

ACÇÃO EXERCIDA PELOS LIPOIDES SOBRE O VIRUS DA TUBERCULOZE  
E SEU APROVEITAMENTO NA TUBERCULINO-TERAPIA

(COMUNICAÇÃO APRESENTADA Á 2.<sup>a</sup> CONFERENCIA SUL-AMERICANA DE  
HYGIENE, MICROBIOLOGIA E PATHOLOGIA)

Em trabalho publicado em dezembro do ano passado nas *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, tive ocasião de referir, ainda que de modo sumario, a bibliografia correlata ao assunto de que vou tratar na presente nota. Tenho, pois, em vista apresentando-a chamar a atenção dos que se dedicam a estes assuntos especializados, clinicos e bacteriologistas, para os fatos nela expostos e deduições e conclusões que deles se orijina e que se me afiguram de alcance pratico não desprezível.

Estudei naquele trabalho de modo geral as relações existentes entre a toxicidade da tuberculina e o organismo tuberculoso e mostrei que a hipersensibilidade na tuberculose não é fenomeno identico á anafilaxia, devendo antes ser considerada como um fenomeno de reacção celular autonoma e individual pois que "celulas do mesmo tecido, no mesmo individuo, solicitadas pelo mesmo toxico, podem agir de modo autonomo, individualmente e diversamente".

As minhas primeiras investigações sobre o poder reaccionario do organismo contra o virus infectante datam de 1909 (*Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. Ano 1909. Tomo 1 — Fac. 1). Tive nessa ocasião oportunidade de izolar e de estudar uma substancia existente nos ganglios tuberculosos capaz de destruir a fórma bacilar do virus da tuberculose e de transforma-la na fórma granular, quazi que contemporaneamente estudada por Múch,

Apresentava essa substancia que denominei "tuberculociraze" as propriedades gerais dos fermentos, ajindo a modo de um fermento lipolitico. A experimentação em cobaias com os extratos ganglionares cazeozos mostrou as características importantes da possibilidade de atenuar, quando, injetados no organismo tuberculoso, a virulencia do germen infectante, prolongando a vida dos animais em experiencia e de curar as lezões tuberculosas ganglionares nesses animais, permitindo que elas cicatrizassem apoz supuração, sem formação de fistula.

FIESSINGER (FIESSINGER, NOEL & MARIE, PIERRE, 1909 — *La lipase des leucocytes dans les exsudats*. C. R. Soc. Biologie T. 68 n.º 26) em seus memoraveis trabalhos sobre a lipaze leucocitaria atribue a esse fermento papel importantissimo na defeza antibacilar e constata *in vitro* a bacteriolize, ainda que menos intensamente do que eu havia anteriormente verificado.

As reacções de defeza dos organismos tuberculizados não permitem um estado de verdadeira imunidade ao organismo infectado; confere-lhes quando muito um aumento de rezistencia que pode ser considerado como determinante de um estado de *imunidade relativa*.

Complexas em extremo dizem essas reacções respeito á formação de anticor-

pos ao vírus considerado como elemento morfico (bacilo da tuberculose) e aos produtos de sua elaboração, tais como as toxinas difuzíveis, endotoxinas, fosfatídeos, gorduras neutras etc. Podem, pois, essas reações serem consideradas como reações gerais do organismo e reações locais, que mais propriamente exercem seu poder nos focos de infecção. É precisamente aí que a defeza antibacilar é mais intensa.

A modificação da fórmula leucocitaria e o afluxo de linfócitos sucedendo aos polinucleares na ativação do processo de fagocitose local permite que experimentalmente se observe e se acompanhe a destruição do envoltório cirozo do corpo bacilar e a consequente libertação das granulações que permanecem vivas com suas propriedades infectantes e que somente são destruídas pela ação dos fermentos proteolíticos.

No caso em questão são esses fermentos representados pelas proteases leucocitarias originadas nos polinucleares.

Torna-se assim necessário, para que haja a destruição do vírus da tuberculose, que se dê uma nova inversão da fórmula leucocitaria, de linfocitose local em polinucleose e é o que a clínica obtém com as injeções modificadoras no tratamento das tuberculoses locais (abscessos frios, tuberculose dos ganglios etc). Na elaboração dos anticorpos antibacilares entram como fatores importantes, ao lado das substâncias proteicas e quasi que certamente em íntima ligação com elas, os lipídeos cuja ação neutralizadora de toxinas ou mais propriamente *impediente ás reações hipersensibilizantes* é reconhecida por todos os experimentadores. Têm ainda os lipídeos a propriedade importante de desagregar as granulações do vírus da tuberculose, destruindo, como faz a tuberculociraze, a

carapaça ciroza que as envolve. É o que se observa quando se estuda sobre culturas ou emulsões bacilares a ação da colesteroína e da lecitina, isoladamente ou em misturas complexas com o colesteroína e éteres diversos. Assim se manifesta a ação desagregante desses corpos na bile e no óleo de fígado de bacalhão ou no óleo de balão, conforme verificação de MILLER e MILDRED POWELL e OWEN WILLIAMS e FORSYTH (MILDRED POWELL, 1913, *Influence of unsaturated fatty acids on the tubercle Bacillus. Liverpool med. — cir. Journ.* Vol 33 p. 213. MILLER, A. H., 1916, *Reactions of tubercle bacillus to sperm-oil. Journ. of Pathology & Bact.* Vol. 20 n.º 4. OWEN WILLIAMS & FORSYTH, 1909, *The influence of the unsaturated fatty acids in tuberculosis. Brit. med. Journ.* Vol. 2. p. 1.120).

A natureza íntima daquelas ligações ainda não está bem estabelecida. É contudo provável que sejam elas devidas ao fenómeno físico de adsorção para o que fala em favor a diversidade da constituição química dos lipídeos e a dissociabilidade do complexo formado que em alguns casos permite o reaparecimento da função hipersensibilizante dos tóxicos bacilares, para os quais, nesses casos particulares, ajem então os lipídeos como ativadores de lizinas e de venenos.

Não são, entretanto, esses os casos mais comuns.

Pode-se mesmo afirmar que “a tuberculina tratada em determinadas condições pela lecitina e pela colesteroína, pelos lipídeos da bile e pelos lipídeos e outros princípios mal definidos do óleo de fígado de bacalhão se mostra com suas propriedades hipersensibilizantes atenuadas, de modo a poder ser empregada em serie terapeutica, sem receio de phenomenos reacionais prejudiciais, conservando entretanto propriedades imunitivas e curativas”.

Esta asseveração que eu fiz em 1917 continua a ter a sua demonstração nos cazos clinicos em que a tuberculina de meu preparo (T. O. B2), modificada por esses lipoides, tem sido empregada.

A razão biologica da atenuação das toxinas e dos virus deriva, no meu modo de vêr, da faculdade importantissima dos lipoides facilitarem como vetores na osmoze celular a incorporação gradualmente lenta daqueles principios á intimidade do organismo celular defensor reajente, permitindo a dijestão mais regular e completa que sem o auxilio dos lipoides se daria *ex-abrupto*, determinando surtos agudos de hipersensibilidade, como succede na grande maioria dos cazos dos organismos profundamente intoxicados, com as tuberculinas não modificadas.

Nestes a falencia do poder reacionario da celula defensora se traduz pela diminuição progressiva dos fenomenos bioquimicos celulares — atos fermentativos de proteinas, desaparecimento da catalaze e das per-oxidazes reguladoras da respiração celular, acarretando desta sorte a asfixia do elemento nobre e consequentemente sua morte. A função pois dos lipoides adicionados alem da de vetores acima referida se traduz ainda como de ativadores das ações fermentativas e respiratorias o que permite poderem ser eles considerados como reguladores da ação da catalaze protoplasmica e das per-oxidazes nucleares, favorecendo a respiração celular ou, como admite BANG, *governando* os processos diastazicos.

Em 1914, em artigo inserto nos *Archivos Brasileiros de Medicina (Therapeutica da Tuberculoze, Arch. Braz. de Med. Ano IV, Maio 1914, n.º 5)*, referindo-me ás reações anafilaticas, disse eu: "E' por elevação e coordenação dos fenomenos nutritivos que se deve proceder á ele-

vação do coeficiente de rezistencia. Resume-se, pois, todo o problema em investigar os meios conducentes a facilitar a nutrição do elemento parazitado, coordenar os atos fermentativos das celulas nobres dos orgams atacados, destruindo ou eliminando os toxicos intra-celulares á proporção em que são formados, e assim reduzir á impotencia o parazito que do seu *substratum* se nutre e á custa de sua organização estrutural prolifera". Em 1918 repetindo o juizo expellido em 1917 eu concluo dizendo que um papel regulador é atribuido aos lipoides que governam a nutrição celular coordenando os fenomenos de osmoze, *na estrutura da membrana*, prezidindo os atos fermentativos de nutrição e de oxidação (respiração celular), *na intimidade do plasma e da substancia nuclear*.

A aplicação destes principios ao preparo de uma tuberculina modificada forneceu-me, por tecnica adequada, um produto que denominei T. O. B2 e que sendo empregado ha dois anos tem me dado resultados satisfatorios. De manejo facil e porque não se temam reações violentas creio ter ele rezolvido o problema da tuberculino-terapia na clinica particular em que a assistencia do facultativo é menos assidua que na clinica de Sanatorios. Uzada a T. O. B2 em cazos de absoluta contraindicação para o tratamento tuberculínico, como nos de caquexia tuberculosa, foi esse agente terapeutico tolerado sem determinar reações violentas, permitindo em alguns deles melhoras apreciaveis aos metodos de exploração clinica assim como tambem a dezintoxicação progressiva que se traduziu por apirexia dos pacientes, volta do apetite e desaparecimento dos suores. Dois desses cazos que termina-

ram pela morte, demonstraram cabalmente a perfeita tolerancia nelles estabelecida, que provavelmente teria permitido um resultado proveitoso si não se tratasse de cazos de tuberculoze febril (Maxima de 39,8 em um deles), conjetiva com lezões extensas complicadas já de profunda adinamia, em franca caquexia e onde todas as esperanças de cura haviam desaparecido quando foi iniciado o tratamento que perdurou por 9 mezes (doentes da clinica do Ex.º SR. PROF. ROCHA FARIA e do Ex.º SR. DR. JOAQUIM MOREIRA).

Melhores resultados teem sido obtidos em cazos de lezões pulmonares menos extensas, com a coexistencia do elemento febre e eliminação de bacilos; traduziram-se esses resultados pelas apreciaveis melhoras dos doentes (clinicas dos EXMS. SRS. PROFS. AGENOR PORTO e GUILHERME DE MOURA e do EXM.º SR. DR. GENESIO PACHECO) ou pela cura completa (clinicas dos EXMS. SRS. DRs. JOSÉ BASTOS, GASTÃO DE FIGUEIREDO e TORNAGHI) tendo alguns destes doentes adquirido em 6 mezes de tratamento 12 a 16 quilos de pezo e conseguido todos eles o desaparecimento dos sintomas morbidos, subjetivos e objetivos.

Dos doentes tratados por lezões pulmonares, de que tenho tido conhecimento durante o periodo de dois anos, sómente em 4 cazos houve necessidade da suspensão do tratamento pela intolerancia dos pacientes, estabelecida em dois deles no decurso do tratamento, e em outros dois que se manifestou logo á inoculação das primeiras dozes. Um desses cazos dizia respeito a uma doente com lezões abertas na apparencia, porem, da melhor saude e cuja melhoras no foco de infecção se acentuaram com a apli-

cação das duas primeiras series terapeuticas empregadas e que ao iniciar a terceira serie manifestou fenomenos conjestivos intensos. O mesmo sucedeu com outra doente febril cujas melhoras com as duas primeiras series, por notaveis, faziam prever um feliz exito no tratamento.

Nesta ultima doente a febre desaparecera e o apetite havia voltado quando com o inicio da terceira serie se manifestaram os fenomenos conjestivos repetidos por cujo motivo foi o tratamento suspenso. (Cazos da clinica do EXM.º SR. PROF. ARTIDONIO PAMPLONA). Os outros dois cazos de intolerancia dizem respeito a doentes que permaneciam sob a influencia de conjestões intensas, com escarros hemoptoicos e pequenas hemoptizes e cujo estado não foi agravado nem modificado pela aplicação das dozes iniciais.

O tratamento foi suspenso nesses doentes por não se ter notado modificação favorável aos pacientes, sendo-lhes injetadas sómente as 3 primeiras dozes da serie terapeutica.

Nas tuberculozes locais os resultados teem sido os melhores que se podem dezejar. Cazos de tuberculoze ocular (iridocoroidite) em breve foram beneficiados (cazos das clinicas dos EXMS. SRS. PROF. ABREU FIALHO e DRs. LEAL JUNIOR, LEAL NETO e GÓES).

Assim, pois, terminando acredito poder concluir: "E' possivel afastar as inconveniencias do tratamento tuberculino empregando-se uma tuberculina modificada pela ação dos lipoides, de acôrdo com os principios acima exarados. Pode-se desta sorte tornar pratica e extensiva á clinica particular a tuberculino-terapia."

A. FONTES.