

Estudos sobre tuberculose

pelo

Dr. A. FONTES

Chefe de serviço do Instituto Oswaldo Cruz

(Com a estampa 32.)

Toxidez da tuberculina.

Compreende-se que a tuberculina antiga seja toxica por ser um produto complexo, derivado do metabolismo bacteriano em um meio rico em albuminoides.

Basta a desintegração da molecula albuminoide, quando mais não seja senão como produto de sua autolyse, para que se reconheça a toxidez de um caldo de cultura. Independente disso, entretanto, a cultura de tuberculose é o fator preponderante na toxidez da tuberculina, pois que, mesmo na ausencia de caldos de cultura, lidando-se somente com os produtos extraídos dos bacilos, produzem-se as mesmas reações biologicas que as obtidas com os caldos tuberculinicos,

Donde deriva a ação toxica? A quimica do bacilo é complexa. Ao lado de substancias de natureza albuminoide encontram-se no interior do corpo bacilar lipoides, acidos graxos de gorduras neutras, cêras etc. Os trabalhos de MUCH & LESCHKE mostram que a emulsão bacilar contem albumina, gordura (acidos graxos, lipoides e gorduras neutras), veneno e substancia odorante.

Hipersensibilidade na tuberculose

Sabemos que com qualquer dessas substancias se pôde determinar uma reação de hipersensibilidade e, com algumas delas, se pôde produzir o shock anafilatico que acarreta a morte do animal.

WHITE & AVERY atribuem a uma toxiproteina, obtida pelo metodo de VAUGHAN, a função toxica no veneno tuberculoso, pois que com ela conseguem determinar a anafilaxia em cobaias e, em outro trabalho, WHITE nega mesmo aos lipoides bacilares qualquer propriedade hipersensibilizante. THIELE & EMBLETON, entretanto, concluem de sua experimentação que os fosfatides do bacilo da tuberculose podem provocar a formação de anticorpos (precipitinas, BORDET - GENGOU, anticorpos anafilaticos). Experimentaram estes autores com produtos isentos de albuminoides, o que verificavam pela reação da ninhidrina.

Os proprios trabalhos de MUCH & LESCHKE mostram que: "a reação da tuberculina não é uma reação uniforme, mas depende das diversas substancia que a compoem. Tanto as substancias albuminoides quanto

as substancias graxas, assim como as toxinas dissolvidas e volateis do virus da tuberculose podem provocar uma reacção de hiperensibilidade”.

Os trabalhos de THIELE & EMBLETON mostram ainda que os fosfatides do *Bacillus tuberculi* podem tornar cobaias hipersensíveis não só a essas mesmas substancias, como ainda ás proteínas do bacilo, com uma symptomatologia identica á que ocorre com a anafilaxia aguda, determinada pela proteina especifica. A reciproca é tambem verdadeira. As cobaias sensibilizadas pela proteina bacilar reagem anafilaticamente aos fosfatides especificos.

MUCH & LESCHKE pensam ainda que «a reacção tuberculica varia de individuo para individuo. Em alguns casos ela é uma reacção que se passa entre *albumina* e *anti-albumina*, em outros entre *gordura* e *anti-gordura*, em outros ainda entre *toxina* e *anti-toxina*. Além disso, em outros individuos, diversos desses componentes podem agir simultaneamente, de modo que todos os casos possiveis de variação, por calculo, se podem apresentar.»

Hipersensibilidade ou anafilaxia.

As perturbações da vida somatica no organismo tuberculoso se afastam ainda das reacções conhecidas geralmente e mais propriamente com o nome generico de anafilaxia.

O proprio FRIEDBERGER e seus colaboradores (*apud* LESCHKE, *op. cit.*) mostram “que na hypersensibilidade á albumina, quantidades pequenas de albumina provocam febre na re-injecção e quantidades maiores acarretam a morte acompanhada de colicas, queda de temperatura, desaparecimento do complemento e flatulencia pulmonar. Na hypersensibilidade á tuberculina, pequenas quantidades de tuberculina produzem tambem febre (reacção geral), ao passo que quantidades maiores causam a morte acompanhada de queda de temperatura. Faltam aqui, porém, a flatulencia pulmonar e o desaparecimento do complemento; além disso, a queda da temperatura não é tão aguda como na hypersensibilidade á albumina”.

Uma outra prova da diversidade desses estados se tira da observação de tratamentos tuberculicos mal dirigidos. Emquanto que pela acção de *antigenos* que se adicionam a *toxojeninas* formando *apotoxinas* (RICHET); de *sensibilisinas* e *sensibilinojeno* (BESREDKA); de *coagulinas* e de *lysinas* (NICOLLE); do *grupamento toxico da albumina* (VAUGHAM & WHEELER); da *substancia peptoniforme* (KRAUS & BIEDDL); do *derivado alexico* (DOERR), citados por BESREDKA; do *anticorpo toxojenico* (ALCANTARA GOMES) — pela acção de *qualquer desses principios hipoteticos* — se determina o *shok anafilatico*, nos individuos tratados pela tuberculina, as manifestações de um emprego intempetivo se traduzem pelas reacções de *fóco sem os fenomenos determinantes da morte brusca*.

Poderia essa diferença correr por conta da velocidade da reacção, como BESREDKA, acredita se dar na pratica da imunisação anti-anafilatica.

Pelo exposto se vê, pois, que na infecção tuberculosa se manifesta um estado especial de hypersensibilidade aos venenos do virus que não é *identico* aos estados conhecidos em biologia pela designação de anafilaticos e para cuja explicação as teorias propostas não fornecem razões que satisfaçam de modo cabal.

Hipersensibilidade, fenomeno da reacção celular autonoma e individual.

Creio poder presumir que esse estado de hypersensibilidade é a expressão de uma modalidade reacionaria, inteiramente especial á célula sensibilizada que reaje individualmente e de modo autonoma. A seguinte observação parece isso demonstrar.

Na clinica hospitar do Exmo. Snr. Prof. REGO LOPES apresentou-se um doente com uma lesão tuberculosa ocular, cujo diagnostico clinico fôra confirmado por uma cuti-reacção positiva (v. PIRQUET). Após ter cessado o periodo reacionario foi instituido o tratamento tuberculiuico, em cujo decurso se manifestou intensa reacção, traduzida por um psoriasis do antebraço onde *dous mezes antes*

se havia praticado a reação diagnóstica, e pela revivência da reação específica.

Da intensidade da reação havida a figura junta dá poderoso testemunho. Assim o organismo tuberculoso, não obstante ser localizada a infecção, reagiu primeiramente pela *cuti-reação*; a tuberculinização do paciente determinou uma hipersensibilidade das células que anteriormente haviam reagido e cuja reação cessara dois meses antes, permitindo uma reativação da modalidade reacionária, que se mostrou então mais intensa que da primeira vez, e o aparecimento duma lesão nova (psoríasis).

A diferença reacionária nesse ante-braço por elementos celulares da mesma natureza, solicitados pelo mesmo princípio tóxico, não encontra explicação fácil e mostra *que células do mesmo tecido, no mesmo indivíduo, solicitadas pelo mesmo tóxico, podem agir de modo autônomo, individualmente e diversamente.*

Atenuação ou destruição dos venenos hipersensibilizantes?

Tuberculinoterapia ou soroterapia antituberculosa?

Imunidade antituberculínica.

De há muito veem os investigadores se preocupando com a possibilidade de destruir ou atenuar o poder hipersensibilizante dos venenos tuberculínicos. As investigações tendentes á obtenção de sôros nitidamente anti-tóxicos, pelas dificuldades do seu preparo, pela inconstância de sua produção e pela divergência dos resultados obtidos em mãos de experimentadores competentes, mostram não ser essa a via promissôra, *pelo menos no momento atual*, para a terapêutica específica.

É verdade já adquirida que os fenômenos de imunidade artificial em tuberculose existem de fato, mas são eles de tal sorte inconstantes e de tão difícil obtenção que na prática corrente, tudo faz crer serem de valor pouco seguro.

Entretanto o mesmo não se pôde afirmar de modo tão categórico em relação a imunização ativa *anti-tuberculínica* do organismo tuberculoso.

A tuberculinoterapia sem ser a solução ideal, pelo menos como os clínicos querem compreender o problema terapêutico, esperando desse método *ação rápida, eficaz e permanente*, satisfaz contudo as duas últimas condições, não podendo satisfazer á primeira, pela própria natureza do seu efeito, determinante duma imunização ativa, *de resultado tardio consequente ás reações orgânicas*. É pois esse método e de acordo com os fatos que regulam os processos biológicos da cura, *o que mais vantagens oferece na prática terapêutica.*

Para isso bem compreender é preciso que partamos do princípio verdadeiro que a tuberculose é uma infecção de marcha crônica, que, ás mais das vezes, permite ao organismo lutar vantajosamente contra a toxemia. A tuberculinoterapia tem pois por escopo principal determinar um estado de imunidade relativa do organismo tuberculizado aos venenos bacilares, oriundos dos focos de infecção. Os elementos nobres do organismo ficam insensíveis a eles de tal sorte que pode assim ser atingido o acmé da defesa orgânica com a expulsão ou enquistamento do foco tuberculoso. A imunização tuberculínica oferece, porém, o perigo de hipersensibilização do paciente quando seu emprego é intempestivo, ou, mesmo em casos especiais, por motivos ainda desconhecidos, mas que estão intimamente ligados ás propriedades dos venenos *ditos anafilatizantes.*

Daí as investigações tendentes á neutralização ou destruição desses tóxicos. LOEWENSTEIN e PIRQUET foram os primeiros que observaram a desintoxicação da tuberculína pela adição de sôro de indivíduos tuberculosos, reconhecendo assim a existência de anticorpos. Esses autores pensam que a neutralização só é possível com sôro de indivíduos tuberculosos.

WHITE & GRAHAM verificam contudo que a neutralização se dá também com o sôro de indivíduos normais que mostra entretanto capacidade de neutralização menor que o dos indivíduos tuberculosos. Nestes sôros, contudo, também se pôde notar a ausência de corpos neutralizantes.

As ideias de LOEWENSTEIN e PIRQUET foram corroboradas pelos trabalhos de outros autores, entre os quais pelos de ALBAHARY, que, estudando as toxalbuminas da tuberculina observou que estas sofrem uma alteração de sua ação fisiológica em presença de sêro sanguíneo. Uma série de ensaios mostrou-lhe que o sêro sanguíneo influe sobre a tuberculina de tal maneira que esta última perdia tanto mais de sua força reativa sobre animais infetados com tuberculose, quanto mais tempo ele deixava dizer a mistura de tuberculina e sêro sanguíneo (em condições asepticas).—Desse fato ele concluiu que o sêro sanguíneo continha determinadas substancias que possuíam ação neutralizante sobre as toxalbuminas da tuberculina.

Em seus primeiros ensaios empregou a tuberculina de Koch misturada com a mesma quantidade de sêro sanguíneo centrifugado, posta a mistura a dizer durante 3 a 4 dias em lugar escuro e quente (20°). Para examinar a sua toxidez todos os 3 dias fazia uma injeção de 1 cc. desta mistura em 3 cobaias. A mesma experimentação ele repetiu substituindo o sêro de sangue de animal sã pelo sêro de sangue de animais tuberculosos e constatou resultados quasi iguais, que lhe permitiram concluir que tanto a mistura de tuberculina e sêro de animal sã como a de tuberculina e sêro de animal tuberculoso não provocam efeito notavel em animais sãos, apenas pareceu-lhe que as cobaias que receberam tuberculina e sêro tuberculoso sofriam mais no principio que os outros e mostravam menos appetite.

Algum tempo depois o autor repetiu esses ensaios (1907—1910, *op. cit.*) e verificou que os animais tuberculosos inoculados com tuberculina e sêro normal morreram da infeção nos 2 a 8 mezes que se seguiam, ao passo que do grupo tratado com tuberculina e sêro tuberculoso um animal morreu depois de 6 mezes e os dois outros ainda viviam um ano mais tarde. Por autopsia esses animais mostravam um notavel hipertrofia ganglionar, parecendo comtudo os pulmões e fígado normais.

Estes resultados fizeram-n'o suspeitar duma ação imunizante da mistura de tuberculina e sêro tuberculoso e, em seguida, começou a fazer ensaios sistematicos com este preparado a que ele denominou "tuberculina sensibilizada". No correr de novos ensaios chegou o autor á convicção que a tuberculina sensibilizada, quando inoculada na cobaia em pequenas quantidades, durante 2—3 semanas, pôde atrazar a infeção tuberculosa; se, porém, forem esses animais sujeitos durante 2—3 mezes á ação dessa vacina em injeções regulares de pequenas doses da mistura a 10 0/0, podem eles chegar a uma imunidade muito consideravel. Assim, pensa o autor que "a tuberculina sensibilizada, se ela é o antígeno da tuberculose, deve, quando inoculada em animais sensiveis, neles provocar sintomas desta molestia, de acordo com a lei fisiológica universal, conforme a qual uma imunidade ativa só pôde ser obtida depois de realizadas manifestações patológicas".

Para isso verificar em colaboração com o Snr. J. E. DUMONT, injetou 2 cc. de tuberculina sensibilizada no pescoço dum touro de 630 quilos, que não reagira á tuberculina pura e que pelo exame veterinario se mostrara completamente sã. A temperatura media do animal que orçara entre 38,3 e 38,4, se elevou depois de 10 horas a 38,9 e permaneceu assim durante 12 horas mais ou menos. O animal, apesar de conservar o appetite, mostrara-se com o pêlo erriçado e os olhos turvos. No dia seguinte a temperatura caiu a 38,1, e o animal parecia de novo normal. Uma segunda injeção duma dose um pouco mais forte não produziu efeito especial; na terceira injeção, porém, realizada 48 horas depois, a temperatura de novo subiu 0,9, para baixar depois de 10 horas a 37,9; durante este tempo o touro dá a impressão dum animal infetado; conjestão pulmonar com tosse, respiração acelerada, falta de appetite (as fezes eram todavia normais), manifestações essas que depois de 18 horas retrocederam. O animal foi abatido e por autopsia se reconheceu que todos os órgãos estavam normais.

Acreditando, portanto, que a tuberculina sensibilizada seja realmente o antígeno da

tuberculose, o autor examinou em seguida sua ação sobre animais infetados e simultaneamente, em colaboração com o Dr. VASSAL, sujeitou um tuberculoso em segundo período com laringite aguda, a um processo de auto-vacinação, se utilizando de tuberculina Beraneck e serosidade obtida por ação de vesicatório.

Conjuntamente administrava extratos glandulares anti-toxicos. Os resultados foram concludentes, nesse e em dois outros casos, em quanto que em cobaias tuberculosas não obteve resultado, o que pensa ter sido devido a ter empregado apenas a tuberculina sensibilizada por sôro humano, portanto tuberculina sensibilizada heterojenea. Assim, termina o autor o seu artigo, pensando poder admitir que "a tuberculina sensibilizada por sôro de individuos tuberculosos, possui uma ação imunisante, mas que para a cura da tuberculose é necessaria tuberculina sensibilizada por sôro individual".

Entre nós, ALCANTARA GOMES defende e desenvolve teorias baseadas em experiencias analogas a essas, propondo um metodo terapeutico, por ele denominado "tiovacina".

SPENGLER atribue aos seus "Immuenkoerper" (I. K.) propriedades especiais baseadas na existencia de tuberculo-precipitina encerrada, segundo o seu pensar, em hemattias. Enorme copia de trabalhos demonstra contudo, senão a ineficacia, pelo menos a grande inconstancia desse processo.

Entre os autores italianos BRUSCHETTINI tenta resolver o problema terapeutico apresentando sua vacina sensibilizada (sôrovacina), BERTARELLI & DALTA constataam que os coelhos são susceptiveis de adquirirem uma imunidade á tuberculina, cujas injeções conferem ao sôro desses animais propriedades antitoxicas, capazes de fazerem desaparecer a reação febril que a tuberculina provoca em cobaias tuberculosas.

Essas opiniões são corroboradas pela generalidade dos autores que se têm ocupado do assunto e, seria demais fastidioso continuarmos as citações nesse sentido. Colije-se pois, do que acima ficou exposto que:

A tuberculina pôde determinar por inoculações repetidas em animais sensiveis, sãos ou tuberculosos, um estado de imunidade RELATIVA, que se traduz pela existencia no sôro desses animais de substancias que se opoem á sua função hipersensibilisante.

Natureza quimica das substancias neutralizadoras.

Qual será então a natureza quimica dessas substancias neutralizadoras?

Resulta da observação de todos quantos se têm ocupado do assunto que a adição de substancias especiais denominadas *lipoides* aos venenos dos virus em geral, e, em determinadas condições, aos do virus da tuberculose, atenua as reações de hipersensibilidade por eles produzidas, ou mesmo afastam-n'as, de modo a não serem percebidas.

As primeiras experimentações feitas por WASSERMANN e TAKAKI, referidas por BANG com a toxina tetanica e emulsão de cerebro e medula, permitiram a esses autores concluir que a neutralisação da toxina se dá pela sua ligação á cerebrona, constituindo um complexo atoxico. Constatou ainda TAKAKI que os imuni-sôros mostram uma maior percentajem em lipoides do que sôros normais.

Em relação á fixação do complemento, não obstante não ser esta reação das mais sensiveis para a verificação da infeção, nota-se contudo uma certa dependencia entre os lipoides no sôro do sangue experimentado e o antijeno usado.

Os *anti-corpos graxos* estudados por MUCH (*apud* LOESCHKE *op. cit.*) mostram a possibilidade da obtenção de anti-corpos especificos ás substancias graxas que se formam com mais segurança nos organismos infetados que nos organismos sãos. Mesmo *in vitro*, pode ser verificada a influencia de substancias ricas em lipoides, como o oleo de figado de bacalhau, sobre o fenomeno da fixação do complemento. E' o que se deduz da experimentação que fizemos, transcrita nas tabelas I e II.

Empregavamos como antígeno a tuberculina T. O. A. (caldo de cultura do bacilo humano, filtrado em vela de porcelana).

lecitina em mistura com tuberculina antiga que deixava permanecer em contato durante muitas horas em estufa. Utilizando depois

TABELA I

Serie feita com emulsão de oleo posta em contacto com a tuberculina no momento de se proceder á reacção.

O veiculo usado foi sempre agua fisiologica a 9 ‰.

Tuberculina T. O. A.	Oleo de fígado de bacalhau Emulsão a 1‰	Complemento	Sôro hemolítico 1/2.00	Emulsão de globulos a 5‰	Agua fisiologica	Resultados
0,2	0,2	1 cc.	1 cc.	1 cc.	— —	Hemolise após meia hora
0,1	0,2	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,1	« « « «
0,2	0,1	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,1	« « « «
0,1	0,1	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,2	« « « «
0,4	— —	1 cc.	1 cc.	1 cc.	— —	Hemolise rapida
— —	0,4	1 cc.	1 cc.	1 cc.	— —	« «
0,4	— —	— —	— —	1 cc.	— —	Não houve hemolise
— —	0,4	— —	— —	1 cc.	— —	« « «

TABELA II

Serie feita com tuberculina saturada por oleo de fígado de bacalhau, tendo o oleo permanecido em contato com a tuberculina cerca de 24 horas a 37° C.

Tuberculina saturada	Tuberculina pura	Agua saturada de oleo	Complemento	Sôro hemolítico	Globulos	Agua fisiologica	Resultados
0,1	— —	— —	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,3	Fixação parcial
0,2	— —	— —	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,1	Fixação forte
0,4	— —	— —	1 cc.	1 cc.	1 cc.	— —	« «
— —	0,2	— —	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,2	Hemolise
— —	— —	0,2	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,2	«

A experimentação exposta parece indicar haver necessidade de contato mais prolongado entre o oleo (provavelmente entre os lipoides do oleo) e a tuberculina para que a fixação do complemento se dê.

No tocante aos venenos tuberculinicos BEYER constatou, de acôrdo com as ideas de CALMETTE (cit. por BEYER) que a lecitina tinha a propriedade de evitar a reacção tuberculínica em individuos tuberculosos. Para esse fim empregou BEYER, uma emulsão de

essa mistura por via cutanea, hipodermica ou conjuntival, os resultados foram incertos.

LEMOINE e GERARD estudam a ação antitoxica e anti-bacilar dos lipoides em trabalhos confirmados posteriormente por ISCOVETTO, CHAUFFARD e GRIGAULT, EHRlich, FERMI, PRIBRAM, RAUBITSCHCK (cit. por LEMOINE) um d'elles verifica (LEMOINE) que os lipoides biliareis neutralisavam a tuberculina a ponto de impedir os fenomenos de oculo ou de cuti-reacção de se

produzirem em quasi a totalidade dos casos, porém não em todos.

Repetindo esses estudos entre nós constatámos que não só a lecitina como a coles-terina exercem ação antitoxica em relação á tuberculina; ou digamos melhor, *exercem ação impediante á reação tuberculínica.*

Os mesmos resultados foram obtidos saturando a tuberculina com gema de ovo ou com oleo de figado de bacalhau e com bile. As experiencias procedidas com a tuberculina que assim preparámos foram feitas no Hospital de S. Sebastião pelo Exmos Snrs. Drs. JULIO MONTEIRO e PIREZ SALGADO, na Polyclínica do Rio de Janeiro pelo Exmo. Snr. Dr. DIONISIO CERQUEI, RA, DD. Chefe de Laboratorio do Serviço do Exmo. Snr. Prof. ALOYSIO DE CASTRO e na clinica civil pelo Exmo. Snr. Dr. PAULA BUARQUE, clinico em Petropolis. A tecnica seguida consistiu em empregar no mesmo individuo em um dos antebraços a tuberculina tratada pelas substancias acima referidas e em outro antebraço a tuberculina testemunha. Só se utilisava como tuberculina testemunha a que era preparada com a mesma cultura que servira para ser obtida a tuberculina saturada pelos lipoides.

Os resultados foram concordes na experimentação: *a tuberculina saturada por lipoides não determinava reação ou esta era fugaz* emquanto que as reações testemunhas foram sempre *nítidas.*

As series experimentaes feitas em grande numero de cobaias não nos permitiram conclusões seguras, pela inconstancia dos resultados.

Natureza da ligação tuberculina — lipoides.

Pelo exposto se vê que, por qualquer principio, fisico ou químico, se dá a ligação e provavel neutralização, ou impedimento de acção, dos venenos do virus por influencia dieta exercida pelas substancias lipoides (principalmente coles-terina e lecitina). Será essa ligação de natureza química, ou como nos parece mais provavel, representará ela um fenomeno de adsorção?

A diversidade da constituição química entre a coles-terina (alcool) e a lecitina (fosfatide) fala em favor da segunda hipotese; contudo, quer em um quer em outro caso, não ha verdadeiramente neutralização, no sentido químico (acido contra base), nem tão pouco destruição do poder hipersensibilisante daqueles toxicos. A ligação (fosfatide-tuberculina ou alcool-tuberculina) se mostra frouxa, em certos casos dissociavel, permitindo sua inoculação que os fenomenos de hipersensibilidade se possam manifestar.

Algumas vezes mesmo parece haver um aumento do poder toxico não obstante se verificar a fixação dos venenos com substancias ricas em lipoides, como sucedeu com a substancia nervosa em mãos de GUILLAIN, e LAROCHE. A explicação desses fatos antagonicos é entretanto, razoavel, desde que nos lembremos ser uma propriedade dos lipoides *agirem eles como ativadores* de lisinas e de venenos.

Resulta porém de nossa observação que *a tuberculina tratada em determinadas condições pela lecitina e pela coles-terina, pelos lipoides da bile, e pelos lipoides e outros principios mal definidos do oleo de figado de bacalhau se mostra com suas propriedades hipersensibilisantes atenuadas, de modo a poder ser empregada em serie terapeutica sem receio de fenomenos reacionais prejudiciais, conservando entretanto propriedades imunisantes e curativas.*

Decorre essa afirmação do fato de termos, por mais de um ano, empregado tuberculina assim preparada, com fins terapeuticos, em casos de contra-indicação segura (formas conjestivas, febris, de lesões pulmonares extensas) sem motivo de arrependimento e antes sim nos louvando de seu emprego, pelas melhoras obtidas pelos pacientes.

A tuberculina assim preparada, se aproxima por suas propriedades da E. B. K., pois que pela tecnica seguida, se prodnz a desagregação dos corpos bacilares, a destruição da carapaça dos bacilos com a consequente libertação de endotoxinas e de granulações mais ou menos alteradas em sua fórmula. *A sua reabsorção por via hipodermica é perfeita.*

Ação direta dos lipoides sobre os bacilos.

Ação não menos interessante é a exercida pelos lipoides diretamente sobre os corpos bacilares, atacando sua carapaça cerea e desagregando as granulações.

Em 1909 tivemos a oportunidade de verificar a existencia, de isolar e de estudar um principio encontrado no pús de natureza tuberculosa que *ajindo como fermento* dissolvia os bacilos, libertando as granulações. Contemporaneamente observações identicas eram feitas por FIESSINGER e BERGEL que assim confirmavam a nossa experimentação. Essa mesma ação pode ser exercida por lipoides isoladamente (colesterina, lecitina), ou em misturas complexas como na bile e no oleo de figado de bacalhau.

A quimica complexa deste ultimo corpo não permite ainda, que de modo seguro se possa atribuir a qualquer dos seus constituintes a ação desintegrante por ele exercida sobre os corpos bacilares. Parece entretanto ser essa propriedade devida a varios de seus constituintes, taes como o colesterol e diferentes acidos graxos não saturados, sob a forma de esterres, como verificaram MILLER e MILDRED POWELL (cit. por MILLER) e OWEN-WILLANS e FORSYTH estudando a ação do oleo de batea e do oleo de figado de bacalhau sobre culturas e emulsões de bacilos de tuberculose.

Como explicar a ação atenuadora dos lipoides sobre as toxinas.

Como entretanto poderá ser explicada a ação atenuadora dos lipoides sobre as toxinas e endotoxinas bacilares? É fato fóra de duvida que a reação hipersensibilisante é uma reação originariamente celular.

Compreende-se, pois, haver necessidade de incorporação do toxico á intimidade dos constituintes da celula para que a reação se produza. Quer a consideremos como produto de ação diastastica, olhada sob o ponto de vista estrictamente quimico (desdobramento e hidrolise até redução a compostos menos complexos) quer a reconheçamos como de-

rivante de atos bio-fisicos (coloides eletricos) o que é verdade adquirida é que as substancias lipoides exercem ação preponderante no quimismo vital, se acreditando mesmo (IVAR BANG op. cit.), ser seu papel muito mais importante que o exercido pelos albuminoides. Ainda mais, tudo faz crer que as ligações entre os corpos estruturais da unidade viva sejam tão estreitas que não se possa compreender a organização plasmatica e nuclear da celula como resultado de elementos heterojenos e sim como complexo onde esses corpos existam unidos por afinidades intimas. As lecito-albuminas já deixam isto entrever. Sem que se tenha podido, até hoje, dar uma demonstração cabal, observações diversas tendem a provar a veracidade dessa hipotese. Sabe-se com efeito, não ser possivel a verificação direta microquimica e indiretamente se conhece grandes correlações entre os lipoides e os fermentos, cuja ação sinerjica se confunde.

Isso verificou LAPIDUS (cit. por BANG) estudando o estado da diastase do sôro de sangue, antes e depois de agitar o sôro com eter, constatando uma diminuição do poder diastastico após o tratamento pelo eter. E' que provavelmente, o eter retirava uma substancia *ativante*. A *adição de leticina* ativou novamente este sôro emquanto que junta ao sôro anteriormente determinava um impedimento. Por isso admite BANG, (op. cit.) que os lipoides do sôro podem influir sobre o processo diastastico de modo sensível e que até mesmo *o governam*.

Relativamente á constituição anatomica celular os lipoides ocupam o primeiro lugar determinando a nutrição da unidade viva; *na estrutura da membrana*, coordenando os fenomenos de osmose, na *intimidade do plasma* e da *substancia nuclear*, presidindo aos atos fermentativos de nutrição e de oxydação (respiração celular).

Conclusões.

Resumo.

Assim em resumo pensamos que a hipersensibilidade na infeção tuberculosa é a

expressão duma reação celular, autonoma e individual, consequente á agressão brusca e á destruição (dijestão) incompleta dos toxicos bacilares (proteinas, globulinas e lipoides), em combinação intima ou isoladamente; a adição aos toxicos bacilares de lipoides diversos (cholesterina, lecitina, esters) e principios mal definidos existentes no oleo de fígado de bacalhau, atenua a sua função hipersensibilizante porque torna esses toxicos mais facilmente incorporaveis á célula sensível por adsorpção da substancia toxica ao lipóide. Esses corpos penetram assim no in-

terior das células levando consigo *ativadores* dos processos enzimaticos que não só favorecem uma elaboração dijestiva mais perfeita como ainda uma melhor produção de anticorpos. O aparecimento de pequenas modalidades reacionarias no decurso duma imunisação ativa contra os antígenos saturados por lipoides mostra a necessidade dum processo de desintegração para que a função toxica se manifeste.

Dezembro 1917.

Bibliografia

- ALBAHARY, J. M. 1914 Ueb. einen Tuberkuloseimpfstoff. Muench. med. Wochenschr. Jnni, p. 1385.
- BANG, IVAR 1911 Chemie und Biochemie der Lipoide.
- BERGEL 1909 Fettspaltendes Ferment in den Lymphozyten Muecnh. med. Wochenschr. Jahrg. 56 No 2.
- BERTARELLI & DATTA 1910 Experimentelle Untersuchungen ueb. Antituberculin. Centralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 58. Hft. 2.
- BESREDKA 1917 Theorie de l'anaphylaxie. Bull. Inst. Pasteur. T. 15 No 14.
- BEYER 1910 Ueb. Beziehungen des Lecithins zum Tuberkelbazillus und, dessen Produkten. Centralbl. Bakt. Orig. Bd. 56 Hft. 2 p. 160.
- BRUSCHETTINI 1912 Comunicação ao Congresso de Roma Abril de 1912.
- FIESSINGER, NOEL & 1909 La lipase des leucocytes dans les exsudats. MARIE, PIERRE C. R. Soc. Biologie T. 68 No 26.
- FONTES, A. C. 1909 Estudos sobre a tuberculos?. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Vol. 1.
- GOMES, ALCANTARA 1914 These inaugural – Dezembro.
- LAROCHE 1910 Fixation de la tuberculine par la substance nerveuse. C. R. Soc. Biologie p. 220.
- LEMOINE 1911 Des résultats éloignés obtenus dans la tuberculose par l'action thérapeutique des lipoides biliaires. Bull. & Mem. Soc. med. Hop. Paris Ser. 3, T. 32 p. 638.
- LESCHKE, ERICH 1912 Tuberkuloseimmunitat und Immuntherapie, c. in Internat. Centralbl. f. d. ges. Tnberkulose – Forschung. Jahrg. 6. p. 499 & 563.
- LOEWENSTEIN 1910 Ueb. Antikoerper bei Tuberkulose. Zeits. f. Tuberkulose Bd. 15.
- MILDRED POWELL 1913 Influence of unsaturadted fatty acids on the tubercle Bacillus. Liverpool med. – cir. Journ. Vol. 33 p. 213 cit. por MILLER.
- MILLER, A. H. 1916 Reactions of tubercle bacillus to sperm-oil. Jouru. of Pathology & Bact. Vol. 20 No 4.
- OWEN WILLIAMS & 1909 The influence of the unsaturatep fatty acids in tuberculosis. FORSYTH Brit. med. Journ. Vol. 2 p. 1120.
- PICKERT 1909 Ueb. das gesetzmæssig Auftreten von Tuberkulinantikoerpern in Laufe der spezifischen Behandlung u. seine Bedeutung f. die Therapie. Deut. med. Wochenschr. S. 1514 (cit. por LESCHKE).
- SPENGLER 1909 Ueber I. K. Behandlung. Deut. med. Wochenschr.
- THIELE & EMBLETON 1915 Lipoids in immunity (II). Journ. of. Pathol. x Bact. Vol. 19 No 3 p. 349.
- WHITE, BENJAMIN 1914 Some experiments in anaphylaxis with the lipoids of the tubercle Bacillus. Journ. of. med. Research. Vol. 30.

- WHITE, BENJAMIN & 1912 The action of certain products obtained from the tubercle
AVERY, OSWALD Bacillus.
Journ. of. med. Research. Vol. 26.
- WHITE & GRAHAM 1909 Studies in the action of sera on tuberculin cutaneous reac-
tion.
Journ. of. med. Research Vol. 21.
-

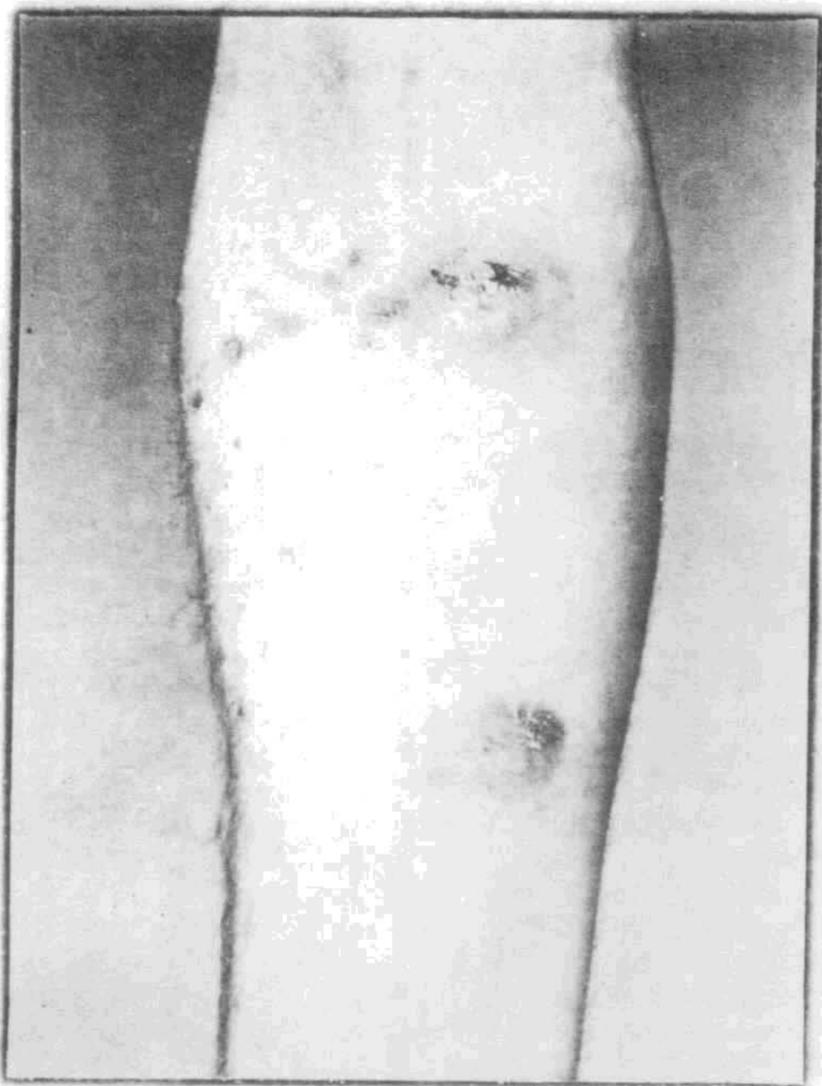
Explicação da estampa 32.

Fig. 1 – Reaparecimento da reação tuberculínica (V. Pirquet) dous mezes depois da reação diagnóstica ter cessado. Esta reação reapareceu

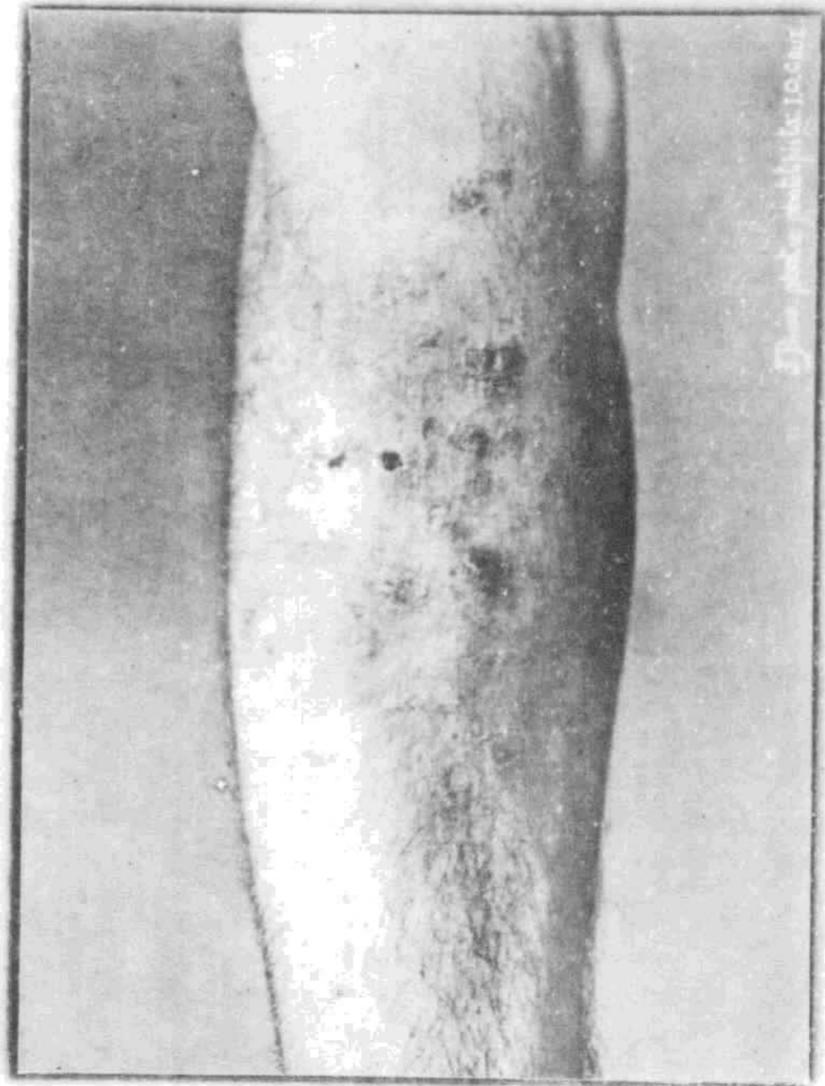
no decurso do tratamento tuberculínico do paciente em seguida a uma fase reacionária.

Fig. 2 e 3 – Lesões psorisiacas que se apresentaram no curso da reação havida.





1



2



3