

Trabalho do Sanatoria "Padre Bento"
Departamento de Profilaxia da Lepra - São Paulo

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA PATOLOGIA
E TERAPEUTICA DA LEPRO**

**Eritrosedimentação e evolução da doença; ideias sobre
terapeutica baseada nas Funções do reticulo-endotelio.**

FRANCISCO RIBEIRO ARANTES

Médico do Sanat. "Padre Bnto"

SISTEMA RETICULO-ENDOTELIAL

*Historico — Anatomia —
Fisiologia.*

HISTORICO —

A denominação de *sistema reticulo endotelial* (S. R. E.) foi usada pela primeira vez por ASCHOFF, em 1922, em um trabalho sobre biligenia. Ainda ASCHOFF e seus discipulos LANDAU, KIYONO, Mc LEE e outros, em período que vai de 1913 a 1925, reuniram, com grande clareza, esse conjunto de celulas ás quais se assinalam papeis importantes no organismo, dando ordem aos estudos até então esparsos e, englobando-as, deu-lhes a denominação acima.

Passemos uma rapida revista nos estudos feitos até aquele momento. MAXIMOV, estudando o tecido conjuntivo, reunio os conhecimentos da época, assim discriminando seus elementos: os *fibroblastos*, as *mastzellen* (EHRlich), os *clasmaticitos* (de RANVIER), celulas adventicias (de MARCHAND), *células regicrinas* (RENAUT), os *macrofagos* (METCHNIKOFF),

plasmazellen (UNA) *poliblastos* (MAXIMOV), *celulas gordurosas*, *celulas errantes com granulações acidofilas*, *pequenas células sem granulações*, *redondas*, *ameboides e mononucleares errantes*.

Aparecem depois, fazendo seguimento a esses estudos, de 1904 a 1913, trabalhos de RIBBERT (1904), BOFFARD (1906), GOLDMANN (de 1909 a 1913) sobre as *colorações vitais*, fenomeno esse já conhecido de VIRCHOW, que havia estudado a migração dos granulos de tinta da china na tatuagem. O metodo consistia em pesquisar no organismo quais as celulas que retinham certos corantes quando injetados em vida. As celulas do organismo foram, então, divididas por GOLDMANN, que usava os pirróis azul e roxo, segundo tinham ou não propriedade de reter o corante, em: *pirrofilas* ou *pirrolofilas* e *pirrofobas* ou *pirrolofobas*.

Após estes, surgem ASCHOFF e seus discipulos que põem aqueles estudos em ordem e os sistematizam.

O estudo do s.r.e. é uma aquisição recente da medicina, de maneira que a todo passo se nos deparam dificuldades, desde a sua *anatomia*, ainda hoje discutida quanto á participação ou não de certos elmentos no sistema, sua *fisiologia* bastante complicada, com modificações humorais dificeis de serem esclarecidas, até sua *patologia*, um campo ainda aberto as investigações. Por ora devemos nos contentar mais com suas funções do que com sua anatomia, pois naquele particular o s.r.e. está mais ou menos individualizado.

ANATOMIA —

Em 1924 e 1925 ASCHOFF e seus colaboradores, KIYONO, dividiram as celulas elementares fagocitarias, de acordo com a rapidez e intensidade com que reteem os corantes injetados vitalmente, nos 6 grupos seguintes:

1. as celulas endoteliais dos vasos sanguineos e linfaticos, que acumulam o carmin em finissimas granulações, quando a coloração é muito intensa;
2. os fibroblastos ou fibrocitos, que dão origem aos tecidos de sustentação, celulas fixas do tecido conjuntivo, que, tambem, depois de intensa e prolongada coloração, reteem finas granulações apenas com mais facilidade que as do grupo 1;
3. celulas do reticulos da substancia cortical e dos cordões da substancia medular dos ganglios linfaticos, e o reticulo de todas as formações linfóides em geral. Todas estas celulas armazenam com relativa facilidade.
4. os endotélios sinsissiais reticulados que limitam os seios infaticos, sires sanguineos esplenicos, os capilares sinusoides do figado (celulas estreladas de KUPFER), da medula ossea, hipofise, su-

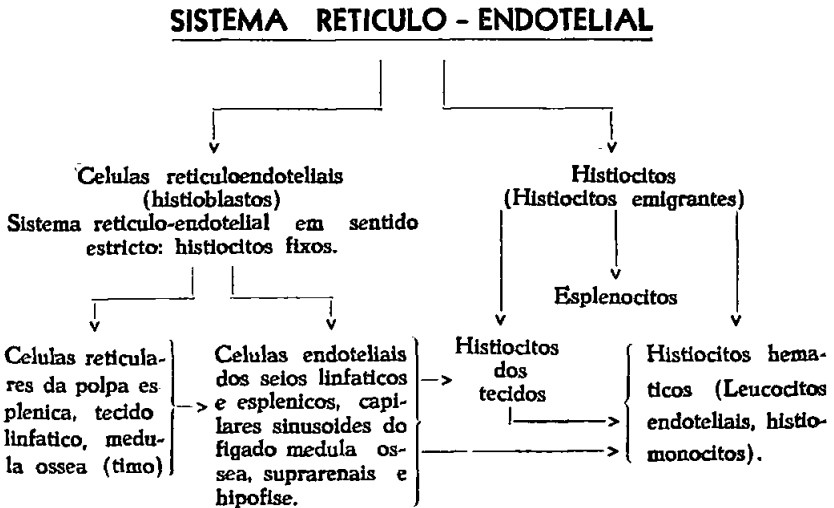
prarenal. que se coram mais facilmente que as células dos grupos anteriores;

5. os histiocitos ou células móveis do tecido conjuntivo (clasmatocitos de RAVIER, células adventíciais de MARCHAND, etc.) que reteem o corante com a mesma facilidade das do grupo anterior, especialmente se se acham em atividade;
6. os esplenocitos (macrófagos isolados da polpa esplênica) e os monocitos coráveis vitalmente (leucócitos endoteliais, histiocitos do sangue) que se originam dos elementos dos grupos 4 e 5.

Os grupos 3 e 4 são caracterizados pela rapidez e intensidade com que se coram e foram chamados por ASCHOFF e KIYONO *s.r.e. propriamente dito (sensu strictu)*. Os grupos 5 e 6 são denominados *histiocitarios* por KIYONO e, juntamente com os 3 e 4, formam o *s.r.e. no sentido geral*.

Esquemáticamente ASCHOFF reuniu o *s.r.e. propriamente dito* e o sistema histiocitario de KIYONO e lhe deu, com LANDAU, o nome de *sistema reticulo-endotelial* (em geral) ou *aparelho metabólico*.

A síntese do que ficou dito atrás, encontra-se no quadro abaixo, retirado de VARELA:



Neste esquema podem-se observar as relações entre os diversos grupos do sistema.

Poderia caber aqui um estudo morfológico dos elementos do s.r.e. porém achamos carecer isso de necessidade, por nos afastar do escopo que temos em mente, que é reunir, apenas, como introdução, dados resumidos sobre o mesmo, para entrarmos, então, propriamente no motivo de nosso trabalho.

Quanto á sua *embriologia*, sabemos que as células que compõem o s.r.e. teem todas uma origem comum, isto é, o mesênquima, e no organismo apresentam-se com características embrionárias. VARELA diz que "*um dos caracteres fundamentais do s.r.e. consiste em permanecer por toda a vida em estado embrionario, conservando, portanto, todo o potencial evolutivo do mesênquima*", com o que URTUBEY concorda, chamando o s.r.e. de *sistema mesenquimatoso persistente*.

Os elementos do s.r.e. possuem laços estreitos nas suas funções e, mais por estas e pela sua origem, que propriamente pela sua anatomia, é que constituem um sistema como o cardio-vascular, respiratorio, etc..

PIANESE, falando do s.r.e. disse, pitorescamente, que acrescentaria, como sub-titulo, "*la rivincita dello stroma sul parenchyma*", pois que BARD chama o tecido conjuntivo de *plebe conjuntiva!*, sendo nobre apenas o parenquima.

Dadas suas características embrionárias, os elementos do s.r.e. possuem a faculdade de evoluir de conformidade com a solicitação que lhe é feita.

FISIOLOGIA — Propriedades e funções (*coloração vital, fagocitose, bloqueio*).

Quando se injetam "in vivo" certas substancias corantes, determinadas células do organismo as reteem, aprisionam-nas e a histologia demonstra que estas células são aquelas que formam o s.r.e.: esse fenomeno, que reúne em uma função comum as células do reticulo-endotelio, é denominado *coloração vital*. Os corantes injetados são logo retidos, armazenados (*speicherung* dos alemães), pelas células do s.r.e., a principio em granules finissimos, difficilmente visiveis ao microscopio, que, a pouco e pouco, pelo conglomerar-se de novas particulas, formam granulos maiores que são perfeitamente visiveis, originando-se até mesmo precipitados se se intensifica a injeção. E' de notar que aquilo que aqui se observa não é uma coloração do protoplasma ou do nucleo porém, tão somente, presença de granules nas células.

A coloração vital é condicionada por alguns fatores como sejam: a constituição quimica do corante, estado de suspensão, coloidal ou semicoloidal, com electricidade positiva ou negativa, estado da célula que o recebe (em relação com a idade, estado de saúde, peso, etc, do animal). Sabe-se, por outro lado, que a coloração vi-

tal é perfeitamente compatível com a vida celular; a essência do fenômeno, porém, como quasi tudo que se relaciona com a biologia celular, não é perfeitamente conhecida, aceitando-se, todavia, que a afinidade das células do retículo-endotélio, para com os corantes, se deva a um estado físico-químico particular da superfície das células, talvez relacionada com sua natureza embrionária.

Quando se injetam diversos corantes, ha uma verdadeira divisão funcional do sistema: umas células aprisionam uns, outras reteem outros corantes. E' interessante o fenômeno que se passa com os histiocitos que tanto mais armazenam corantes quanto mais se acham em atividade.

Os corantes mais usados com o objetivo de se corar vitalmente são: o *litocarmim*, *azul e vermelho de tripan*, *azul de metileno*, *violamina*, *azul de isomina*, *vermelho neutro*, *verde de Janus*, *azul de dianilo*, etc.

Para alguns autores, como PIANESE, a *fagocitose* forma parte da coloração vital, sendo apenas variedade de uma mesma função, sendo suas as seguintes palavras: "*de todas as funções do s.r.e. a que parece estar mais seguramente demonstrada é a da defesa celular, englobando os agentes nocivos (corantes, germens, etc.)*". Para os autores alemães, a fagocitose é resultante do mecanismo físico-químico, em que elementos de polaridades contrarias se atraem; o fato é que, aqui na fagocitose, são englobados germens, bacterias, e na coloração vital, o são corantes e sendo ambos diferentes em sua essência, parece ser de boa pratica, pelo menos enquanto os fenômenos fundamentais não foram conhecidos, separar essas funções, o que de certo modo facilita este tão complicado estudo.

Bloqueio - Conceito — Quando uma célula está sob ação de um corante e não pode tomar outro, diz-se que está *bloqueada*; isto que acontece com uma célula sucederá com todas do sistema com doses apropriadas de corante, dizendo-se, então, que ha *bloqueio do s.r. e*. Em outras palavras, quando se faz uma coloração vital não se pode modifica-la, injetando-se outro corante no mesmo animal, havendo, por consequente, uma exclusão funcional do sistema. Isto em teoria, pois algumas experiencias mais ou menos bem controladas, não provaram suficientemente a exatidão de tal conceito.

Assim, por exemplo, quando se bloqueia o s.r.e. com um coloide qualquer, os elementos do sistema não ficam paralizados na sua propriedade de armazenar restos celulares ou germens. Explica-se este fato: o s.r.e. armazena o coloide por atrações elétricas e as bacterias e particulas pela função fagocitaria.

Muitos estudos têm sido feitos neste sentido, fatigantes de serem mencionados. A um deles, porém, para nós interessante, precisamos nos referir. LEPEHNE, na sua experiência classica sobre a biligenese demonstra que, injetando-se em quantidade suficiente, e no minimo de tempo, certas substancias, altera-se profundamente a atividade do s.r.e.; o hidrogenio arsenical e a toluedendromina injetados na circulação das aves produzem grande hemolise e, como consequencia, aparece ictericia. Ministrando-se previamente colargol em quantidade suficiente para saturar os elementos do s.r.e., os toxicos hemoliticos não aumentam a bilirubinemia, não produzindo ictericia. Deduz-se, então, que a propriedade do s.r.e. de metabolisar a hemoglobina, ficou paralizada. Este conceito de bloqueio provocando a paralisia do s.r.e. é impossivel de ser realizado na pratica e pode ser apenas concebido em teoria. Pode-se afirmar, todavia, que, embora não se obtenha a paralisia do s.r.e., uma diminuição, acentuada mesmo, de sua atividade é possivel ser conseguida com estes processos, alem de marcada alteração funcional que permite verificar a intervenção do sistema na mesma função. Voltaremos a este assunto no capitulo em que daremos uni apanhado da terapeutica da lepra pelas suspensões e coloides, com mais alguns esclarecimentos.

O sistema reticulo-endotelial purifica-se constantemente das substancias retidas, por diversos processos: as *orgânicas* são atacadas pelos fermentos e, decompostas, são eliminadas pelos emunctorios; as *inorganicas soluveis*, pelos rins e figado, o *carvão*, a *tinta da china* e *metais pesados* pelos pulmões.

No que diz respeito á fisiologia do s.r.e. ainda lhe são atribuidas, além e outras propriedades e funções, relações com:

1. **sangue,**
2. **defesa do organismo contra as infecções,**
3. **metabolismo,**
4. **função antitoxica,**
5. **endocrinologia.**

SISTEMA RETICULO-ENDOTELIAL E AS GRANDES INFEÇÕES CRONICAS (Tuberculose, sífilis e lepra)

São todos os autores acordes no afirmar que, na tuberculose e na sífilis é amplamente comprometido o s.r.e.; no que toca á lepra, as opiniões não são por tal modo categoricas, embora, apesar-de pouco numerosos, sejam bastante elucidativos alguns dos

estudos existentes neste sentido. Com estes e por comparação, principalmente com a tuberculose, pretendemos, por analogia, tirar algumas ilações. De início, tocaremos em fatos perfeitamente resolvidos que, hoje, não mais sofrem contestações.

Dizem os pesquisadores que, quando o processo infeccioso é brutalmente tóxico — o que acontece na tuberculose, na sífilis e parecidos, na lepra — o s.r.e. atingido fica bloqueado, inibido, paralizado ou apenas diminuído em suas funções que, lembramos são essencialmente defensivas. Apenas de passagem, embora não interessem a nosso estudo, recordamos que nas infecções agudas, como *variola*, *varicela*, *febre tifoide*, *escarlatina*, *pneumonia*, *malaria* etc. a intervenção do s.r.e. está fartamente demonstrada.

No que diz respeito aos processos infecciosos crônicos, há a citar as palavras de GOEBEL: "*não cabe dúvida que proliferações do sistema retículo-endotelial desempenham papel importante nas inflamações específicas*" "e pode não as haver" (acrescenta) "*dado que o sinal característico da tuberculose produtiva — ou tuberculose de células epitelioides — constitui-se exclusivamente dos histiócitos locais e emigrados*". O mesmo se pôde dizer da lepra do rinoscleroma, etc.

PIANESE afirma: "*a ação de defesa do organismo, exercida por meio do aparelho retículo-endotelial, faz-se mais por meio das reações tissulares ao redor dos agentes nocivos e corpos estranhos que pela fagocitose*". "*Não há dúvida alguma*", acrescenta, "*que o tubérculo, como em geral todos os granulomas (goma, leproma, etc.) é produção do tecido retículoendotelial e, principalmente, dos histiócitos locais e emigrados*"; e mais adiante: "*o estudo da histiogenese do tubérculo, (feito por ele e por seus discípulos) tem demonstrado que são cromófilos os elementos células gigantes e células epitelioides*".

Diversos autores, como BIZOZZERO, ROBBERS, AGASHI, BOWMANN, NATALI, RONDONI e outros, tem-se ocupado da histogenese do tubérculo e hoje está assentado que é preponderante a intervenção dos histiócitos na luta entre o bacilo e o organismo, ou melhor o tecido que se defende.

Os investigadores querem que tenha a mesma origem as células gigantes que se encontram na sífilis, no rinoscleroma e na lepra.

Acompanhando-se a invasão tuberculosa, assim como a da sífilis e da lepra, até os tecidos de esclerose, de cicatrização, ao tecido que se forma para aprisionar os germes e todo o bloco de elementos de defesa, vemos sempre o tecido retículo-endotelial. URTUBEY diz: "*a produção patológica exuberante de colágeno, que caracteriza certas lesões histológicas, corresponde a uma hiperexcitabilidade do retículo-endotélio, originada pela fixação de matérias heterólogas muito diversas*". Não tomam parte alguma

no processo inoplastico os fibroblastos, porque são elementos diferenciados do mesenquima persistente e assim perderam o seu potencial evolutivo, só intervindo indiretamente na collagenogênese.

Da tuberculose, assim como da lepra, o organismo se defende tissularmente da seguinte maneira:

- a. **formação de folículo ou leproma;**
- b. **espessamento dos elementos reticulo-endoteliais da vizinhança dos focos (maculas infiltradas, tuberculos, etc.);**
- c. **formação de tecido de esclerose, cicatrização.**

Em todas essas fases de invasão e defesa os elementos do reticulo-endotelio tomam parte ativa. Assim VARELA o afirma: "*a reação local dos tecidos contra a invasão do bacilo tuberculoso e da lepra, constitue exemplo tipico de defesa organica por intermedio dos histiocytes*".

Verificações interessantes, pelos recentes estudos da tuberculose e da sífilis, evidenciam, claramente, as relações destas infecções com o sistema reticulo-endotelial: na lepra, ao contrario, pouco se conhece sobre o assunto, e, dest'arte, serão de suas grandes semelhanças, ao menos com a tuberculose, que procuraremos tirar ensinamentos que nos orientam em pequeno ensaio terapeutico. E' de importancia decisiva para nós, a opinião de HEINZ-GERHARD RIECKE que afirma que "*é no figado, baço e gânglios linfaticos, espcialmente ao nivel do s.r.e. que o bacilo de Hansen se aloja. A lepra é, sobretudo e especialmente, um processo infeccioso que se localiza e põe em atividade o tecido reticulo-endotelial*".

Embora não possamos dizer que a lepra seja uma reticulo-endoteliose, "sensu strictu", é pelo menos, uma molestia que aféta este sistema mais ou menos amplamente. Os elementos do s. r. e. são os meios naturais pelos quais o organismo reage contra a infecção, pelo que precisamos explorar esta defesa natural, procurando pôr o organismo em ótimas condições reacionais. Este é o objetivo que tentamos aqui realçar e que deve ser conservado em mente, para chegarmos as bases de uma terapeutica mais ou menos racional, no nosso entender.

TERAPEUTICA DA LEPRÁ PELOS SUSPENSOIDES E COLOIDES

Algumas considerações faremos a seguir para facilidade maior do estudo que nos levará ao esboço de uma nova orientação na terapeutica da moléstia de que nos ocupamos. Para isso

valer-nos-emos dos conhecimentos, já perfeitamente estabelecidos aqui lembrados, tais como algumas das propriedades do sistema reticulo-endotelial; serão, assim, chamados em nosso auxilio, a todo instante, a *coloração vital, a fagocitose e o chamado bloqueio do sistema.*

As drogas usadas na terapeutica dos males do sistema e na verificação das funções são, sempre, suspensões ou coloides, motivo pelo qual, aqui, delas faremos rapido estudo. Antes, contudo, de entrarmos em sua analise, queremos frizar alguns pontos que os autores afirmam como sendo de maxima importancia: a qualidade, quantidade, o estado de suspensão, o veiculo, etc. da droga empregada, muito fazem variar os resultados, sendo, ainda, a via de introdução capaz de modificar consideravelmente os efeitos; será preciso, tambem, levar em conta o peso e a altura do individuo, pois que grandes diferenças individuais existem, considerando-se mais a idade e as condições gerais.

Na lepra, neste sentido, têm sido usadas as mais variadas drogas: umas são *suspensões* (corantes basicos) como o vermelho neutro, o azul de metileno, o verde de Janus etc., outros acidos como o azul e vermelho de tripan etc., suspensões de carvão, etc. Só RYRIE empregou nos Estados Malaios, o azul de tripan, verde brilhante, fluoresceína, eosina, cristal violeta, acido picrico, verde de malachita, rodamina, vermelho Congo, acriflavina, indigocarmim, auramina, etc. Drogas outras teem sido estudadas, quais sejam os *coloides* e *semicoloides*, encontrando-se neste grupo a prata coloidal, o ferro coloidal etc. conhecidos pelos preparados colargol, electrargol, electroferrol, etc., lista que seria interminavel se insistissemos na enumeração delas.

Passando adiante, queremos frizar, mais uma vez, a importancia do estado fisico, fisico-quimico da droga. assim como a quantidade, a qualidade e a via de introdução, elementos de valor quanto á difusibilidade e atividade no organismo. Os autores que teem manuseado estas drogas na terapeutica da lepra, parece-nos, se descuidam destes itens, o que explicaria o fracasso mais ou menos desastroso que tem coroado essas tentativas. Basta ponderar que o exame funcional do s.r.e., com fins terapeuticos, no que se refere a lepra, ao que parece nenhuma vez foi feito.

A determinação da funcionabilidade do s.r. e. tem sido feita, para fins diversos do nosso, por metodos varios de que, a seguir, daremos sumula dizendo do por nós escolhido e como nos orientará na terapeutica.

Acreditamos ser o exame funcional do s.r.e. indispensavel para execução da terapeutica da lepra, pois nos esclarece quanto á atividade desse sistema, nos pondo ao par da reação de cada pa-

ciente frente ao agente morbido. Feito aquele, a orientação terapeutica, cremos, será mais certa e segura e de melhor aproveitamento.

PROVAS FUNCIONAIS DO S.R.E. —

Este capitulo é muito recente em Medicina e na lepra, como dissemos, ao que parece nunca foi estudado. Todas as provas são boas, umas mais complicadas, outras mais simples e a preferencia depende em geral de sua praticabilidade. Estas provas são as seguintes:

- 1.ª Prova de ROSENTHAL** — extraem-se do paciente em jejum, 20 cc. de sangue, repartidos em 4 tubos, 5 cc. para cada um; imediatamente injeta-se, por via venosa, 0,005 grs. de tetraclorofenoltaleina por quilo de peso; aos 5 minutos e aos 60 tiram-se 5 cc. de sangue de cada vez, colocando-se este sangue em tubos; para saber a quantidade de corante que ha no soro (deshemoglobinizado) faz-se um estudo comparativo, colorimetrico, ajuntando-se antes ao soro a ser examinado uma gota de HCl a 3% e três gotas de NaOH a 5%.

Esta prova é muito utilizada; a injeção de tetradorofenoltaleina, por via venosa, porém, conquanto não seja perigosa não é isenta de inconvenientes.

- 2.ª Método de SCHLEZINGER** — E' a investigação da urobilinemia e do urobilinogenio, baseando-se na ação do s.r.e. sobre os globulos vermelhos, por ele dstruidos, atuando sobre a hemoglobina, formando pigmentos biliares, urobilina etc.

Técnica — A 2 cc. de soro ajuntam-se 4 cc. de acetato de zinco a 10%, com o qual se forma um precipitado, na parte superior do qual se observará uma fluorescencia, variavel segundo a quantidade de urobilina. Não havendo fluorescencia o resultado será negativo com o sinal —; apenas vestigios sinal ±; apenas positivo sinal + e assim 2, 3, 4 + segundo o grão de positividade. Para o cromogenio da urobilina, o urobilinagenio, faz-se a pesquisa na urina por meio do benzaldeido de Ehrlich, que dá uma côr roxa dosada pela colorimetria,

- 3.ª Coagulabilidade do sangue** — Segundo os trabalhos de STEPHANO o s.r.e. tem papel preponderante na coagulação do sangue e assim o tempo de coagulação ou a medida dos fermentos coagulantes do sangue (processo de WOHLGEMUTH) fornece bons dados quanto ao estado funcional do sistema.

- 4.ª Prova de SAXL e DONATH** — Data este processo *de* 1925, consistindo no seguinte: injeção por via venosa de 5 cc. de uma emulsão de gordura a 20%. Cada 3 minutos, por picada da polpa dos dedos, examina-se o sangue ao ultramicroscopio. Nos individuos normais de 1 a 6 minutos as hemoconias desaparecem; nos casos em que o s.r.e. está afetado, este desaparecimento dura de ½ a 1 hora e mais. Esta prova foi utilizada por WIGAND e HEITZ nas diversas formas da tuberculose, com resultado bastante interessante. E' bem tolerada, sobrevindo em poucos casos calafrios e dispneia passageiros.

5.º Verificação da hidremia — Baseia-se este metodo na propriedade que tem o s. r. e. de intervir no metabolismo da agua, segundo estudos de SAXL e DONATH e de JOCHWEDS.

Técnica — Pode-se fazer uma injeção de soro fisiologico ou aproveitar quando se faz a prova da concentração ou diluição da função renal, ou ainda fazendo-se antes o bloqueio do s.r.e. com uma injeção de electrargol. Servem para conclusão os seguintes dados para verificar a hidremia: **quantidade de hemoglobina, quantidade de globulos vermelhos, teôr de albumina, prova da velocidade de sedimentação dos eritrocitos, etc.**

6.ª Prova de ADLER e REIMANN do vermelho congo. — Esta prova é um pouco semelhante á prova de **ROSENTHAL**. Usa-se, neste método, não mais o tetraclorofenoltaleina, mas uma solução a 1% de vermelho congo.

Técnica — Testemunho: solução a 1/10.000 (4 cc. de soro + 4 cc. da solução de vermelho congo). Extraem-se, em 4 tubos, 5 cc. de sangue, em jejum, injetando-se, em seguida, 10 ou 12 cc. da solução de vermelho congo; aos 4 minutos tiram-se 5 cc. de sangue e aos 60 minutos outros 5 cc. de sangue que são colocados em 2 tubos. Por comparação com o testemunho fica-se sabendo a quantidade de vermelho congo que fica na circulação e que não foi absorvida pelo s.r.e.

7.ª Outras provas — Verificação do indice hemolitico, determinação da bilirubinemia, verificação de monocitos e celulas endoteliais no sangue etc. metodos estes todos baseados nas funções do s.r.e. Muitas outras provas poderiam ser citadas, cimentadas na excitação ou bloqueio do s.r.e. por certos produtos hormonicos como a pituitrina, adrenalina, tireoidina etc. ou farmacologicas como a pilocarpina, atropina, quinina, etc. que podem mudar o funcionamento do s.r.e. em algumas circunstancias. Se bem que ainda se discuta se os endotelios fazem parte do s.r.e. existem algumas provas para verificar a sua permeabilidade, sendo estudada a das meninges pelos seguintes metodos: a.) do bromo; b.) reação hemolisinica; c.) da uranina. Não faremos a analise destes metodos cada qual com suas vantagens por serem de pratica bastante complicada.

Pela maior facilidade que nos oferecia, escolhemos, dentre todas essas provas de funcionabilidade do s.r.e., *a velocidade da eritrosedimentação*, catalogada entre as de verificação da hidremia e usada pela vez primeira, com aquele fim, por CAPOCACCIA que demonstrou que quando o s.r.e. esta alterado, produz-se aumento da velocidade de sedimentação dos globulos vermelhos, afirmando VARELA que essa velocidade tambem pode, nas mesmas circunstancias, estar diminuida.

A tecnica usada foi a simplificada de MUIR que é usada como rotina na orientação da dosagem de medicamento na usual terapeutica da lepra, sem cogitar, porém, da estado do s.r.e., tendo sido primeiramente empregada, entre nós, no Sanatorio Padre Bento pelo dr. Lauro de Souza Lima, em março de 1933, sendo hoje

de pratica sistematica em todos os hospitais do D. P. L. Este processo é bastante comodo e dele nos utilizaremos fazendo apenas algumas ressalvas em sua interpretação e na classificação dos resultados obtidos.

CONTRIBUIÇÃO PESSOAL

Considerações acerca do indice de sedimentação na lepra.
Ensaio de terapeutica baseado nas propriedades do s.r.e.

De acordo com a pratica usual, o indice de sedimentação, na lepra, é classificado do seguinte modo:

- 0 a 15 — ótimo
- 15 a 30 — bom
- 30 a 45 — máo
- + 45 — pessimo.

Esse modo de encarar os valores obtidos na eritrosedimentação sempre nos pareceu demasiadamente esquematico; outrosim devemos nos lembrar, sempre, que o s.r.e. reagindo e condicionando o metabolismo da agua é claro que, desde que o estado de hidremia é capaz de alterar a velocidade de sedimentação dos eritrocitos, o indice será variavel de individuo para individuo de acordo com as reações daquele, o mesmo se dando para um mesmo individuo em fases diversas de atividade do s.r.e. Veremos a seguir que o nosso modo de encarar os resultados do i.s. é bastante diverso do citado acima e apoiaremos, como se verá, essa divergencia em um numero relativamente elevado de valores encontrados na observação da evolução do i.s. em perto de 300 pacientes, com quasi 50.000 indices compulsados.

Frente a um bem organizado arquivo como é o do Sanatorio Padre Bento, facil nos foi obter a separação de doentes pela sua evolução, tempo de permanencia no hospital e os valores encontrados em sua eritrosedimentação pelo metodo já citado de MUIR. Assim pudemos reunir dois grupos bem distintos de pacientes: um constituido por aqueles que tiveram alto do Hospital, cuja evolução de doença se processou, portanto, no bom sentido, de alto, e outro daqueles cuja forma de doença fez que permanecessem ainda

internados após tempo variavel, melhorando apenas lentamente, inalteraveis ou, mesmo, piorando.

1.º grupo — Computamos cerca de 12.000 indices de 150 individuos de diversas idades e de diversas formas de doença, dos dois sexos e com tempo variavel de molestia. As determinações do indice eram feitas semanalmente, sendo obtido um valor medio mensal; para fazermos as projeções em graficos, verificamos primeiro a tendencia do indice do mês anterior e do posterior. Assim, por exemplo, estamos entre as oscilações de 15 a 25 num determinado mês; no mês anterior verificamos variações de 5 a 15 e no seguinte vemos que as oscilações vão de 20 a 35. Neste caso podemos afirmar que a *tendencia do indice* é subir e que no mês em questão teve uma oscilação media de 18.

Isto é muito importante por causa das grandes variações que, às vezes, se observam no espaço de uma semana. Exemplifiquemos: as 4 oscilações de um mês são 11, 15, 70 e 19. Verificando-se o mês anterior as oscilações foram baixas, digamos de 10 a 20, na do mês imediato de 15 a 25; não temos explicação para aquela ascensão isolada de 15 para 70. Tirando-se a media considerando-se este numero, teriamos uma media que não seria a expressão da verdade, ademais estamos vendo que a tendencia do indice do paciente é subir pouco em comparação com os meses proximos e desta maneira desprezamos aquela brusca ascensão e diremos que naquele mês o indice oscilou entre 10 e 20, o que nos dará um valor médio de 15, valor esse que estaria proximo de 40 se considerasse-mos a oscilação de 70. Isto é muito importante pois estas grandes oscilações aparecem sem que se possa explicar suficientemente sua genese (Erro de tecnica?).

Tomemos o mesmo exemplo: oscilações de 11, 15, 70 e 19; no mês seguinte temos 50, 38, 62 e 68. Neste caso precisamos levar em consideração aquela oscilação brusca (70) pois verificamos que no mês seguinte o indice subiu bastante, servindo aquela ascensão a 70 como um sinal de alarme. Na pratica estas oscilações por vezes são acompanhadas de fenomenologia subjetiva pois que indicam quasi sempre os prodromos de uma intercurrência.

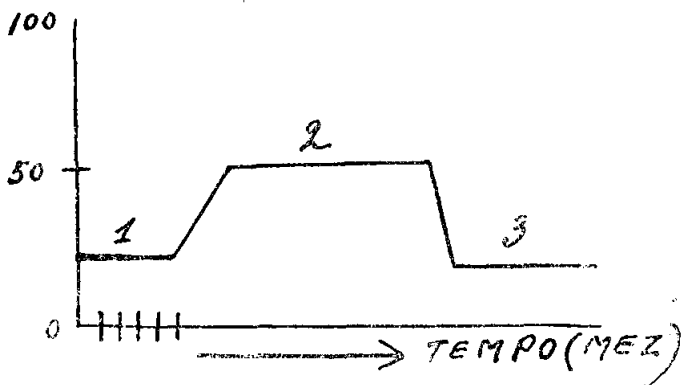
Determinadas as medias pelo modo que dissemos, faz-se a projeção em grafico. Passemos, portanto, a esta parte.

O grafico esquematico que observamos neste 1.º grupo de casos pode ser representado pelo tipo fundamental que damos abaixo.

ESQUEMA I

As curvas dos 150 casos de alta examinadas por nós se enquadram perfeitamente nas do tipo acima, porisso a chamaremos de *curva boa ou curva de boa reação do s.r.e.*

Nesta curva observamos três acidentes: (1) este acidente verifica-se na entrada do paciente e nos casos bons assim permanece um ou dois mēsse para logo depois subir, dando origem ao acidente (2). A altura em que o acidente (1) permanece ou se manifesta no momento da hospitalisação do paciente ou seja seu índice, é inicial, é variavel, mas geralmente baixo como poderá ser observado em nossa casuistica: porisso muito de proposito não numerámos a coluna que representa o indice de sedimentação no grafico acima. O mesmo se diga para a linha das ordenadas que representa o tempo, cuja unidade para nós será o mēse. O acidente (1) dura geralmente um a dois mēses como dissemos, podendo ser maior, de-



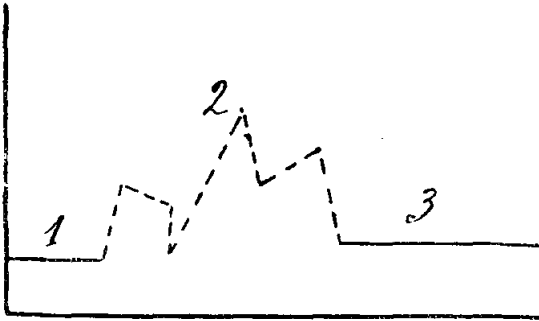
pendendo, é claro, de cada caso em particular. E' preciso fazer notar que nem sempre é horizontal, passando, as vezes, imperceptivelmente para o acidente (2), parecendo-nos que o paciente ingressa no Hospital já em fase de plena reação, isto é na fase (2) e somente a evolução do caso poderá nos elucidar a respeito.

Acidente (2) — Este acidente, presente em todas as curvas de boa reação, será por nós chamado de *reação inicial* ou *face reacional*. Encontramo-lo sempre neste tipo de curva, motivo que nos obriga a dizer que esta reação inicial é indispensavel para a boa marcha da cura do paciente, sendo resultado da defesa do organismo por meio do s.r.e. Faremos, para este acidente, as mesmas considerações que fizemos em relação ao acidente (1): nem sempre horizontal e retilineo, as transições para os outros componentes da curva são mais ou menos bruscas, e as vezes pode, mesmo, estar dividido em dous ou mais acidentes secundarios. Assim teriamos:

ESQUEMA 2

A duração deste periodo é variavel, mas geralmente é em media de 4 a 5 meses. Sua altura não é muito elevada, em relação ao indice inicial, subindo em media de 15 a 20. Muitas vezes, como tivemos ocasião de referir atraz, o Acidente (1) não existe e a curva começa no Acidente (2); cabem aqui as mesmas considerações feitas anteriormente quando estudavamos aquela primeira fase.

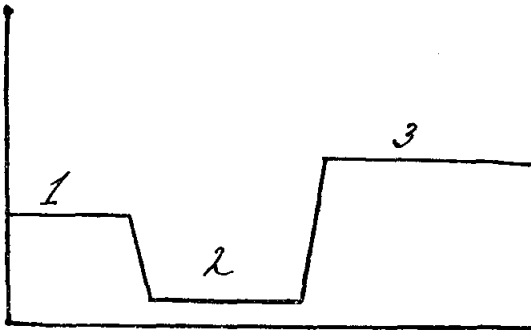
Acidente (3) — Este acidente pela sequencia que faz ao da fase de reação e pela sua duração, indica que o organismo não mais reage á infecção; explicando-nos melhor, interpretamos esta



fase como resultado do predomínio, temporario ou não, do organismo sobre a infecção.

A sua altura, tambem muito variavel, na coluna numerica, pode ocupar um numero igual ao da fase inicial, um pouco acima ou um pouco abaixo. Esquemáticamente será representada:

ESQUEMA 3



O importante em relação a este acidente, queremos frizar, sua estabilização sem tendência a subir pois que neste caso indicará

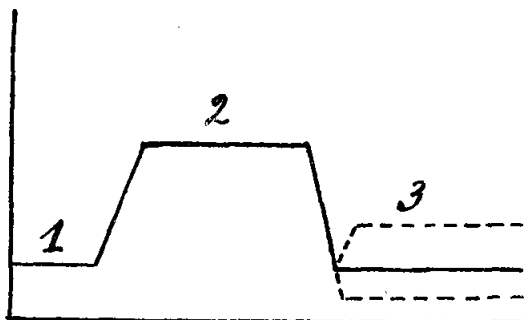
que nova reação se processa. Cabe aqui referir que para o bom julgamento deste acidente a Clínica será mais ou menos decisiva.

Notamos em relação a este tipo de curva, apenas uma exceção: em um pequeno numero de casos, 3 ou 4, em que a evolução do caso parecia se traduzir no sentido de melhoria ou cura, o Acidente (2) tinha seus valores em nível inferior aos dos Acidentes (1) e (3), constituindo um verdadeiro tipo invertido, considerando-se o padronizado. E' o que se encontra representado no esquema a seguir:

ESQUEMA 4

Outros tipos de curva poderão ser observados nos casos bons sem que possam ser chamados de exceção, assim, por exemplo, alguns graficos em "plateau" que supomos terem entrado para serviço na fase (3) .

Feitas estas considerações resumidas, passemos á nossa casuis-



tica onde poderá ser verificado tudo que acabamos de dizer (Anexo 1).

2.º grupo — Abrange este grupo cerca de 150 pacientes ainda internados e em tratamento ha 3, 4 e 5 anos, perfazendo um total de mais ou menos 35.000 indices. Estes casos serão acompanhados, para maiores esclarecimentos, de um resumo clinico da evolução da doença (Anexo 2), que devemos a gentileza dos Drs. Lauro de Souza Lima, Flavio Americo Maurano e Abraão Rotberg, Dermatologistas do Sanatorio Padre Bento.

Nossa tecnica foi a mesma empregada no grupo anterior.

Observamos, neste segundo grupo, alguns tipos de curvas bastante característicos, chamando logo nossa atenção a representação em "plateau" para usarmos a expressão consagrada em projeções graficas de outra natureza, "plateau" esse que pôde ocupar alturas diversas na coluna numerica. Em nosso modo de ver,

essa estabilização da curva indica sempre falta de reação do organismo, traduzida, na observação clínica, por inalterabilidade do estado do paciente, sem piorar, mas também sem evoluir para cura.

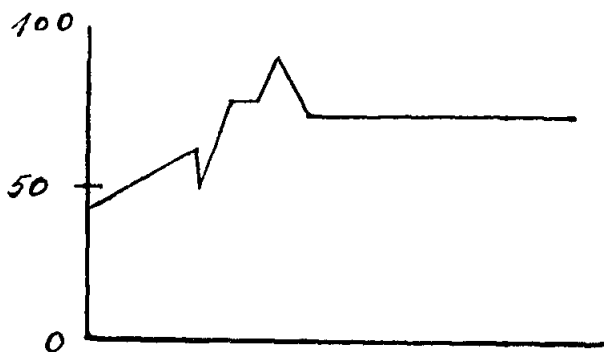
O "plateau" baixo, isto é, índice de sedimentação baixo, a nosso modo de ver, representa, pois, casos com absoluta falta de reação orgânica, o que vem demonstrar que os índices baixos nem sempre são representativos de indicação de bom prognóstico, como tem sido admitido. Estes casos, veremos, coincidem sempre com a inalterabilidade clínica.

Outro tipo interessante de "plateau" é o levado, isto é, com índice de sedimentação alto que, geralmente, se observa em estadios mais ou menos avançados da molestia. Interpretamos estes casos da mesma forma que os de "plateau" baixo, ou melhor, demonstrativos de um equilíbrio entre o germen e o organismo, depois de algumas fases reacionais.

A diferença entre os "plateau" alto e baixo é que no primeiro há geralmente reação do organismo para depois se estabilizar e o segundo nunca teve fase reacional. Esquemáticamente o primeiro caso será representado assim:

ESQUEMA 5

Este aspecto de curva é muito frequente como poderá ser verificado no correr dos casos (Anexo 2).



Temos uma única exceção de doente com alta, em que o mesmo regressou em ótimas condições. Este indivíduo saiu em fase de "plateau" muito elevado, índice de sedimentação em 75, o que durou 8 meses. Este é um dos casos em que, como tivemos ocasião de ver, a Clínica foi decisiva.

Passemos a outros tipos de curvas, bastante característicos também. Assim por exemplo a *curva de peora gradativa* poderá ser, esquemáticamente, representada:

mero de casos, mas podendo, também, ser de valor menor que o acidente (1), indispensável para a boa marcha da evolução da molestia, e que foi observada em quasi 100% dos casos de evolução benigna dos pacientes (doentes com alta). Este acidente seria o indicador de que o organismo reage ao germe infectante e o índice de uma atividade maior do s.r.e.

3.º Acidente (3), considerados os casos do 1.º grupo, representa a fase de predominio do organismo sobre o germe, estacionamento da afecção ou cura clinica.

4.º Falta de reação do organismo é representada por um grafico em "plateau", baixo ou alto (Esquema) indicador de ausencia de estímulo do sistema reticulo-endotelial e, consequentemente, no dominio da infecção pelo infectado.

5.º Foram observadas como típicas, curvas escalariformes, ascendente e descendente, indicadoras, respectivamente, de peora e melhora progressivas.

6.º As projeções dos índices em curva servem como meio subsidiario para prognostico da tendencia evolutiva do caso.

7.º O índice de sedimentação, de um valor todo individual só poderá ser julgado em seu valor observando-se sua tendencia em curva: um índice de sedimentação de valor permanentemente baixo poderá ser um caso de "plateau" baixa, máo, portanto, do ponto de vista prognostico, Por outro lado um índice alto nem sempre é máo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS — ENSAIO TERAPEUTICO

Aceitando-se que o I S. seja condicionado pelo s. r. e. somos levados a concluir que nos pacientes de lepra este sistema pode estar:

- a.) normal
- b.) em hipofunção
- c.) em hiperfunção.

Normal — Chegamos á conclusão que a função do s.r.e. é normal quando o i.s. varia, descrevendo aquela curva que chamamos de "boa reação": são as curvas típicas que se observam nos altistas, nos casos bons. Esta curva, é preciso ficar bem explicado, representa função normal do s.r.e. do doente de lepra e nada tem que vêr com as de individuos são livres da molestia.

Hipofunção — Este estado, para nós, é representado pelas curvas em "plateau", na maioria dos casos baixo, na linha das ordenadas: o índice de sedimentação sempre baixo, invariavel ,traduz ab-

solta falta de reação do organismo, havendo, portanto, perfeito equilíbrio entre a infecção e o paciente, ela não progride mas também não regride. Os pacientes cujo estado funcional do s.r. e. é deste tipo, permanecem inalterados, estacionários por longo tempo, até que uma causa estranha qualquer, venha quebrar o equilíbrio com piora ou melhora de sua doença. Nestes casos, estamos provando uma terapêutica estimulante do s.r.e. com a finalidade de romper tal equilíbrio.

Hiperfunção — São os casos com I. S. alto e de grandes oscilações permanentemente. É nossa intenção, fazer baixar a velocidade de sedimentação nestes casos, para vê-los como se comporta a doença. Tentar estabelecer um equilíbrio, ou pelo menos um nível mais baixo e firme do i.s. pois que estes casos são sempre suspeitos de reação leptótica, que pode, talvez, ser explicada por uma disfunção da s.r.e. e todos sabem o quanto prejudica o paciente estes surtos eruptivos agudos ou crônicos; são geralmente de mão prognóstico. Para estes casos, estamos tentando uma terapêutica em doses bloqueantes, ou melhor diminuidoras das funções do s.r.e. O nosso ensaio, por enquanto, se limita a 6 casos, e as experiências datam apenas de 3 meses, por isso qualquer conclusão seria audaciosa; no entanto podemos adiantar que alguma "diferença" já se nota em alguns de nossos pacientes, o que será objeto de estudos posteriores.

A dosagem neste processo, será obtida pelo tateamento cuidadoso, é clara, para cada indivíduo, intervalos também diferentes. Passando a outro particular, que muito de perto nos interessa, podemos dizer com a quase totalidade das autores, que embora o bloqueio do s.r.e. seja apenas teórico e impossível na prática, por longo espaço de tempo, consegue-se com altas doses de corantes uma paralisia das funções do s.r.e.; as doses pequenas por outro lado exaltam suas atividades.

Temos, desta maneira, elementos preciosos para nossa orientação. Todavia, precisamos levar em conta que quando lidamos com doses altas, os efeitos inibitórios, a princípio, desaparecem, e são substituídos por hiperatividade; ter-se-ia neste caso, um resultado oposto ao desejado. Segundo as experiências de DIERYCK, bastante completas, o intervalo entre as aplicações tem máxima importância, chegando as seguintes conclusões: "a" reinjeção de pequenas doses — estimulantes em dias consecutivos, rapidamente leva a um efeito contrário; ao em vez, a reinjeção da dose estimulante de 8-8 dias, dará sempre o 1.º efeito, isto é, sempre estimulante, e para algumas drogas, mesmo, o aumento deste efeito". Em conclusão ficará tudo restrito a questão dos intervalos: estimulante, doses pequenas 8-8 dias; inibidor ou paralisante, as mesmas doses com reinjeções cada 2-3 dias, sem os perigos da hiperatividade obtida, no princípio das aplicações das doses altas.

Caberia aqui tecer considerações a respeito do metodo de Montel, para tratamento da lepra pelo azul de metileno, que achamos absurdo pelas doses usadas, sempre crescentes, intervalos pequenos etc.; a pratica, porém, por disparatado, poz tal metodo em desuso. Para aqueles que não tenham bem presente o que dissemos logo acima, a sua simples leitura nos porá de acordo em relação aquele metodo. Talvez o mesmo azul de metileno, com outras doses e intervalo, dê resultados mais animadores.

Para finalizar, daremos, em esquema, do que propomos, com *finalidade terapeutica*; o que mais nos interessa é o metodo e não a droga empregada, pois neste particular precisaremos experimentar diversos medicamentos e os resultados serem comprovados.

Metodo:

- 1.º Exame funcional do s.r.e.
- 2.º dados gerais como peso, altura, idade etc.
- 3.º droga (estamos experimentando o colargol a 0,5%)
- 4.º Intervalos: estimulante: 8-8 dias, 2,5 cc.
inibidor: 2-3 dias 2,5 cc.
- 5.º via: endovenosa (princípios pela via intramuscular mas por ser muito dolorosa passamos á venosa). Com 3 meses de experiencia ainda não tivemos acidente algum.

Como fizemos notar nossas experiencias datam apenas de 3 meses, de modo que qualquer condusão seria audaciosa, reservando-nos para divulgar os resultados posteriormente.

Nosso trabalho não tem outra pretensão que a de chamar a atenção dos estudiosos sobre o assunto que nos parece de tanta importancia.

NOTA — As observações deixam de ser publicadas por falta de espaço, mas acham-se á disposição dos interessados na biblioteca do D. P. L.

BIBLIOGRAFIA

BARLARO — Leciones de patologia medica — Tomo 6, 1931 com bibliografia de 242 artigos.

VARELA — Leciones de hematologia — Ateneo — 1929.

LOPES (Ernesto Pereira) — Tese inaugural — O S.R.E. na tb. Experimental — 1930.

MURANO (Flavio) — Do valor da reação de velocidade de sedimentação das hemacias em Medicina.

Importância da v.s. no tratamento e prognostico da lepra. Revista de Leprologia de S. Paulo vol. 1 nos. 1 e 2 — 1933.

SOUZA LIMA (Lauro) — Valor do indice de sedimentação na terapeutica da lepra — Anais Paulistas de Medicina Cirurgia — Agosto de 1933.