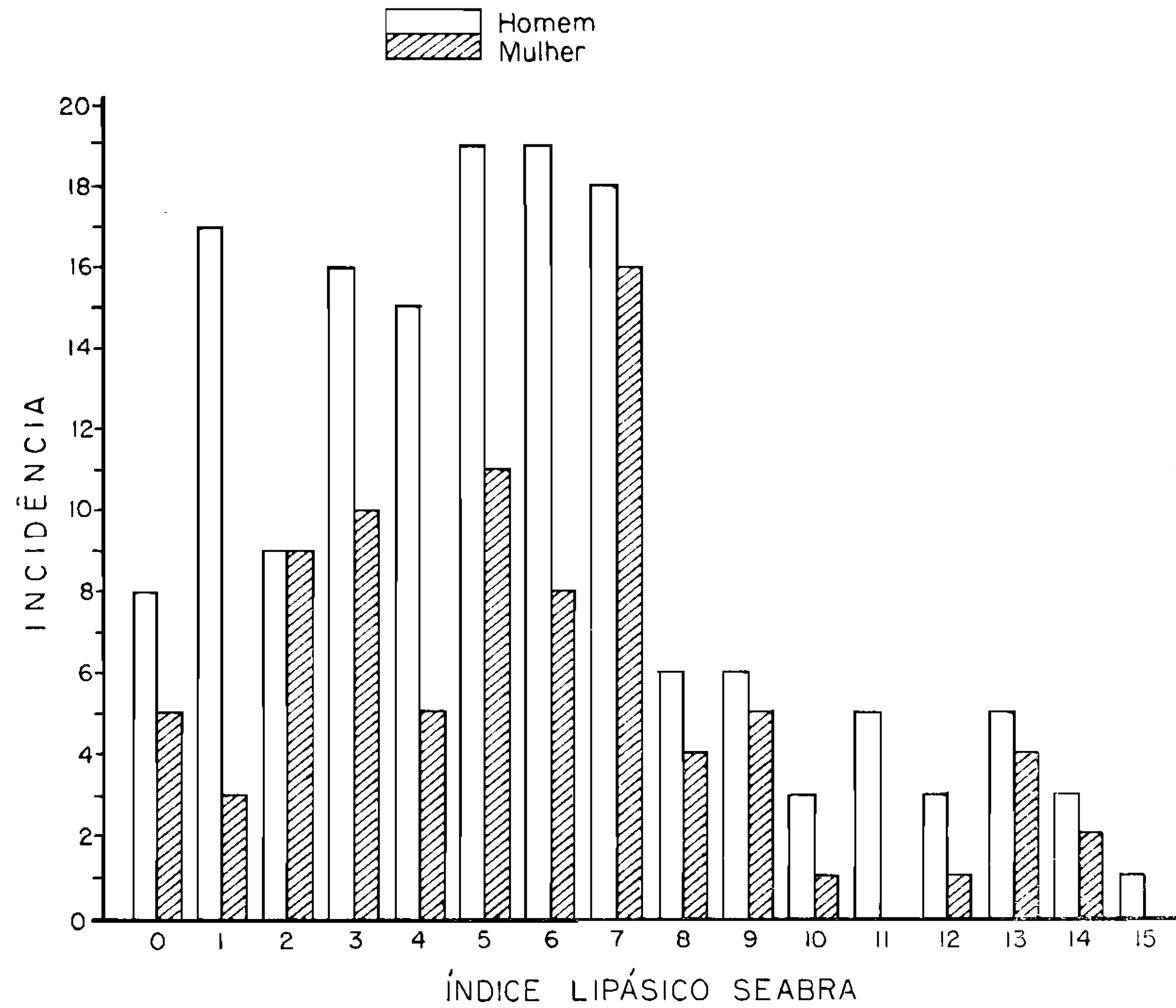


Gráfico I

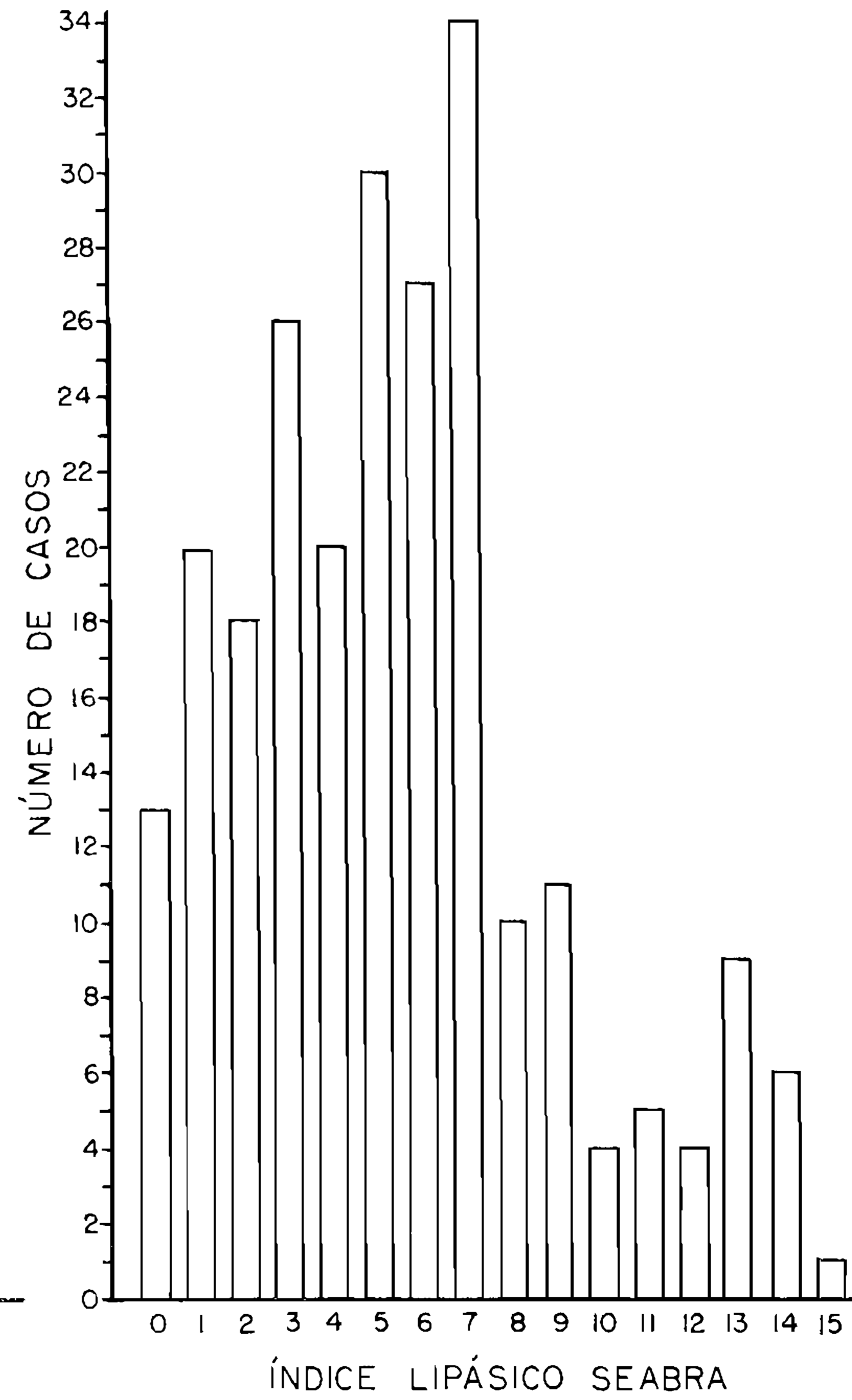


Gráfico II

Aplicando o critério de classificação de higidez, sugerido por SEABRA (58) e apresentado por FERNANDES e VICENTE (20), apenas 20.1% dos funcionários do Conjunto Sanatorial de Curicica seriam considerados normais, (não tuberculosos), 41.17 estariam definitivamente tuberculosos e 38.65% predispostos ou em fase inicial da doença.

Entretanto confrontados com os da literatura universal, os valores por nós encontrados, estão dentro dos limites da normalidade (Quadro I).

QUADRO I
Lipase no sôro humano normal

AUTOR	ANO	SUBSTRATO	UNIDADES				
			ml/NaOH	O.I.N/ml	SwRO		
			N.º de casos	Mín.	Máx.	Méd.	
Crandall & Cherry (15).....	1931	Óleo de olivas	145	0.0	0.0		
Jergensen & Simonds (13).....	1934	»	25	0.0	0.3		
Comfort (14).....	1937	»	111	0.0	1.5		
Candell & Wheelock (8).....	1946	»		0.0	0.86	0.309	
Lagerlöf (39).....	1947	»		0.7	2.9		
Maclay (43).....	1948	»		0.0	0.3		
Lesny, Polack, Eichler (40).....	1951	»		0.05	1.0		
Meyer e Malgras (45).....	1953	»		0.0			
Gomori (29).....	1954	»		0.0			
Bogoch, Roth & Bockus (6).....	1954	»		0.1	1.2		
Rocha, Colliner (53).....	1954	Óleo de algodão	38	8.0	10.0		10/ml sôro
Fernandes, Cunha, Vicente (20).....	1954	»		7.0	11.0		10/ml sôro
Mello, Queiroga, Marchesi (44).....	1956	»		3.0	14.0	5.3	10/ml sôro
Goldstein & Roe (27).....	1943	Tributirina		35	112	65	100/ml sôro
Goldstein, Epstein & Roe (28).....	1948	»		85	205 U	146	100/ml sôro
Villala & Mello (65).....	1949	»	46	60	142.5		100/ml sôro
Bernhard (5).....	1951	»		120	200 U		
Tuba & Hoare (63).....	1951	»		300	600	400	100/ml sôro
Alper (1).....	1953	»	35	0.76	1.61	1.2	
Hodes, Garland (32).....	1953	»	43	0.89	2.10	1.29	
Seligman & Nachlas (57).....	1950	b-naftillaurato		0.03	0.1		1/ml sôro

TUBERCULOSOS

Nos gráficos III e IV e Tabela II apresentamos os índices obtidos para os tuberculosos internados a mais de três meses e pacientes ainda no serviço de Triagem.

ÍNDICE LIPÁSICO SEABRA EM TUBERCULOSOS

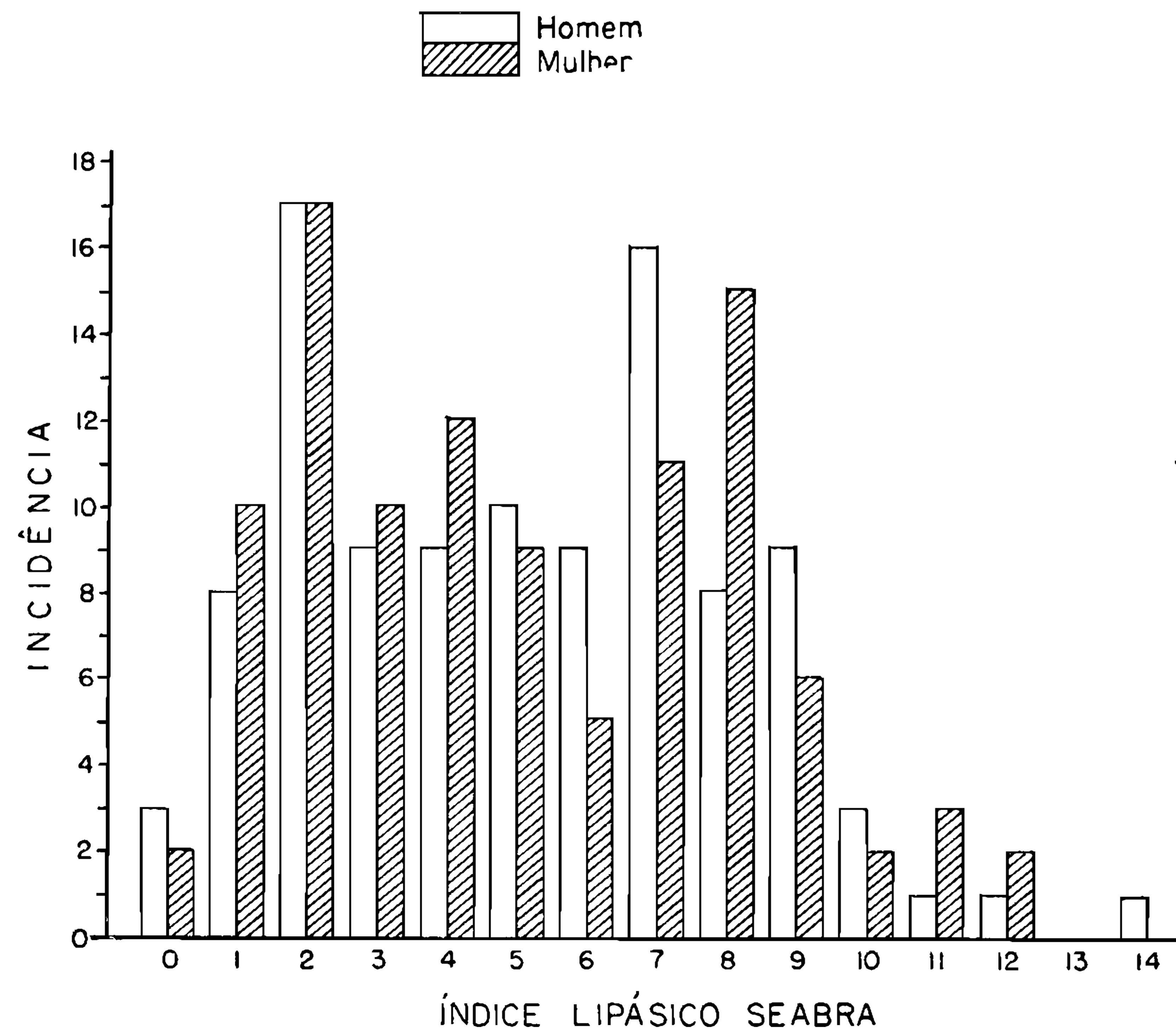


Gráfico III

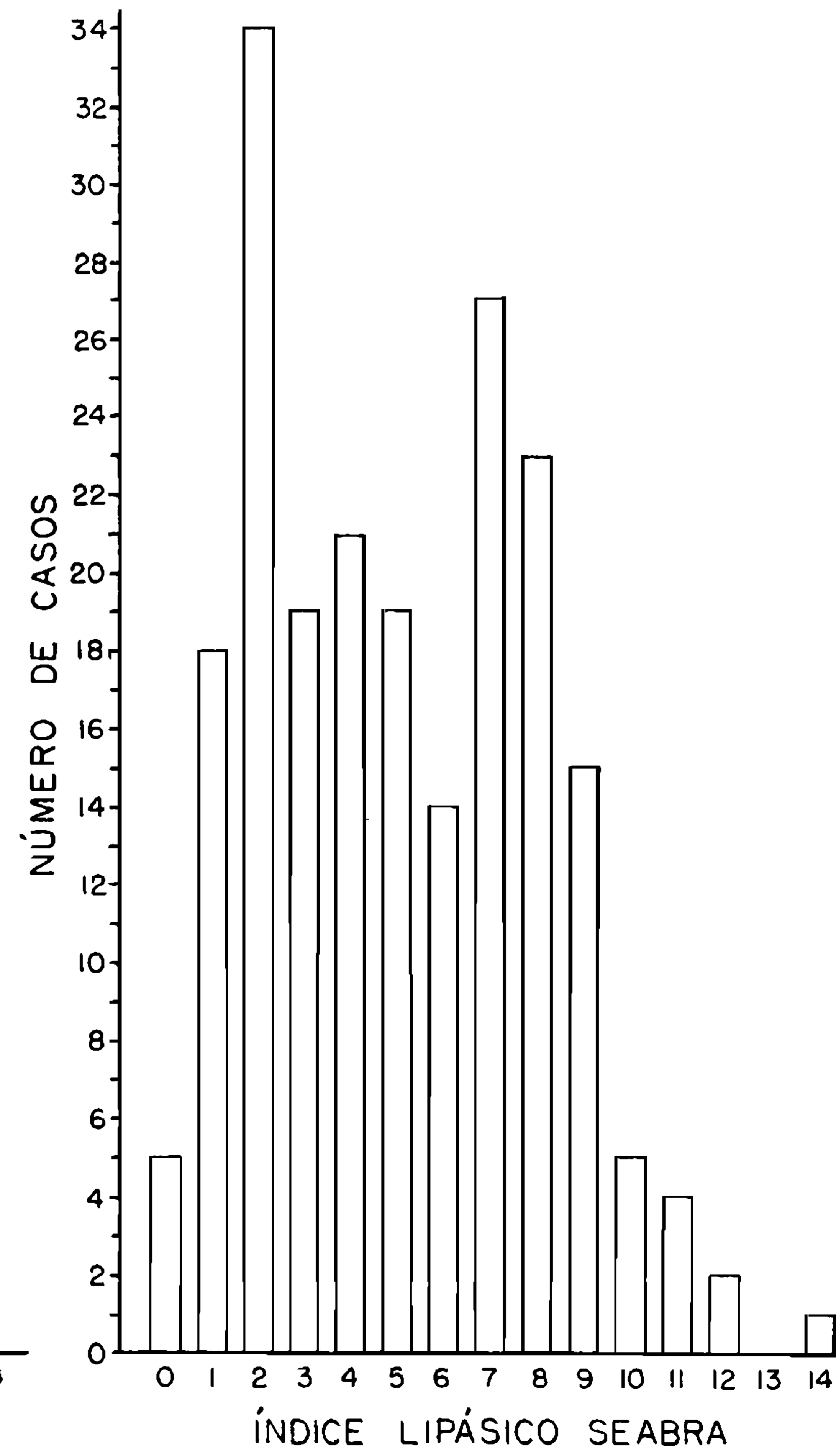


Gráfico IV

Os doentes internados, estão submetidos a um regime dietético eficiente e tratamento específico suplementado por vitaminas.

TABELA II

“Índice lipásico Seabra” em indivíduos tuberculosos (radiológica, bacteriológica e clinicamente diagnosticados)

FÓRMA CLÍNICO-RADIOLOGICA	ÍNDICE LIPÁSICO								N.º de casos			
	0 — 4		5 — 7		8 — 11		12 — 14		Hosp.		Trgm.	
	Hosp. (*)	Trgm. (**)	Hosp.	Trgm.	Hosp.	Trgm.	Hosp.	Trgm.	Hosp.	Trgm.	Hosp.	Trgm.
Mínima.....	4	3	6	1	4	1	1	—	15	5		
Mod./avançada.....	8	3	5	1	2	3	—	—	15	7		
Mod./avanç./evol.....	8	9	4	7	4	5	—	1	16	22		
Avançada.....	23	17	11	12	10	5	3	2	47	36		
Bilat./terc./cron.....	5	21	2	8	—	2	—	6	7	37		
TOTAL.....	48	53	28	29	20	16	4	9	100	107		
Incidência%.....	48.0	49.45	28.0	27.1	20.0	14.95	4.0	8.4	Máx. 12	Mín. 0.0	Méd. 5.0	N.º 102
Homens.....									14	0.0	5.0	105
Mulheres.....												

* hospitalizados a mais de três meses e em tratamento específico.

** Serviço de Triagem.

Apresentamos na Tabela III as médias dos valores obtidos para os normais e tuberculosos usando o “reagente lipásico Seabra”.

TABELA III

Valôres médios obtidos com o índice lipásico Seabra

	ÍNDICE LIPÁSICO								N.º total de casos	Máx.	Mín.	Méd.
	0 — 4	(%)	5 — 7	(%)	8 — 11	(%)	12 — 14	(%)				
Normais.....	96	40.4	94	39.5	28	11.7	20	8.4	238	15	0	5.3
Tb. Hosp. Trgm.....	101	48.8	57	27.5	36	17.3	13	6.28	207	14	0	5.0

Tb. Hosp. — tuberculosos hospitalizados.

Trgm. — Serviço de Triagem.

Não houve diferença significativa para os índices de normais e tuberculosos. Resultados idênticos foram obtidos por DOUAT e ERNESTO (17) (do Sanatório Alcides Carneiro do Ipase, em Correias, E. do Rio) usando o mesmo substrato.

No Quadro II reunimos alguns dos valores encontrados na literatura.

QUADRO II
Lipasemia na tuberculose

AUTOR	ANO	NORMAIS		TUBERCULOSOS						N.º casos
				Inicial		Moderada		Avançada		
				Máx.	Mín.	Máx.	Mín.	Máx.	Mín.	
Garnier (2) ¹	1903	15.	12.3	18.5	6.0	14.5	6.5	26.0	2.5	—
Altschuler' (2).....	1930	23.0	76.0	38.0	6.0	38.0	6.0	26.0	2.0	461
Bach & Lusztig (3).....	1931	7.0	4.0	28.0	3.12	9.4	3.5	0.9	0.0	107
Oordt (47).....	1936	1.2	0.4	1.6	0.3	1.5	0.3	1.1	0.3	62
Tuba & Hoare' (61).....	1951	600	300	550	360	360	310	200	80	214
Meyer & Malgras (45).....	1953	0,0	0,0	3.5	3.0	0.5	0.0	5.0	10.0	37
Fernandes & Vicente' (20).....	1954	12	8	7.0	5.0	—	—	5	0	—
Douat & Ernesto (17).....	1955	—	—	11.0	7.0	5.5	6.5	5.0	1.0	205
Mello, Queiroga & Marchesi (44)...	1955	14	0	14	6.0	12	0.0	12	0.0	207

¹ Valores encontrados em crianças com tuberculose pulmonar e óssea.

² Valores em 100 ml de sôro.

³ Valores em 10 ml de sôro.

Como se pode observar, os valores só estão diminuídos ou ausentes nos casos crônicos ou em caqueticos, sendo quasi sempre muito elevados no início da doença, o contrário do que vem sendo observado por SEABRA e colaboradores.

COMENTÁRIOS

A nossa finalidade ao determinar o “índice lipásico Seabra” em indivíduos normais e tuberculosos, no Conjunto Sanatorial de Curicica foi procurar estabelecer uma correlação entre tratamento e recuperação do doente por meio do “índice lipásico”. Sendo a determinação dêste mais simples que das frações proteicas do sôro, seria êle um método ideal para acompanhar na rotina a evolução dos casos.

A não concordância dos nossos resultados com os de SEABRA, levou-nos a um estudo mais detalhado do assunto.

Várias explicações têm sido apresentadas para a elucidação do aparecimento no sôro ou modificações da lipasemia no tuberculoso, uma vez que estas não estão condicionadas aos caracteres, extensão das lesões, ou progresso da doença, mas ao estado geral do paciente (25).

Vários autores afirmam que há uma relação íntima entre a lipasemia e a infecção. Esta exalta o mecanismo de defesa do organismo, humoral e tissular, intensificando assim a produção de lipase, ou retirando o enzima dos outros órgãos (11, 4, 10, 37, 24 2, 26, 54, 55, 56, 50, 51, 52 e outros).

Em 1936, CALMETTE e NÈGRE, atribuíram à lipase certo papel na defesa do organismo. Experiências feitas em coelhos e cobaias infectadas com bacilo de Koch, confirmaram que o aumento da capacidade enzimática lipolítica do organismo exprime um mecanismo de defesa contra o bacilo. Quando há exaustão da capacidade lipásica há concomitantemente favorecimento maior da difusão rápida do processo tuberculoso (49). PRINA, após brilhantes e cuidadosos estudos experimentais, conclue: “lo aumento del potere lipasico, potrebbe rappresentare quindi un mezzo elettivo di defesa” (52).

Em 1920, OLSEN e GOETTE (46), assinalaram um estreito paralelismo entre a hemólise, lipase e o complemento específico do sôro. FALKENHEIM e GYÖRGY (19) estabeleceram uma teoria sôbre a patogênese da tuberculose, baseados na ação da tuberculina sôbre a lipase do sôro. Há um aumento imediato do enzima com uma inibição ulterior, sugerindo êles que os valores diminuídos encontrados na tuberculose, teriam aí sua explicação.

MEYER e MALGRAS (45) caracterizaram pela primeira vez, em culturas de bacilos de Koch, isolados de tuberculosos e no sôro dos mesmos, uma lipase bacteriana, semelhante às fitolipases.

Porém, outras infecções, que não a tuberculose, provocam o aumento da lipase no sôro, pois que além das lipases orgânicas (pâncreas, fígado, pulmão), há lipases estranhas ao organismo produzidas pelas bactérias. GROSSMAN (30) verificou que a toxina diftérica e tetânica provocam um aumento da lipase no sôro. SOLARINO e TRIPODO (62) injetando coelhos e cobaias com bacilos típicos, encontraram um aumento considerável da lipase no plasma, paralelamente à produção de anticorpos. Havia uma queda inicial que coincidia com a fase negativa de Wright, com um aumento na fase positiva (2 semanas). Confirmam assim experimentalmente o que TRIPODO em 1942 havia observado em casos humanos.

DAVIES (16), estudando 18 gêneros de bactérias potencialmente patogênicos, verificou que o stafilococo produz uma lipase difusível no sôro que dá origem à formação de anticorpos antilipolíticos no sôro de coelhos.

Todos êsses dados vem confirmar a hipótese feita por vários autores, que a lipase é um fator de defesa do organismo e que uma das suas fontes é o próprio germe. Estas lipases estimulariam a formação de anticorpos, diminuindo ou desaparecendo do sôro, nos casos do organismo superar a doença. A formação de anticorpos antilipolíticos explicaria os valôres diminuídos assinalados por FALKENHEIM e GYÖRGY (19) no caso de injeções com tuberculina.

A produção de lipase difusível no sôro pelas bactérias explicaria também os valores aumentados no início da doença.

Outro fator que influe sôbre o teor da lipase, é o estado geral do paciente.

Para confirmar o fator nutrição na modificação da lipasemia, BACH e LUZSTIG (13), realizaram estudos em doentes hospitalizados durante o período 1929-1930.

Êstes autores, acompanharam 107 tuberculosos, fazendo a determinação da lipase no sôro, ao ser internado o doente, em estado pre-agônico e logo após a morte. As diferenças dos valôres encontrados nos moribundos e post-mortem, não ultrapassaram o êrro padrão. Os diagnósticos foram todos confirmados pela necrópsia. Após estudos tão minuciosos e completos, os A.A. concluíram:

- 1) O teor de lipase está ligado ao tipo de nutrição do indivíduo;
- 2) Na caquexia os valôres são muito baixos;

3) Nos casos de tuberculose aguda (miliar, meníngea, basilar) os valores aumentados. Nos tuberculosos crônicos, com tendência à caseificação acentuada, a lipase desaparece quasi ou completamente;

4) Em condições de uremia, há diminuição da lipase;

5) Nas doenças infecciosas febris os valores estão muito aumentados, atingindo, em certos casos, valores muitas vezes maiores que o normal.

FIESSINGER e colaboradores (21) verificaram que em todos os casos de emagrecimento, qualquer que seja a causa, há uma diminuição da lipase, como se se tratasse de um transtorno físico-químico do sôro, dependendo de uma alteração do metabolismo em geral e concluem: "l'abaissement du pouvoir lipásique du serum est en rapport avec la deficiencia générale de l'organisme".

A maior fonte de lipase orgânica no sôro seria o fígado, uma vez que na tuberculose a função hepática está alterada, quer pela má absorção do material protéico, quer pelas toxinas produzidas pelas bactérias. MARZANI (42), em trabalho experimental bem documentado, confirmou que a variação da lipasemia está condicionada ao estado do fígado, não encontrando porém uma relação entre o poder lipásico de sôro e a forma clínica.

DOUAT e ERNESTO (17), em doentes hospitalizados em repouso, e bem alimentados, tratados com específicos, não encontraram orientação quanto à gravidade dos casos pelo "índice lipásico Seabra", o mesmo acontecendo com os resultados por nós obtidos.

O tratamento específico e o uso de certas drogas modificam também o teor da lipasemia (50, 64 e outros).

CONCLUSÕES

O "índice lipásico Seabra", determinado em 238 indivíduos radiológica e clinicamente normais (não tuberculosos) e 207 tuberculosos, (100 hospitalizados e tratados e 107 ainda no serviço de Triagem), não apresentou diferenças significativas entre os grupos.

As máximas ocorridas foram de 14 e as mínimas zero para os três grupos sendo a média de 5.3 para os normais e 5.0 para os tuberculosos. Os nossos resultados, que não coincidiram com os de SEABRA e colaboradores, foram entretanto semelhantes aos encontrados pela maioria dos autores (Quadros I e II).

Nos comentários apresentamos algumas das causas que fazem variar a lipasemia na tuberculose. Assim, os valores aumentados no início da doença, estariam ligadas à: a) produção de lipase pelo próprio bacilo; b) liberação exagerada de lipase pelos órgãos (fígado, pulmão e outros; c) ao estado geral do paciente.

O poder lipásico do sôro varia no mesmo indivíduo, dependendo do tipo de alimentação e tratamento específico.

Não existe uma relação entre o tipo e extensão da lesão e o "índice lipásico". Ao contrário do que afirma SEABRA, a lipase encontra-se au-

mentada no início da doença e diminuída ou ausente nos indivíduos caquéticos. Entretanto esta diminuição não tem valor diagnóstico ou prognóstico uma vez que se observam os mesmos resultados em indivíduos normais.

A determinação do "índice lipásico" não tem valor prognóstico ou diagnóstico na base sugerida pelo autor (SEABRA). O "reagente lipásico Seabra" (solução oleosa) não é estável, apresentando a mesma instabilidade que o de CHERRY e CRANDALL (MELLO e QUEIROGA 44).

ABSTRACT

The determination of blood lipase has been proposed by SEABRA as a method for detecting predisposition to initial or subsequent stages of tuberculosis; normal subjects having high titers (8-12 units), tuberculous patients low ones (5-7), falling to zero in advanced stages of the disease.

An assay of the method has been made by the AA. in sera of 238 non tuberculous subjects (419 tests) and 207 tuberculous ones (456 tests) following the technical procedures described by SEABRA.

All of them had their Roentgenographies taken at the same day of blood collection.

Factors interfering with blood lipase values in tuberculosis are discussed.

A relationship between the course of the disease and the serum lipase could not be confirmed. High and low values were found in initial as well as in advanced cases. Our results are in agreement with those recorded in the literature (Figs. I and II).

It seems that the general condition, rather than pulmonary lesions are responsible for the blood lipase values. There was no direct relationship between blood lipase titer and severity of pulmonary tuberculosis; however the data presented in this paper do not agree with such correlation, stated by SEABRA, FERNANDES and VICENTE.

BIBLIOGRAFIA

1. ALPER, C. — 1953 — Lipase (Tribytyrinase) in Standard Methods of Clinical Chemistry. 1 : 73. Academic Press Inc. N.Y.
2. ALTSCHULER, M.M. — 1930 — Der Gehalt des Blutes an lipolytischen Ferment bei der Knochen und Gelenktuberkulose und dessen Schwankungen bei verschiedenen Massnahmen. *Beit. Klin. Tuberk.* 74 : 479-88.
3. BACH, E. e LUSZTIG, L. — 1931 — Lipasenuntersuchungen am Leichenmaterial. *Virchow's Archiv.* 280 : 325-39.
4. BAUER, J. — 1912 — Ueber das Fettspaltende Ferment des Blutserums bei Krankhaften Zuständen. *Wien. Klin. Wochenschr.* 25 : 1376-80.
5. BERNHARD, A. — 1951 — Serum lipase (tributyrylase) in hypertension and arteriosclerosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 78 : 533.
6. BOGOCH, A., ROTH, J.L. & BOCKUS, H.L. — 1954 — The effects of morphine on serum amylase and lipase. *Gastroenterol.* 26 : 697-708.

7. CALMETTE, A. — 1936 — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Ed. Masson, Paris : 527.
8. CANDELL, S. & WHEELOCK, M.C. — 1946 — Serum amylase and serum lipase in mumps. *Ann. Intern. Med.* 25 : 88-96.
9. CARO, L. — 1913 — Fettspaltende Fermente im menschlichen Blutserum, ihre Abhängigkeit von Krankhaften namentlich Kachektischen Zuständen, ihre Unabhängigkeit von der histologischen Zusammensetzung des Blutes. *Zeitsch. Klin. Mediz.* 78 : 286-93.
10. CARO, L. — 1920 — Zur Frage der Herkunft und Bedeutung von Fettspaltenden Fermenten des menschlichen Blutes. *Zeitsch. Klin. Med.* 89 : 49-76.
11. CARRIÈRE, G. — 1889 — Variations de la lipase à l'état normal et pathologique. *C. R. Soc. Biol.*, 1 : 989-90.
12. CATTANEO, C. & SCOZ, G. — 1936 — Über die Enzyme der Pleuraergüsse. *Klin. Wochenschr.*, 15 : 1912-14.
13. CHERRY, I.S. & CRANDALL, L.A. — 1932 — The specificity of pancreatic lipase: its appearance in the blood after pancreatic injury. *A. J. Physiol.*, 100 : 266-73.
14. COMFORT, M. — 1937 — Serum lipase its diagnostic value. *A. J. Digest. Dis.*, 3 : 817-21.
15. CRANDALL, L. A. & CHERRY, I. S. — 1931 — Presence of an oil splitting lipase in the blood of patients with multiple sclerosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 28 : 572-4.
16. DAVIES, M. E. — 1954 — Diffusible lipase produced by staphylococci and its immunological activity. *J. Gen. Microbiol.*, 11 : 37-44.
17. DOUAT ERNESTO — 1955 — Trabalho apresentado na Soc. Bras. em Set. (comunicação pessoal).
18. DESBORDES, J. & GERMAN, A. — 1944 — Contribution à l'étude d'un enzyme lipolytique: la lipase. I Considération générale. II Dosage. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 26 : 509-15.
19. FALKENHEIM, C. & GYORGY, P. — 1923 — Die Prüfung von Tuberkulin Präparaten 'in vitro' mit der Hilfe der Serumlipasevergiftung. *Beit. Klin. Tbk.*, 55 : 466-9.
20. FERNANDES, R., CUNHA, M. & CULLINER, O. — 1954 — O valor da lipase na tuberculose. Resultados do Cadastro lipásico. Trabalho apresentado ao VIII Congresso Brasileiro de Tuberculose.
21. FIESSINGER, N., ALBEAUX-FERNET, M. & GAJDOS, A. — 1933 — Contribution a l'étude des lipases du sérum. *Ann. Med.*, 34 : 101-35.
22. FIESSINGER, N. & GAJDOS, A. — 1935 — La lipase hépatique en pathologie et en thérapeutique. *Ann. Med.*, 38 : 405.
23. FRISCH, A. & KOLLERT, V. — 1921 — Die sogenannten Blutlipasen bei Tuberculose. II Mitteilung. *Beitr. Klin. Tuberk.*, 47 : 146-59.
24. FRISCH, A. — 1921 — Die sogenannten Blutlipasen bei Tuberculose. III Mitteilung. *Beitr. Klin. Tuberk.*, 48 : 15-23.
25. GARNIER, C. — 1903 — Variations de la lipase du sang au cours de diverses infections et intoxications chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 5 : 1423-5.
26. GHIRON, M. — 1947 — Patologie generale della tubercolosi: ricerche sulla idrolisi dei lipidi del baccilo tubercolare e sulla difesa dell'organismo dell'azione necrosante dei lipidi stessi per opera della lipasi epatica. *Lotta contra Tuberc.*, 2 : 113-32.

27. GOLDSTEIN, N. P. & ROE, J. H. — 1943 — Studies on pancreatic function. I The dtn, of the lipodolytic enzymes of blood serum. *J. Lab. Clin. Med.*, 28 : 1368-79.
28. GOLDSTEIN, N. P., EPSTEIN, B. A. & ROE, J. H. — 1948 — A simplified method for tre dtn of serum lipase, using açuous tributyrin as substrate, with one hundred normal values by this method. *J. L. Clin. Med.*, 33 : 1547-51.
29. GOMORI — 1954 — Methods for quantitative estimation of hydrolytic enzymes in serum and other biologic fluids. *A. J. Clin. Pathol.* 24 : 99-110.
30. GROSSMAN — 1951 — Resumo no Brit. Abstr. 1165. Out. 1951.
31. HANGLEITER, H. & REUTER, A. — 1940 — Über den Lipasengehalt des Blutserums. *Zeit. ges. Exp. Med.*, 107 : 355-60.
32. HODES, M. E. — 1953 — Lipase (Tributyrinase) in Standard Methods of Clinical Chemistry. Vol. I, pag. 73. Academic Press Inc. N.Y.
33. JERGENSEN, F. H. & SIMONDS, J. P. — 1954 — The blood lipase in patients with peptic ulcers. Its relation to hepatic and pancreatic disease. *J. Lab. Clin. Med.*, 19 : 1054-58.
34. JOHNSON, TH., BOCKUS, H. L. — 1940 — Diagnostic significance of determination of serum lipase. *Arch. Inst. Med.*, 66 : 62-77.
35. JOHNSON, TH. & BOCKUS, H. L. — The present status of the lipase test. *A. J. Digest. Diseases.*, 10 : 1.
36. KRAUT, H. & BURGER, H. — 1938 — Über die Spaltbarkeit von Tuberkelfett durch Lipasen. II Mitteilung. *Zeit. physiol. Chem.*, 253 : 105-22.
37. KOLLERT, V. & FRISCH, A. — 1920 — Die sogenannten Blutlipasen bei Tuberkulose. *Beit. Klin. Tuberk.*, 43 : 305-25.
38. LAGERLÖF, H. O. — 1947 — Normal serum esterase and pancreatic lipase in serum in liver diseases. *Acta Med. Scand.*, 128 : 413-6.
39. LAGERLÖF, H. O. — 1947 — Normal serum esterase and pancreatic lipase in diseases of the biliary ducts and pancreas. *Acta Med. Scand. Suppl.*, 196 : 399-410.
40. LESNY, I., POLLACK, L. & EICHLER, V. — 1951 — Fluctuations du pouvoir lipolytique du sérum chez les malades atteints de sclérose en plaques. *Acta Neurol. Psych. Belgica*, 51 : 601-10.
41. MACHIDA, H. — 1935 — The serum lipase value in pulmonary tuberculosis Nagasaki Igakkai-Zasshi, 13 : 4. Resumo Chem. Abstr., 32 : 3810, 1938.
42. MARZANI, P. C. — 1953 — Ricerche quantitative e istochimiche su alcune attività enzimatiche nell'infezione tubercolare e nella silicose. *Arch. Sc. Med.*, 95 : 334-43.
43. MACLAY, E. — 1940 — A suitable substract for the dtn of pancreatic lipase in serum and other body fluids. *Ann. J. Med. Technol.*, 14 : 197-201.
44. MELLO, M. I. & QUEIROGA, LAURA, T. — 1955 — Considerações sôbre a técnica de determinação do "Índice lipásico Seabra". *Memórias do Inst. Osw. Cruz*, 53 : 545-55.
45. MEYER, J. & MALGRAS, J. — 1953 — Contribution à l'étude des lipases dans les sérum tuberculeux. *Bull. l'Acad. Nat. Méd.* 137 : 292-4.
46. OLSEN, O. & GOETTE, K. — 1920 — Über Serumhämolyse und lipolyse. *Bioch. Zeitsch.*, 112 : 188-202.
47. OORDT, VAN A. — 1936 — Über die lipolytischen Blutferment Tuberkulöser. *Deutsch. Medz. Wochnsch.*, 62 : 2047-9.

48. PARAF, J., DESBORDES, J. & GERMAN, A. — 1944 — Interêt pronostic de l'évaluation des enzymes lipolytiques dans le sérum des tuberculeux. C. R. Soc. Biol., 138 : 287-8 e Bull. Soc. Chim. Biol. 27 : 122-9.
49. PRINA, C. — 1952 — Lipase serica e Tuberculose nel coniglio. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 28 : 1877-7.
50. PRINA, C. — 1952(a) — Attività enzimatiche antibiotici e bacille tubercolare. Nota II Azione della lipasi pancreatica e della streptomina sul bacillo de Koch, sulla tributirina e su alcuni tweens Boll. Ist. Sierot. Milanese, 32 : 124-9.
51. PRINA, C. — 1953 — Sull'attività lipasica del bacillo di Koch. Arch. Sci. Med. Torino, 96 : 284-9.
52. PRINA, C. — 1953 — Attività enzimatiche, antibiotici e bacillo tubercolare. Attività lipasica del tesutto pulmonare nell'infezione tubercolare. Boll. Ist. Sierot. Milanese, 32 : 40-4.
53. ROCHA, J. M. & CULLINER, O. — 1954 — Lipase sérica na predisposição à tuberculose e na coqueluche| Arq. Pediat., 26 : 789-800.
54. SCOZ, G., CATTANEO, C. & GABRIELLI, M. C. — 1937 — Il consumo di ossigeno i poteri enzimatici del fegato e i poteri fosfatasi del sangue e dell'osso nella avitaminosi C sperimentali. Enzymol., 3 : 29-40.
55. SCOZ, G. — 1939 — Il potere tributirrasico del plasma e dei corpuscoli rossi del sangue. Azione dell'ac. citrico e dell'ac. ossalico; della conc. H e della quantità di sangue impiegato. Enzymol., 7 : 82-6.
56. SCOZ, G. & ZORGOLI, G. — 1940 — Le lipasi del plasma e delle emazie nel digiuno, rialimentazione, avitaminose C e ipertiroidismo; influenza esercitata sul potere lipasici del sangue dalle variazioni della quantità di sostanza attiva e del tempo di incubazione. Enzymol., 8 : 177-92.
57. SELIGMAN, A. M. & NACHLAS, M. M. — 1950 — The colorimetric determination of lipase and esterase in human serum. J. Clin. Invest., 29 : 31-6.
58. SEABRA, P. — 1952 — Sugestão de um cadastro lipásico para a profilaxia da tuberculose. Bol. Campanha Nac. Contra Tuberc. Junho 1952.
59. SEABRA, P. — 1954 — Die Soziale Bedeutung des Lipasekatasters. Zeit. Hyg., 139 : 121-9.
60. SEABRA, P. — 1955 — Lipasekataster. Zeit. Hyg., 140 : 573-7.
61. SIEBER, N. — 1908 — Die Fettsplattung durch Lungengewebe. Hoppe Seyler's Zeit. Physiol. Chem., 55 : 176-206.
62. SOLARINO, G. & TRIPODO, C. — 1948 — Plasmalipasi ematica e mezzi di difesa organica. I Comportamento della lipase ematica tributirrinica nel corso della vaccinazione antitifica sperimentali. Boll. Ist. Sierot. Milanese, 27 : 161-71.
63. TUBA, J. & HOARE, R. — 1951 — Human serum tributyrinase. Normal human serum tributyrinase levels. J. Lab. Clin. Med., 38 : 308-12.
64. TUBA, J. & HOARE, R. — 1951(a) — Human serum tributyrin. II Levels in tuberculosis. J. Lab. Clin. Med., 38 : 428.
65. VILLELA, G. G. & MELLO, M. I. — 1949 — Esterasemia. "O Hospital", 36 : 177-87.
66. WOLF, J. E. — 1938 — Vitamin und Fermentgehalt des Blutes im Verlaufe von Infektions Krankheiten in Hochgebirge-Schweiz. Med. Wchnsehr., 68 : 1393-5.