

PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

Tratado de Semiótica Nervosa, pelo Dr. Aloysio de Castro — Briguier & C., Editores. 1914. Rio.

Revista dos Cursos da Faculdade de Medicina da Bahia—1911 e 1912 — N. X.

— *Contribuição para o estudo dos sifonapteros do Brasil*, pelo Dr. Almeida da Cunha.

— *The American Journal of insanity* — Vol. LXIX — N. 5.

— *Estatística Demographo-sanitaria da cidade do Rio de Janeiro* — Janeiro 1914 — N. 1.

— *Tratamento racional da febre amarella*, pelo Prof. Prado Valadares.

— *The British Journal of Children's Diseases*—N. 124—Abril 1914.

— *Policlinica* — Abril 1914. N. 10.

— *A Medicina Moderna* — N. 244, Abril 1914.

— *Gazeta Clinica* — Maio 1914. N. 9.

— *Gazette des Hôpitaux* — Abril de 1914. — Ns. 40 a 46.

— *Brasil Medico* — Maio 1914. — Ns. 17 e 18.

— *Prager Medizinische Wochenschrift* — Janeiro, Fevereiro e Março de 1914. — Ns. 4 a 11.

— *Los Progresos de la Clinica* — Dezembro 1913. — N. 12.

— *La Revista Medica* — Janeiro e Fevereiro de 1914 — 105 e 106.

— *A Tribuna Medica* — Março 1914. — N. 6.

— *Le Progrès Medical* — Maio 1914 — N. 18.

— *Paris Medical* — Abril e Maio de 1914 — Ns. 21 e 22.

— *Policlinica* — Março e Abril de 1914. — Ns. 15 e 16.

— *Boletin Mensual del Museu Social Argentino* — Março de 1914. — N. 25.

— *Archivos de Assistencia á Infancia* — Março de 1914 — N. 1.

— *Tropical Medicine and Hygiene* — Abril 1914. — N. 8.

— *Revue de Medicine et d'Hygiene Tropicales* — N. 1 — Anno 1914.

— *La Presse Medicale* — Agosto 1913 — N. 69.

TRABALHOS ORIGINAES

Therapeutica da tuberculose

PELO

Dr. A. FONTES.

Do Instituto Oswaldo Cruz — Manguinhos

De todos os problemas medicos, sem duvida um dos que mais interessa a humanidade, é o da therapeutica da tuberculose. A legião de investigadores que ha seculos vem se occupando desse assumpto, tem tido sómente como resultado a desillusão sempre presente quando crê attingir a méta orientadora de seus esforços.

O problema que, em synthese, pôde ser proposto “destruição do parásito na cellula que o hospeda” e que, sob esse enunciado, se apresenta com diaphania simplicidade, complica-se de tal modo, quando se penetra nelle, apresenta tantas faces por onde poderemos encaral-o, mostra tantas condições que devem ser attendidas na sua elucidação, que até hoje tem sossobrado a sciencia, continuando inschível a incognita, a despeito do trabalho herculeo de gerações. E’ que até agora não houve acaso feliz que presentecasse alguém com essa solução, e, á proporção que se obtem um ponto no caminho da elucidação do problema, novas soluções são pedidas, por se multiplicarem as incognitas de tal modo que a solução da equação principal passa a depender do valor das incognitas das equações accessorias.

E’ que o caminho apezar de muito antigo e muito trilhado mostra-se inteiramente novo no dominio da bio-chimica, em cujos factos e em respectivas leis, sómente nelles, encontrará o experimentador do futuro a razão daquelles phenomenos que a natureza tão bem executa e que, zombando dos nossos esforços actuaes, se conservam envolvidos na mais densa obscuridade.

Sabe-se em relação á tuberculose que, molestia por infecção chronica, como na maioria dos casos se apresenta, é ella devida a um parasito (bacillo de Koch) que se hospedando em uma cellula ahi se desenvolve e prolifera.. Conhecem os bacteriologistas mais

ou menos bem a anatomia e a biologia do germen; o anatomo-pathologista a lesão que elle causa; o clinico os disturbios que elle determina, não conhece porém o biologista, pelo menos de modo perfeito, que relações existem entre o parasito e a intimidade da cellula que lhe fornece a vida em troca de sua necrose e desagregação:

*
* *

O estudo do chimismo cellula a despeito dos esforços dos biologistas acha-se ainda em phase verdadeiramente alchimica. Proceda-se á dissociação histo-chimica e reconhecer-se-á na cellula orgãos que sob apparente simplicidade, com o progresso da analyse, resolvem-se outros, cuja complexidade crescente, de ordem chimica e não morphologica, assombra e embaraça o espirito do pesquisador.

Da ideia de um protoplasma, cercado ou não de membrana, da ideia de nucleo com ou sem nucleolo, passa-se logo pela verificação histo-chimica ao reconhecimento de substancias albuminoides diversas (granoplasma ou cytose, nucleinas, globulinas, plastinas, etc.), cada qual de molecula mais diferenciada, de propriedade mais bizarra, que as distinguem entre si e que, muito naturalmente, têm funcções varias ainda não inteiramente elucidadas. Têm sido entretanto ensaiadas as relações existentes entre esses corpos e a funcção do oxygeno cellula ("Unna"). Si, os phenomenos physico-chimicos produzidos pelo NaCl em grãos diversos de dissociação nos mostram a existencia de albuminas diferentes, como os trabalhos de "Unna" verificaram; si a semi-permeabilidade da membrana cellula, de accordo com aquellas dissociações, separa corpos do mesmo grupo, de propriedades porém diversas, poderemos prever que importancia exercem esses phenomenos physico-chimicos, determinados pela materia em estado colloidal, no metabolismo cellula. Attenda-se agora a que esses phenomenos podem ser alterados por causas em extremo subtis, as quaes quasi que em sua absoluta maioria nos são inteiramente desconhecidas.

E, não se pense serem sómente as albuminas os corpos preponderantes na bio-chimica da cellula: outros corpos existem de natureza tambem complexa que representam pelo menos funcção tão importante quanto ellas. Refiro-me aos lipoides cellulares. A nutrição cellula acha-se intimamente ligada á natureza desses corpos a cuja custa se faz o intercambio cellulo humoral.

Esse intercambio não traduz, entretanto, o acto vital assimilador ou dessamillador em sua essencia; senão como o expoente daquelles phenomenos que sómente podem ser executados á custa

de energia despendida nas acções fermentativas, que derivam de substancias ainda mal conhecidas, denominadas fermentos, e que representam o verdadeiro substractum vital das cellulas—"anima cellulae".

Entre os actos bio-quimicos da cellula occupam lugar saliente os phenomenos de redução e de oxidação cujo reconhecimento foi facilitado por delicadissima micro-quimica instituida por UNNA, com os seus estudos sobre os pontos de redução e de entrega de oxygeno nas cellulas. Vieram esses trabalhos esclarecer um pouco os intercambios protoplasma-corpuseulos protoplasmicos, corpuseulos acidos, protoplasma-nucleo, nuclea-nucleolo.

Esses conhecimentos de ordem inteiramente theorica não permitem ainda conclusões que conduzam a resultados praticos.

As acções fermentativas, que no chaos em que se debate a bio-quimica não puderam ser ligadas á constituição mollecular do substractum material que as produz, deixam-se sómente reconhecer por seus effectos, mal conhecidos em si proprios e nas leis que os regem. São, entretanto, os fermentos os corpos orientadores dos actos bio-quimicos por excellencia; isso se verifica nos actos vitales mais simples como, entre outros, na respiração cellular.

A fixação do oxygeno na intimidade da extractura viva, protoplasma ou nucleo, só á custa de substancias especiaes pôde ser obtida, e essas substancias enquadram-se entre os fermentos (Catalases, oxidases e peroxidases).

Resulta dos trabalhos de UNNA que, nos tecidos animaes, os nucleos possuem qualidades eminentemente oxydantes.

A demonstração desse principio elle dá pela coloração azul com o Rongalitweiss, coloração produzida pela substancia nuclear, que contrasta com o protoplasma que não a produz.

Essa coloração deriva de uma oxydación que é produzida por acção fermentativa.

Para explicar a chegada do O livre á intimidade do nucleo, sem que elle tenha sido fixado pela substancia protoplasmica, UNNA aventa a hypothese da ausencia de catalase no nucleo, ao contrario do que se dá com o protoplasma.

Em concordancia com essa hypothese verificou esse autor que a quantidade de catalase é mais ou menos proporcional ao poder da redução dos tecidos.

Como a capacidade reductora das cellulas está ligada principalmente ao protoplasma resulta que *nelle reside principalmente o poder catalytico* (UNNA).

O protoplasma recebe o oxygeno activo sob a fórma de peróxido de hydrogeno ($H^2 O^2$); parte d'elle é utilizado pelo protoplasma, outra parte é entregue á acção da catalase que, decompondo-o, leva-o ao nucleo, sob fórma inactiva onde elle penetra.

Ahi existem forças que tornam o oxygeno mollecular ($O=O$)

novamente activo, visto que o O mollecular, pela acção das oxigenases, se transforma novamente em per-oxydo, sob esse estado e activo é elle armazenado no nucleo. Em resumo, pensa UNNA que: o protoplasma é o lugar de redução, porque contém catalase e não contém per-oxydase e o nucleo é o lugar de produção de óxygeno activo porque contém per-oxydase e não catalase.

As reacções lipoidicas devem tambem ser consideradas como derivantes de acções fermentativas, como resulta dos recentes trabalhos sobre a bio-chimica dos lipoides de sôro do sangue. Por elle vemos a função importante representada por esses corpos nos phenomenos de nutrição celllular, e, no que para nós é importantissimo, nos phenomenos attribuiveis á immundade das molestias infectuosas.

E' opportuno citar agora o phenomeno do desvio do complemento, que, pelo menos na syphilis, é uma reacção que se passa entre lipoides, parecendo ainda que esse desvio só se dá pela predominancia de certos lipoides sobre outros de propriedades differentes, predominancia que rompe o equilibrio que deve existir entre elles na constituição da crase sanguinea. Fui levado a assim pensar pelo seguinte facto:

Tomando sôro humano normal e procedendo á reacção de WASSERMANN classica obtive resultado negativo; extrahi desse sôro os lipoides soluveis no alcool e procedendo a uma nova reacção, onde empreguei os mesmos lipoides sob a mesma dosagem utilizada no methodo classico para o sôro completo, otive uma reacção fortemente positiva. Nada posso, contudo, concluir definitivamente, pois ainda tenho esse problema em estudo.

As reacções de fermentos são reacções reversiveis e, por assim serem, poderemos comprehender o automatismo da vida celllular pelo automatismo que preside as acções reversiveis. Desde que o equilibrio entre ellas seja rompido, por qualquer causa superveniente, resultará uma função imperfeita na celllula, uma molestia celllular que poderá acarretar a morte della.

Um problema importante divisa-se então, é o que deriva do apparecimento de fermentos no organismo celllular após a morte della.

Compreende-se. pelo que acima foi exposto, que a morte da celllula coincide com a parada das acções fermentativas que determinam e orientam o intercambio celllular, e essa coincidência nos é mostrada pela acção dos venenos celllulares que tambem são venenos para os fermentos, como succede entre outros com o acido cyanhydrico.

Os fermentos autolyticos parecem comtudo originarem-se da morte da celllula, pelo menos por uma observação superficial.

Se considerarmos, porém, esses fermentos de desagregação como preexistentes no organismo celllular do mesmo modo que os

fermentos organizadores e agindo com elles em equilibrio instavel, torna-se-nos mais facil comprehender que elles se possam apresentar em um determinado momento, pela ruptura desse equilibrio, por causas as mais subteis, entre as quaes poderemos citar, no caso dos fermentos digestivos, por serem melhor conhecidos, a mudança de reacção no meio em que elles agem.

O tratamento da tuberculose tem obedecido a duas correntes de idéas principaes: idéas que se fundam no ataque directo ao germen, visando a destruição d'elle e idéas que se baseiam na elevação da resistencia organica, de sorte a, por processo indirecto, neutralizar os effeitos maleficos do parasito e reduzir-o assim á função de saprophyta ou modificar as condições de nutrição d'elle até ser obtida a sua destruição completa.

Os methodos pertinentes á primeira categoria assentam-se em dados scientificos, derivantes todos elles da noção de afinidade especifica entre o bacillo e agentes chimicos ou biologicos capazes de destruirem-no. Ahi podemos tambem enquadrar os agentes phisicos, taes como a luz e as irradiações.

Originaram-se assim a physiotherapia, a chimotherapie e a biotherapia.

Entre esses tres methodos therapeuticos indiscutivelmente é o da biotherapia aquelle que melhores resultados tem apresentado, quer que o consideremos sob a modalidade toxinotherapica, pela reactivação da formação de anticorpos, quer pelo emprestimo desses anticorpos, gerados em organismos heterologos, como succede com o emprego dos sôros therapeuticos.

Infelizmente os resultados obtidos com esses methodos falliveis em grande maioria de casos, não são isentos de perigos, isso porque os phenomenos de immuniidade artificial na tuberculose são tão incertos em sua producção, são tão fugazes suas manifestações, que na pratica therapeutica o aproveitamento delles é de vantagem muito relativa. A propria toxinotherapia que, em certos casos, age milagrosamente, nos traz a desillusão de cura completa com o apparecimento das recahidas e com a observação das intolerancias.

A toxinotherapia determinando no organismo tratado, na melhor das hypotheses, a formação de anticorpos aos venenos diffusiveis do bacillo, pôde conferir um certo gráo de resistencia á infecção, corrigindo no estado geral todas as perturbações que derivam da intoxicação tuberculinea. Mesmo nos fôcos de infecção, por modificação dos tecidos tuberculisados, derivantes dos processos congestivos anaphilacticos, poder-se-á reconhecer, ás vezes, uma melhora pela regressão do processo inflammatorio chronico ou uma aggravação d'elle tendendo a eliminação do tecido. Os venenos, adherentes ao bacillo, não são porém neutralizados. O elemento infectante, ainda mesmo phagocytado, continúa a se des-

envolver e a poder constituir novos focos pela abertura do foco primitivo.

A observação da phagocytose na infecção tuberculosa nos conduz a concluir a fallencia desse acto defensivo do organismo, pela incapacidade da cellula phagocytaria em destruir o parasito. Entretanto, na infecção especifica ganglionar, como na do tecido cellular, observa-se a formação, por parte do tecido reagente, de substancias capazes de destruir o bacillo, isto é, de transformar a fórma bacillar em fórma granular.

Entre outros principios que possam ter essa acção, um seguramente a possui, e este foi por mim estudado ha alguns annos atraz.

Trata-se de um fermento lypolytico, tambem estudado por BERGEL e por FIESSINGER e que tem a propriedade de saponificar ao involucro cereo-gorduroso que reveste o bacillo. Assim origina-se a fórma granular, que ainda que infectante não produz pús emquanto agir sob essa fórma; pela proliferação do virus, elle adquire de novo a fórma bacillar, o que augmenta a virulencia do germen.

— *A fórma granular é uma fórma attenuada do virus da tuberculose que não pôde ser fixada em sub-culturas, porque desde que ella encontre condições favoraveis á sua proliferação, ella volta ao typo de bacillo acido-alcool resistente.*

Assim, pois, nos ganglios tuberculosos e no pús de natureza tuberculosa, existem principios que modificam a virulencia do germen.

Esses principios modificam tambem a evolução da infecção tuberculosa experimental, como tive occasião de mostrar em trabalho publicado em 1910. Essa modificação se dá principalmente nos orgãos homologos aos que produziram o pús de onde esses principios foram retirados, taes como ganglios e tecido cellular que resistem nos animaes tratados a infecção experimental, permitindo que as lesões nelles produzidas cicatrizem. No decurso da infecção as visceras não são, porém, poupadas senão de um modo muitissimo relativo como se verifica pela comparação com as visceras dos animaes testemunhas. Os animaes tratados morrem tambem victimas da generalisação da infecção.

Isto significa não ter havido nos animaes tratados destruição completa do parasito da tuberculose; quando muito a sua virulencia é modificada de par com a alteração de sua fórma (passagem á fórma granular).

E' que a ausencia de fermentos proteolyticos assegura a permanencia da fórma granular parasitada.

Melhores esperanças não foram realisadas com os methodos sôrotherapicos. Desde as primeiras experiencias de RICHER e HENRIOTTE, até as de MARAGLIANO, e tantos outros, nada de positivo

se obtive em relação ao tratamento da tuberculose. A produção de anticorpos, incerta como já tive occasião de referir, e quando existentes, sendo representados sómente por anticorpos parciais, não permitem que se lance mão delles com segurança.

A chimo-therapia utilizada desde ha muito com a applicação de agentes chimicos diversos, entre os quaes o iodo, o arsenico e os phences occupam os lugares preponderantes, ao lado de alguns successos encorajadores, como sóe succeder com todos os methodos therapeuticos na tuberculose, em breve ficou reduzida ao que della se poderia esperar, muito pouco em realidade para tão magno problema.

De novo acham-se em fóco esses processos após os brilhantes resultados obtidos por ERLICH no tocante ás espirilloses. Foram renovados os ensaios anteriormente feitos com diversos corpos em combinações diferentes e, entre elles, o cobre logrou despertar algumas esperanças. Actualmente ensaiam-se diversas combinações de antimonio, platina e de ouro; os resultados, porém, não têm sido por apreciaveis.

Resta-nos a physio-therapia, considerada quer sob a fórmula de luz solar, quer sob a fórmula de irradiações (finsentherapia, raios ROENTGEN, radiotherapia). Só em condições muito especiaes se obtem vantagens reaes com esses methodos.

Sem duvida, cabe a palma entre os methodos therapeuticos applicados a essa infecção chronica áquelles que derivam da experiencia secular, ainda que empirica. E' o regimen da hygiene na sua expressão mais simples, ar, luz e alimentação convenientes, que os melhores resultados tem offerecido no combate contra a infecção.

Isso é obtido, porém, não pela acção directa desses agentes sobre o parasito, mas sim, determinando no organismo parasitado reacções que se oppõem á invasão delle pelo microbio, e que neutralizam os effectos damninhos da cultura que se processa in vivo.

Essas reacções são por ora desconhecidas, quasi que em sua totalidade.

Na explicação dellas encontramos embaraços a todo o momento.

Não se póde attribuir a defesa que se opera nos organismos resistentes exclusivamente á formação de anticorpos, comprehendidos sob a accepção pela qual são essas substancias conhecidas nos phenomenos communs de immuidade. Sabe-se quão importantes são os phenomenos de anaphylaxia na infecção tuberculosa. Por outro lado não se póde tambem pensar serem os phenomenos anaphylacticos os exclusivos orientadores da cura espontanea do organismo infectado, como parece resultar das observações de curas experimentaes tuberculínicas, pois sabemos que as congestões repetidas aggravam em geral o prognostico do caso.