Idiosyncrasias, anaphylaxia, colloidoclasias e suas mutuas relações (*)

pelo

Dr. ARGYMIRO GALVÃO

Prof. interino de Pharmacologia e Arte de formular

O interpretar dos variados phenomenos decorrentes da exteriorisação das acções medicamentosas avulta, dia a dia, em face dos novos factos, que, diariamente, tangenciando as fronteiras da biologia, exigem dos scientistas, á luz dos conhecimentos modernos, a sua nitida comprehensão.

A velhos phenomenos observaveis no ser humano, quando da administração de uma substancia medicamentosa, — como os catalogados sobre a rubrica generica das idiosyncrasias — sommam-se na lista dos que exigem uma explicação que em rigor satisfaça ao espirito do observador, os denominados phenomenos anaphylacticos e colloidoclasicos.

Temos a analysar tres termos, que para nitidamente serem comprehendidos, nas relações que entre si possam apresentar, devem ser antes de tudo perfeitamente conhecidos, sobre o que scientificamente significam.

Em verdade, si os termos, anaphylaxia e colloidoclasia, na hora actual são scientificamente interpretados á luz mesmo da experimentação, da physiologia, da bio-chimica, o mesmo já não succede com o termo idiosyncrasia que tudo exprime e na realidade nada diz.

Idiosyncrasia, senhores, é a expressão de um estado particular do organismo em face de um agente medicamentoso, estado este em que a acção medicamentosa poderá oscillar para mais, para menos ou mesmo dentro da relatividade, conforme o feitio reaccional do organismo sobre o qual o medicamento incide.

Poderemos, mesmo com real vantagem na exteriorisação do nosso modo de entender, vestirmos o nosso pensamento com as palavras de Richaud e dizer: «não exprime exclusivamente, em uma palavra, nem uma diminuição nem um exaggero da sensibilidade individual á certas acções, exprime um desvio da impressionabilidade, seja no sentido do mais, seja no sentido do menos, seja mesmo no sentido qualitativo».

O que é difficil em torno da questão idio-

(*) Licção proferida no dia 30 de Abril de 1923.

syncrasia é justamente interpretarmos o porque do phenomeno, a sua causa primaria.

Embora os factos experimentaes não permittam de uma maneira geral, ligar as idiosyncrasias ás colloidoclasias, comtudo como teremos ensejo de ver, é bem possivel que com o progredir da experimentação, com o continuar das observações, possam ser collocadas taes acções medicamentosas no numero das colloidoclasias.

Vejamos dentro dos conhecimentos actuaes sobre a anaphylaxia e a colloidoclasia, como poderemos apreciar as relações por ventura existentes entre estas tres reacções geraes e que decorrem da administração de determinadas substancias ao meio organico.

De facto, devemos assim nos expressar, dizendo determinadas substancias, visto taes accidentes não só serem observaveis com os medicamentos, mas tambem com os alimentos.

Sendo como dissemos, sómente os termos anaphylaxia e colloidoclasias os unicos que comportam interpretação scientifica, vejamos o que cada um delles significa.

Anaphylaxia é, senhores, o estado de sensibilidade particular conferida ao organismo, após a administração previa de uma substancia de natureza colloide.

O que domina na anaphylaxia é a «sensibilisação do organismo á uma substancia por esta mesma substancia».

De mais, em se fallando de anaphylaxia, ao lado do periodo de incubação — que medeia entre a dóse preparatoria e a dóse desencadeante — ha nesta questão necessidade de uma differença fundamental ser estabelecida entre corpos crystalloides e corpos colloides, visto os experimentos até hoje realisados, sómente responsabilisarem os colloides, como unicos elementos capazes de provocarem a crise anaphylactica.

Cumpre ainda na anaphylaxia lembrar a feição de especificidade que é outra caracterista a registar.

O que é, senhores, a colloidoclasia?

O phenomeno estudado por Widal e seus alumnos, sob o nome de hemoclasia, synthetisa o estado de desiquilibrio brusco levado, aos colloides do plasma sanguineo, após uma injecção de substancia extranha ou não ao organsimo humano.

Normalmente, substancias proteicas, em estado de suspensão no plasma, se grupam entre si, formando complexos colloidaes.

Não são combinações chimicas o que representam estes grupos, mas exaltam phenomenos de ordem puramente physica.

Normalmente, o equilibrio colloidal existe e este estado de equilibrio physico é especifico para cada ser vivo.

Si colloides de especificidade physica diversa, si albuminas extranhas são introduzidas por via sanguinea no organismo, o desiquilibrio surge e o quadro da crise apparece.

Ao lado porém da interpretação da colloidoclasia, cumpre emprehender a da anaphylaxia.

Aqui entramos num terreno das sciencias biologicas em que as theorias se amontoam, procurando dar solução á questão.

Temos assim a assignalar a theoria de Richet, a de Van Pirquet e Schich, a de Sautard e Gay, Friedeberg, Besredka, A. Lumière etc etc; uns firmando conceitos de ordem chimica, outros interpretações de ordem physica.

Assim, para Richet, o phenomeno, em si, é expressão de uma verdadeira intoxicação produzida a custa de uma substancia especial a apotoxina.

Segundo este physiologista o antigeno dá lugar a formação do anticorpo anaphylactico, toxogenina, productor da toxina.

O novo contacto, entre esta substancia que não é toxica, com o antigeno, dará lugar á producção da apotoxina.

Para Friedeberg o anticorpo anaphylactico é a propria preciptina.

Por occasião da injecção do antigeno ella produz um precepitado que não é toxico, o qual encontrando a alexina do sangue circulante, produz a anaphylotoxina, substancia então responsavel pela crise anaphylactica que se desencadeia.

Nicolle interpreta em face da anaphylaxia o estado de hypersensibilidade, ao ap-

parecimento de uma lysina pondo em liberdade productos proteoliticos.

Vaughan e Wheeler julgam, que, após a primeira injecção appareça no organismo um fermento especial «zimogeno».

No momento de injectar a dose desencadeante, este fermento actua sobre a substancia de natureza albuminoide pondo em liberdade um grupo toxico, que será então responsabilisado pelos accidentes que surgem.

Assim, neste continuo citar de theorias, iriamos passando em revista as que fazem da anaphylaxia, expressão de uma reacção de ordem chimica ou melhor bio-chimica.

Outros auctores querem interpretar a hypersensibilidade, á luz de phenomenos de ordem physica.

Entre taes theorias, surge a mais recente, a de Augusto Lumière. Este experimentador quando em seu livro refere-se «ao mechanismo do choque provocado pelos granulos agglutinados ou por todo precipitado floculado introduzido na circulação» diz: que de uma maneira geral todos os choques anaphylacticos são independentes da composição chimica dos corpos que os provocam e que revelam então uma causa inicial, mechanica e physica.

Depois de apresentar fartas considerações em derredor da sua theoria baseada na floculação dos colloides, conclue, dizendo, ser provavel que os materiaes floculados chegando ao nivel dos vasos dos centros nervosos excitem mechanicamente o endothelio vascular, provoquem a vaso dilatação brusca dos capillares cerebraes e por via reflexa a da arvore circulatoria geral.

Em face desta perturbação verifica-se consideravel queda da pressão arterial, que equivale a uma parada quasi completa da corrente sanguinea, com as sequencias inevitaveis a uma tão profunda perturbação.

Para Besredka na anaphylaxia não ha intoxicação, não ha substancia especial actuando como veneno.

Para este auctor, tanto a anaphylaxia como a anti-anaphylaxia, se reduzem as acções de precipitação e de absorpção que regem as relações dos colloides entre si; para elle a reacção anaphylactica se verifica ao nivel das cellulas nervosas, para elle não ha veneno, o antigeno e o anticorpo são respectivamente o sensibiilgeno e sensibilizina, que actuando um sobre o outro por occasião da injecção desencadeante dão lugar a forte reacção que caracterisa o choque anaphylactico.

Egualmente amparada em phenomeno physico, temos a hypothese de Nolf, quando diz, ser o choque anaphylactico um caso particular do choque antigenico, e, como elle revelaria uma ruptura de equilibrio no estado physico dos colloides do do plasma.

Vemos pois, dois grupos de opiniões, alguns auctores devisando nos phenomenos physicos a causa primordial do accidente anaphylactico, outros insistindo em explical-o, comprehendendo tal phenomeno como intimamente ligado a um veneno especial, seja a apotoxina de Richet, a anaphylotoxina de Friedeberger, a lysina de Nicolle, o zimogeno de Vaughan e Wheeler etc., etc.

Recentemente, em virtude de um trabalho do Dr. Pierret, surgiu em carta aberta a este dirigida a opinião do professor Charles Richet o pae da anaphylaxia.

Nesta carta publicada na revista «Biologia Clinica» após interessantes considerações, apoiado na pharmacodynamica da estrychnina, chloral, ether, chloroformio, cocaina, apoiado no modo de acção de outras substancias nos seres vivos, traça com nitidez seus conceitos sobre o papel do systema nervoso nas reacções geraes do organismo, e depois de haver criticado a theoria de Lumière, contraditando assim tambem a opinião de Pierret, conclue dizendo que na anaphylaxia trata-se de um phenomeno de ordem chimica, toxica, phenomeno cellular, porque, é no interior da cellula nervosa que elle se processa.

Diz ser o choque anaphylactico, um choque intra-cellular das cellulas do systema nervoso e que «a serie de perturbações chimicas organicas, complexas, synergicas de-

nominadas anaphylaxia, está sob a dependencia do systema nervoso».

O estado actual da anaphylaxia é pois como vêdes nebuloso, sobre elle muito se tem discutido e muito ainda se discutirá.

Como porém conciliar tal estado de cousas? Falta-nos auctoridade para aventurarmos uma hypothese, mas ainda nos moldes da opinião do professor Richet, exarada no citada carta parece-nos razoavel adimittir que se trate do uma reacção physico-chimica.

De facto, diz Richet: «O choque hemoclasico, sobre o qual Widal numa serie de bellas observações e experiencias chamou a attenção, não significa de maneira alguma que não haja uma intoxicação do systema nervoso. Ao contrario, se deixa sempre em silencio o papel enorme que goza o systhema nervoso em todo o phenomeno chimico do organismo. Injectemos, diz o professor Richet um centigrammo de estrychinina; em trinta segundos pelas convulsões geraes dos musculos veremos o consumo do oxygenio ser vinte vezes maior, bem como a proporção de Co^2 e a distribuição do assucar.

Todo este rumor, continua dizendo, vem da intoxicação dos centros motores convulsionantes.

Ainda que não seja visivel, — diz ainda, — como as convulsões tetanicas. acho muito racional suppor que uma excitação do systhema nervoso central, vá desprender do figado ou doutra parte, substancias que pertubarão a vida dos globulos e quebrarão o equilibrio dos colloides do sangue».

O exemplo acima citado não concorrerá de maneira efficiente para edificar a hypothese de uma reacção physico-chimica, pois, sendo a estrychinina uma substancia extraordinariamente toxica de acção electiva sobre o systhema nervoso, logico é concluir que do disturbio levado ao mais differenciado dos nossos systhemas, surgissem para a economia outros, que a elles intimamente correlactos se fazem.

Mas, mesmo não acceitando as ideias de Lumière quando diz, que da floculação dos differentes colloides, no caso pela estrychinina, os colloides do systhema nervoso, resulta a exteriorisação symptomatica das diversas substancias medicamentosas, parece viavel acreditar, que, quando um disturbio brusco, violento é levado aos colloides do plasma sanguineo, egualmente phenomenos toxicos possam se exteriorisar sob o feitio clinico da anaphylaxia.

Mais clara e precisa será tal interpretação se nos lembrarmos das idéas do professor Billard, referentemente as idiosyncrasias e desiquilibrio lipoidico humoro-cellular.

Em taes estudos o auctor se colloca no ponto de vista das colloidoclasias e dos choques physicos, mas fazendo intervir os lipoides como agentes indispensaveis de diffusão dos colloides proteicos, assim como Maillard e Raignon os têm feito intervir como indispensaveis na utilisação das albuminas alimentares, tudo amparado nos factos estabelecidos por Lhermitte e Overton respeito ao papel que goza a membrana cellular lipoidica.

Completando a nosso ver a parte chimica que cumpre esclarecer no acto do choque, muito embora o desiquilibrio colloide já em si arraste tambem um acto chimico, cumpre salientar a descoberta tida por Billard como sensacional, referente ao facto de Desmaulières haver fabricado um antigeno lipoidico especifico, por uma mistura em proporções determinadas do liquido d'Overton: Cholesterina-lecithina aos quaes juntou sabão. Assim dentro da concepção de Lhermitte-Overton as trocas humoro-cellulares estarão sob a dependencia da qualidade reguladora da membrana lipoidica, tendo esta a funcção do equilibrio reciproco dos seus constituintes e dependendo do equilibrio destes lipoides a maior ou menor resistencia que esta offerecerá como barreira.

Si ainda lembrarmos a possibilidade duma modificação transitoria na constituição molecular das substancias albuminoides, que como sabemos alem de constituirem a grande parte da massa organica dos seres vivos, é

a molecula albuminoide senhora de uma delicada e complexa estructura molecular; si nos lembrarmos das que se acham em dissolução no plasma sanguineo e nos liquidos da economia; si nos lembrarmos da fragil resistencia destes elementos em face de tão violento disturbio de origem physica, imposto ao organismo com a penetração de substancias extranhas, mais razoavel talvez seja ainda a interpretação do phenomeno anaphylactico como sendo de ordem physico-chimica.

Em considerando porém tudo quanto conhecemos do assumpto, si ligarmos os factos emanados das theorias physicas em soccorro da interpretação dos phenomenos anaphylacticos, sem duvida, um tem que ser aproveitado. e é o apresentado por Lumiére referente a floculação dos colloides.

No choque anaphyiactico difficil é a interpretação precisa do periodo de previa sensibilisação.

Widal, Brissaud e Abrami, em um caso de urticaria, tiveram o ensejo de ver que o chamado choque anaphylactico era em verdade uma crise vasculo-sanguinea e que tal estado de choque é precedido da chamada crise hemoclasica de Widal, que se caracterisa pela baixa da pressão arterial, diminuição dos globulos brancos com inversão da formula leucocytaria, rarefação das hemacias, dos hematoblastas etc.

Verificaram egualmente, que tal crise era facilmente observavel, quando substancias extranhas penetravam no meio interno, não só substancias proteicas, mas mesmo os metaes, substancias colloidaes, crystalloides.

Si soubermos num animal surprehender a crise hemoclasica, choque anaphylactico attenuado, ao ponto de não ser symptomaticamente exteriorisavel, facilmente veremos que o choque anaphylactico só se manifesta após a segunda injecção a desencadeante, contendo substancias que na primeira injecção, a preparatoria, só deram margem a uma fraquissima crise colloidoclasica.

O delicado phenomeno da sensibilisação, para em seus traços geraes, ser pouco mais ou menos comprehendido necessita indubitavelmente do conhecimento das questões acima alludidas e presas ao estudo dos colloides.

Assim, quando o antigeno introduzido no meio interior organico é capaz de quebrar o equilibrio dos colloides, a reacção se exteriorisa de accôrdo com a qualidade do antigeno.

Violenta, brusca, será a reacção determinada pelos corpos particularmente extranhos aos humores e sôros: metaes colloidaes, substancias crystalloides.

Neste caso, passada a crise, o organismo não ficará preparado para choque mais violento.

Lenta e fraca será a reacção provocada por uma substancia physicamente semelhante ao sôro.

D'ahi, a creação do estado de sensibilisação; dahi, a creação de um estado de equilibrio instavel, particularmente accentuado no fim de 14 a 20 dias.

Em face do equilibrio não mais estavel e sim instavel dos colloides, as novas dóses trarão uma crise sufficientemente forte, e a interpretação physiopathologica do choque observado, será esteiada nos factos já acima apontados referentemente aos colloides.

Estndados e comprehendidos os tres phenomenos, vejamos agora se nos é possivel encontrar algo de relações entre cada um delles.

Quando o phenomeno de Richet surgiu á luz das sciencias biologicas, julgou-se poder com a anaphylaxia interpretar os mais variados accidentes que determinados individuos apresentavam quando se lhes administrava certas substancias medicamentosas.

Mas, si do que acabamos de estudar resalta uma tão grande differença entre o que significa idiosyncrasia e anaphylaxia, si tão diversos são os phenomenos num e noutro caso, porque então procurar traçar relações entre os mesmos. ?

E' que na moldura do quadro anaphylactico, cabem perfeitamente os symptomas da idiosyncrasia.

Qual de vós, no exercicio da clinica, não terá occasião de observar após a adminis-

tração de uma substancia medicamentosa a explosão de phenomenos inesperados, taes como vomitos, hypothermias, erythemas diffusos, baixa da pressão arterial etc.?

Sendo estes symptomas os que avultam nos individuos em que a materia organica viva imprimiu um feitio particular de reacção á determinadas substancias medicamentosas, e sendo tambem os que surgem, quando após a injecção preparatoria de um sôro, fazemos a injecção da dóse desencadeante, afim de exteriorisarmos o quadro anaphylactico, parece que ao menos clinicamente taes phenomenos se confundem.

Em face de tal identidade de symptomas clinicos, num e noutro caso, embora sem provas convincentes, Castaigne traça a identidade dos phenomenos anaphylacticos com as idiosyncrasias. Substancias medicamentosas taes como a antipyrina, o iodoformio, os ioduretos, o quinino, susceptiveis de produzirem phenomenos mais ou menos graves, foram já particularmente estudadas por Klaussner, Pagniez, Achard e Flaudin sem comtudo ficar sob o ponto de vista pharmacodynamico, bem esclarecido o assumpto e havendo somente uma prova experimental devida a Bruck na qual o sôro de um individuo sensivel ao iodoformio, sendo injectado em cobayos, permittiu produzir nestes animaes a anaphylaxia.

No tocante a taes factos, auctores ha, que absolutamente afastam os phenomenos de idiosyncrasia dos da anaphylaxia, entre elles Friedeberger que diz não serem susceptiveis de produzirem a anaphylaxias os corpos que em via de regra produzem a idiosyncrasia visto taes substancias chimicas serem incapazes de despertar a producção de anticorpos.

No assumpto em litigio, basta attentarmos para as noções que a pouco adquirimos, para vermos o abysmo que separa a interpretação de um e outro phenomeno.

De facto o caracter fundamental da anaphylaxia, a necessidade do periodo de incubação, não existe na idiosyncrasia; nesta, os medicamentos incriminados são cystalloides, emquanto que na anaphylaxia os elementos productores são colloides, e, si alguns phenomenos anaphylacticos têm sido incriminados a elementos crystalloides, é porque talvez Danizs tenha razão, quando diz que muitos corpos crystalloides devem ser de facto colloides, porém os methodos de investigação neste sentido ainda não permittem assim determinar tal particularidade e completar a serie de corpos de natureza colloide.

Assim, sob uma mascara symptomatica analoga, scientificamente os dois phenomenos terão que receber diversa interpretação; o primeiro reflectirá a particular sensibilidade do organismo, sem caracter de especificidade — em face á substancia medicamentosa; o segundo a sensibilidade especial, — de caracter especifico — conferida ao organismo pela injecção primeira de natureza colloide.

Si porem não existem relações entre os phenomenos idiosyncrasicos e os anaphylacticos será possivel ir colhel-as com os phenomenos colloidoclasicos.

Dentro do conhecimento exacto que temos dos phenomenos colloidoclasicos, um traço caracteristico encontramos neste phenomeno como que ligando-o ao da idiosyncrasia.

Referimo-nos ao despertar brusco dos differentes symptomas, e que surgem após a administração da substancia medicamentosa.

Tanto na idiosyncrasia, como na colloidoclasia, após a administração da substancia medicamentosa, por vezes inopinadamente surgem os phenomenos medicamentosos.

Vomitos, dyspnéa, frequencia do pulso, erythemas etc., são phenomenos encontradiços num e noutro estado.

Si contrariando as relações entre a anaphylaxia e as idiosyncrasias existia o previo periodo de incubação para a anaphylaxia, e que medeava entre a dose preparatoria e a desencadeante, entre a idiosyncrasia e a colloidoclasia tal periodo não existe.

Demais, fallando em favor das possiveis connexões entre os dois phenomenos, temos

os factos experimentaes que têm permittido fazer luz em certos estados tidos como idiosyncrasicos.

As substancias chimicas já assignaladas, as innumeras substancias alimentares responsaveis por intensas crises, que abalam o organismo, e que se exteriorisam pela symptomatologia classica da idiosyncrasia, têm sido particularmente estudadas neste sentido e a nosso ver melhor se enquadram nos phenomenos colloidoclasicos do que nos da anaphylaxia.

Volvendo o nosso raciocinio para os argumentos de ordem scientifica que amparam a interpretação da anaphylaxia, da hemoclasia e da colloidoclasia, concluiremos que, sob o aspecto physiologico, anatomopathologico e clinico ha perfeita analogia entre estes tres phenomenos, cujo mechanismo encontra explicação justamente no estado de equilibrio dos colloides.

Mas, em face destes argumentos, estamos auctorisados a egualar os phenomenos anaphylacticos aos colloidoclasicos.? Absolutamente não.

Como vimos, a anaphylaxia tem como substractum physiologico a dose preparatoria, o periodo de incubação, emquanto que a colloidoclasia não exige para sua producção este periodo.

O que nós poderemos dizer sem receio de errar, é que o idiosyncrasia e a anaphylaxia são colloidoclasias, e que invariavelmente entre as anaphylaxia e a colloidoclasia, sempre identica a si propria, apparece a crise hemoclasia.

Quanto a colloidoclasia e a idiosyncrasia, o tempo, o avançar dos estudos, possivelmente ainda mais estreitos poderão tornar os laços que as prendem mutuamente.

Eis ahi, senhores, o que de mais interessante comporta o estudo dos tres termos que constituiram motivo desta palestra, estudo no qual procuramos aprehender as principaes noções sobre as quaes assentam as suas interpretações scientlficas actuaes, e que futuramente no estudo da therapeutica, facilitarão sem duvida a comprehensão exacta do capitulo da colloidoclasotherapia da escola franceza, estomotherapia da escola italiana e proteinotherapia da escola allemã.