

RECENTES AQUISIÇÕES NA TERAPÊUTICA ANTI-ALÉRGICA OCULAR (*)

DR. ANGELO LABORNE TAVARES
Belo Horizonte — Minas Gerais

Ao iniciarmos o desenvolvimento do presente tema necessário se nos afigura tecer algumas considerações de ordem geral em torno do conjunto de fatos que presidem o aparecimento do fenômeno alérgico na patologia ocular.

O capítulo da alergia humana constitui agora motivo de renovado interesse e crescente entusiasmo por parte de fisiologistas, patologistas e clínicos mercê do grande avanço realizado especialmente nesta última década nos domínios da fisiologia, biofísica, química biológica, farmacologia, endocrinologia e principalmente no âmbito da terapêutica aplicada, razão de ser do presente tema.

Nesta ordem de idéias verificamos que, para bem aceitarmos e criticarmos as recentes aquisições na terapêutica anti-alérgica ocular, necessário se torna lastrearmos-nos de noções exatas e idéias claras à respeito do ainda complexo capítulo da alergia humana.

Isto nos leva a resumir algumas noções essenciais acerca do fenômeno alérgico, a examinar algumas concepções concernentes á natureza da reação alérgica, a apreciar o seu mecanismo e finalmente a tentar fornecer o nosso depoimento pessoal em face da clínica e do laboratório.

Inicialmente é mister acentuar que o nosso conhecimento da alergia humana se estrutura, se embasa e repousa sobre os fenômenos e princípios fundamentais da anafilaxia animal experimental.

E' bem que se diga que alergia e anafilaxia, si bem que apresentando aspectos idênticos, vários pontos de contato, são manifes-

*: Tema Oficial do IV Congresso da S.O.S.A.M. (Sociedade Oftalmológica Sui Americana Meridional), realizado em Montevideu em 4 de abril de 1957.

tações distintas segundo alguns autores, enquanto que outros preferem apenas reservar o termo **anafilaxia** para os fenômenos obtidos experimentalmente em animais de laboratório, enquanto **alergia** significaria o conjunto de manifestações de hipersensibilidade observadas no homem.

O conceito de hipersensibilidade, sobre bases imunológicas, foi primeiro introduzido por RICHET (1), quando descreve os fenômenos da anafilaxia em 1902. Logo após THEOBALD SMITH (2) confirmava os estudos de RICHET provocando reação anafilática c/ sôro de cavalo.

WICHARD e WOLFF-EINSNER em 1905 foram os primeiros a relacionar o quadro observado na febre do fêno do homem ao fenômeno anafilático animal.

Nesta mesma época VON PIRQUET (3) e SHICK, em seus trabalhos sobre a doença do sôro no homem expressam igual ponto de vista, julgando ser esta entidade resultante da reação antígeno-anticorpo análoga à observada nas manifestações anafiláticas, produzidas em animais de laboratório.

MELTZER em 1910 chama a atenção para fatos análogos ocorridos c/ a asma brônquica humana e enfisema e edema pulmonares observados em cobaias.

KOELSSLER em 1913, SCHLOSS em 1912, e GOODALE em 1914 anotam semelhantes fatos.

Em 1912 DOERP adota o termo **alergia** para designar estas várias condições de hipersensibilidade no homem, termo este logo aceito e rapidamente consagrado pelos autores da época principalmente WALKER, COOKE, PRAUSNITZ, RUSTNER e GROVE.

As substâncias antigênicas em evidência no fenômeno alérgico foram denominadas **alergen**os.

Os anticorpos implicados no mecanismo alérgico são chamados **reaginas** ou **alerginas**.

Na concepção clássica do fenômeno alérgico o mecanismo fundamental seria a união antígeno (alergeno) — anticorpo (reagina) ao nível da célula ou no seu interior, com formação ou liberação de um substância a histamina ou simile-histamina. (Teoria de LEWIS e DALE).

Esta substância seria então a responsável pelas alterações observadas no episódio alérgico.

Posteriormente admitiu-se que a reação antígeno-anticorpo era apenas a expressão inicial do fenômeno.

Esta interação, variável na sua intensidade segundo a natureza e o grau de sensibilização, de acordo com a via de introdução e o local de contato, determinaria a formação de microtrombos de plaquetas e provavelmente de leucocitos também.

Por sua vez, estes elementos sanguíneos figurados libertariam substâncias susceptíveis de ativar uma tripsina proteolítica pré-formada.

Por seu turno, este elemento enzimático faria o mesmo em face de elementos químicos bem definidos e conhecidos: histamina, heparina e possivelmente acetil-colina.

A heparina seria responsabilizada pelas alterações da coagulabilidade sanguínea, a histamina pelas modificações da permeabilidade capilar, alterações da pressão e excitação das fibras lisas.

Em última análise seria a histamina a responsável principal na composição do quadro no fenômeno alérgico.

Estas são as idéias fundamentais no conceito clássico do fenômeno alérgico.

Histologicamente o quadro de uma reação alérgica se revela composto dos seguintes elementos:

Vaso dilatação:

EXOSEROSE — Edema e infiltração celular c/ presença de plasma, eosinófilos em grande quantidade:
Aumento da permeabilidade vascular.

Este é, em breve síntese, o relato dos fatos atinentes à alergia, até alguns anos atrás.

Entretanto, novos fatos surgiram dentro da arena da medicina especulativa e experimental trazendo novas noções à respeito do fenômeno alérgico, obrigando-nos a um reexame atento do assunto.

Em primeiro lugar, merece ser destacada a notável contribuição apresentada à patologia geral e, em particular, ao capítulo da hipersensibilidade, pela escola de REILLY (4) e seus colaboradores 5, 6, 7, 8, 9 e 10.

Em seguida os estudos de SELYE (11) e sua escola.

Logo após a intensificação de estudos, pesquisas e introdução na clínica dos hormônios Adeno-corticotrópicos e cortico-esteróides.

Ainda mais o interesse no estudo, individualização e atualização das moléstias ditas do colágeno.

Não sem interesse merece destaque ainda o conjunto de estudos e pesquisas do grupo de LABORIT, 12-13 e sua equipe.

São estes, a meu ver, os pontos essenciais que fizeram despertar um renovado interesse e um justificado entusiasmo no âmbito da alergia geral e particularmente das suas manifestações oculares.

Das novas concepções surgidas, das novas teorias propostas, dos novos benefícios trazidos pelos estudos destes pesquisadores também novos rumos estão sendo traçados no tratamento das afecções alérgicas e renovadas esperanças são entrevistas no porvir da terapêutica anti-alérgica ocular.

Os estudos de REILLY, aqueles de SELYE, os de LABORIT, aqueles sobre A.C.T.H. e Cortisona e os de KLEMPERER (14) sobre doenças do colágeno, a meu ver são elos de u'a mesma cadeia, são parcelas de um mesmo todo, são frações da mesma unidade, ferindo ângulos diversos, abordando facetas diferentes, às vezes colocando-se quase em antagonismo que, no entanto, é mais aparente do que real.

Ultrapassada a fase inicial de justificada ebulição no evol-
ver de uma nova teoria, vencida a primeira etapa no campo da ex-
perimentação clínica de um novo fármaco, aplainadas as dúvidas e
discrepâncias no modo de encarar de maneira nova um fato an-
tigo, verifica-se na realidade muito menos antagonismo, menos an-
títese, muito menos paradoxo, menos diversidade entre duas cor-
rentes de pensamento, entre duas escolas que se dizem diferentes,
contrárias, antagônicas.

Este é o caso no momento que se verifica entre a Escola Fran-
cesa chefiada por J. REILLY e a Canadense encabeçada por SELYE

J. REILLY realizou uma série de estudos experimentais à res-
peito dos fenômenos de hipersensibilidade e tirou conclusões inte-
ressantes à respeito dos mesmos.

Inicialmente considera êle insatisfatória a explicação simplis-

ta do fenômeno alérgico na singela interação antígeno anticorpo, aduzindo várias provas em favor do seu modo de pensar, inclusive experimentais, corroboradas pelas de Opie, Urbach e Gottlieb.

Nos fenômenos de hipersensibilidade ao frio por exemplo, seria difícil explicar a presença de antígeno.

Nos fenômenos de mitridatização (doses sucessivas de droga tóxica, progressivamente administradas), não há reação alérgica, pelo contrário, o organismo chega a tolerar doses várias vezes mortais, sem reação. Seria o inverso da anafilaxia.

Em animais a injeção progressiva de toxina leva ao aparecimento de anticorpos. Estes podem ser transferidos a outros animais.

Isto prova o papel antigênico da toxina.

Pois bem, nestes animais, quando se injeta novamente a toxina antigênica específica, não só o animal não exibe sensibilização, como ainda é capaz de tolerar doses que seriam mortais para o animal não preparado.

Porque não se desencadeou nestes casos o fenômeno anafilático?

Em face destes fatos e tendo constatado a grande sensibilidade e fragilidade do sistema neuro-vegetativo para os venenos em geral e as toxinas em particular, REILLY e colaboradores procuraram averiguar se os fenômenos de hipersensibilidade não podiam ser explicados em função desta acentuada labilidade e, neste caso, se a sensibilização não se produziria, não mais ao nível da célula mesenquimal efetora, como até então era admitido, mas sim ao nível de fibra neuro-vegetativa que a inerva.

As experiências foram iniciadas procurando sensibilizar fibras neuro-vegetativas com sôro heterogênio, depositando para esse fim pequena quantidade de sôro diluído de cavalo ou de homem, sobre o nervo esplâncnico de cobaias.

A resposta foi a obtenção de fenômenos lesionais intensos, em todo o território esplâncnico, fenômenos análogos aos do típico choque anafilático.

Mesmo uma dose ínfima, de 1/1000 cm³. em geral absolutamente inócua, provoca, nestas condições, fenômenos de necrose

hemorrágica do estômago, albuminuria e tumefação dos gânglios inguinais e axilares.

Experiências análogos foram repetidas em outros animais menos sensíveis á toxinas e o resultado sempre foi o mesmo; reação tipo anafilática, ainda quando se utilizavam substâncias não proteicas (quinina), ou simples irritação mecânica ou física.

O quadro histofisiológico era:

Em menor grau: vaso dilatação.

Em grau mais elevado: vaso dilatação, entumescimento do endotelio vascular, edema peri-vascular devido ao aumento da permeabilidade celular, e ainda afluxo leucocitário.

Em grau ainda mais adiantado as 2 alterações anteriores plus extravasões sangüíneas e ruturas vasculares.

Em grau máximo as anteriores e necrose.

Estas alterações se superpõem àquelas encontradas no choque anafilático e nas ditas alérgicas na série humana.

Assim, isto sucede no fenômeno de ARTHUS, no fenômeno de KOCH, no fenômeno de SANARELLI-SCHARTZMAN, e na clínica nos quadros patológicos das afeções alérgicas.

O sucesso destas observações veio colocar em dúvida e abalar seriamente o ceneito do fenômeno anafilático.

Substância poteica de poder antigênico, dose prévia sensibilizadora presença de anticorpos, dose desencadeante, nada disso se fazia necessário para se conseguir a deflagração do fenômeno.

Uma substância não proteica, sem poder antigênico, introduzida pela primeira vez, ou a simples excitação prolongada do esplancnico eram suficientes para deflagrar uma reação semelhante às observadas no clássico choque anafilático.

A fim de explicar o fato de substâncias não proteicas sem poder antigênico se comportarem como verdadeiros alergenos, GATE, FHIERS e GUILLERET, admitem a união no organismo destas substâncias com certas proteínas, tendo o complexo assim resul-

tante propriedades antigênicas, passando a funcionar como verdadeiros alérgenos.

Esta explicação não satisfaz permanecendo obscuros alguns pontos, tais como a explicação do fenômeno após a 1ª injeção da droga desencadeante do choque, bem assim no caso de fenômenos alérgicos a agentes físicos (frio p. ex.).

À teoria humoral da reação antígeno-anticorpo defendida por URBACH, passou-se à tissular específica, à diatese hereditária ou adquirida, à distúrbios hormonais, etc., onde, como denominador comum, há, a indentificá-las, o fato de que o “produto nocivo” deve passar à circulação geral, seja porque o antígeno precisa encontrar o anticorpo, seja para que a substância nociva encontre o tecido hipersensível.

REILLY nos seus estudos se propõe á demonstração do papel relevante do sistema neuro-vegetativo na gênese dêstes fenômenos.

No curso de suas pesquisas sobre a febre-tifoide observa o fato seguinte: dóse normalmente não tóxica de endotoxina tífica provoca graves lesões se colocada diretamente em contato de um nervo vegetativo.

O mesmo foi observado c/ toxinas microbianas múltiplas, alcaloides (nicotina) substâncias químicas, sais de chumbo, nickel, cobalto, arsênico, etc.

Agentes físicos diversos, pinçamentos do nervo, corrente farádica são ainda capazes de determinar — do mesmo passo que as proteínas complexas de origem biológica ou de substâncias químicas — as mesmas reações não específicas do organismo, diversas na intensidade cu localização, mas anólogas no seu quadro histológico.

Sintetizando o pensamento da escola de REILLY diremos:

- 1) Existe um tipo de reação orgânica que é comum a agentes de agressão os mais variados, sendo portanto uma reação não específica.
- 2) Esta reação será mais violenta se o agente de agressão se dirigir diretamente sôbre as fibras nervosas vegetativas,

sendo menos evidente quando a agressão se faz indireta ou à distância.

- 3) O mecanismo neuro-vegetativo explica a não especificidade da reação. Os nervos reagem sempre de u'a maneira idêntica a uma determinada excitação, qualquer que seja o agente desencadeante desta excitação nervosa.

As reações que são desencadeadas por intermédio da excitação do sistema nervoso vegetativo revestem obrigatoriamente um caráter comum, qualquer que seja o agente de agressão.

Eis porque estas reações são ditas não específicas.

- 4) Mal grado esta ausência de especificidade, as reações podem tomar um aspeto diferente segundo sua localização anatômica, sua violência, sua maior ou menor duração.

A estas reações não específicas do organismo deu-se a denominação genérica de “fenômenos de REILLY”.

Podemos ter 2 modalidades principais de tais reações:

- A) Reações precoces.
- B) Reações tardias ou secundárias.
- A) Reações precoces (lesões agudas, fenômeno de choque).

São reações não específicas produzidas imediatamente após uma agressão violenta, qualquer que seja a causa ou o local da agressão.

O quadro histo-fisiológico compõe-se de:

- 1) Vaso dilatação;
- 2) Entumescimento do entotélio vascular(edema, aumento da permeabilidade, afluxo leucocitário.
- 3) Extravasamento sanguíneo, ruturas vasculares;
- 4) Podendo finalizar em necrose.

Este quadro histo-fisiológico acompanha-se de uma série de reações gerais e humorais que caracterizam o choque, tais como alteração da pressão sanguínea do metabolismo hidrocarbonado (glicemia), do metabolismo lipídico (colesterol) fosfo-lípidos, do metabolismo da água e eletrolitos (Na, K) de elementos minerais (fóforo e Ca), aparecimento de elementos de desintegração proteica dos tecidos: uréa, polipeptides, histamina.

- B) Reações tardias ou secundárias.

São caracterizadas por lesões sub-agudas e crônicas evoluindo para a esclerose.

Ao nível dos vasos observa-se o aparecimento e desenvolvimento de lesões estenosantes, a luz do vaso sendo obliterada por restos celulares e hemoglobínicos, substância anista, resultando espessamento acentuado da camada sub-endotelial.

Neste tipo de reação predominam pois as alterações do tipo estenosante e esclerótico.

Resumindo, diremos que as alterações encontradas nas reações precoces são: Vaso-dilatação, exoserose, diapedese leucocitária, hemorragias e necroses, segundo a gravidade e intensidade c/ que atua o agente da agressão.

Nas reações tardias predominam as lesões regressivas de esclerose e; hialinose.

Estabelecidos estes conceitos resta tentar a explicação das reações alérgicas à luz, da teoria de REILLY.

Demonstrado está a identidade dos quadros histo-fisiológicos dos fenômenos anafiláticos experimentais (ARTHUS, KOCH, SANARELI, etc), das reações ditas de REILLY e das reações alérgicas.

REILLY acredita ser o acontecimento do sistema nervoso vegetativo o ponto inicial do fenômeno alérgico.

Este sistema inerva diretamente a maioria, si não a totalidade das células viscerais.

Suas relações mais íntimas, entretanto, são com as células dos sistemas linfático, retículo-endotelial e endócrineo.

São portanto estas as células que mais e primeiro sofrem as alterações do sistema neuro-vegetativo.

Nas reações precoces as alterações celulares se subordinam a

3 mecanismos essenciais:

1) Alterações que decorrem da ação de mediadores químicos ou de produtos orgânicos tóxicos.

A partir de uma excitação mínima, a irritação nervosa provoca a liberação de histamina, substância vaso dilatadora e capaz de produzir a exosérose por sua interferência na permeabilidade vascular.

Esta liberação de histamina se produziria, seja em consequência da propagação direta do influxo nervoso entre o ponto do sistema neuro-vegetativo, sede do agente de agressão, até as células, sede da reação; seja por intermédio de reflexos longos e curtos.

Não só a histamina mas também outras substâncias biogênicas seriam postas em liberdade (enzimas).

2) Alterações que decorrem de reações tróficas diretas.

O sistema neuro-vegetativo tem sobre sua dependência o equilíbrio trófico das células por êle inervadas.

A agressão violenta deste sistema resultaria em distúrbios graves do trofismo celular.

3) Alterações por intermédio do sistema endócrino.

Sabe-se da existência de relações íntimas entre o sistema neuro-vegetativo e as glândulas endócrinas.

Toda agressão grave ao primeiro sistema produz fatalmente reações importantes no segundo.

Estas reações por seu turno produzem modificações hormonais que justificam parte dos fenômenos.

Nas reações homonais lugar de destaque cabe ás glândulas supra-renais, sede, nestes casos, de alterações histológicas evidentes.

A excitação das supra-renais se faria seja diretamente ou por intermédio da hipófise através secreção de A.C.T.H. o qual, por seu turno, atuaria sobre as supra-renais.

Nas reações tardias ou secundárias as alterações decorreriam da ação prolongada, principalmente sobre as túnicas vasculares, destes elementos hormonais e químicos, provocando lesões tróficas de suas paredes, que iriam do simples espessamento endotelial, hialinização, degeneração grânulo-gordurosa, à completa estenose e oclusão da luz vascular por esclerose.

BROCARD considera que a ação por propagação direta do influxo nervoso às células retículo endoteliais e parenquimatosas, seria a causa dos distúrbios funcionais bruscos nas reações precoces, enquanto que a ação por intermédio do processo hormonal (hipófise supra-renal) provocaria as alterações mais prolongadas e as vezes permanentes características das reações tardias.

Resumindo o pensamento da escola de REILLY poderíamos concluir afirmando que:

1) O sistema nervoso vegetativo é muito mais sensível que os demais tecidos a agentes de agressão os mais diversos.

2) O sistema neuro-vegetativo está em relação particularmente estreita com as células dos sistemas retículo-endotelial, linfóide e endócrino, lembrando que estes diversos sistemas reagem mutuamente entre si.

3) Por seu intermédio (sistema neuro-vegetativo) o organismo é susceptível de reagir à distância, aos mais variados agentes de agressão, de uma forma não específica, apresentando sempre o mesmo quadro histofisiológico.

4) Para as agressões violentas e rápidas estas reações vão da simples vaso dilatação com exosérose e afluxo leucocitário à hemorragia e necrose.

5) Para as agressões fracas, tardias e repetidas as reações se passam mais ao nível das túnicas vasculares c/ fenômenos de esclerose progressiva, desde a simples hialinose até à obstrução completa do vaso.

6) Estas reações podem, em certos limites, constituir um meio de defesa do organismo contra a agressão, mas muitas vezes a reação ultrapassa a sua finalidade e produz então distúrbios patológicos mais ou menos graves, podendo inclusive levar à morte.

7) As alterações celulares são decorrentes inicialmente de um distúrbio do sistema neuro-vegetativo, local ou geral, atingido pelo agente de agressão.

Este desequilíbrio neuro-vegetativo afetaria a integridade celular por reações através:

1) Mediadores químicos ou produtos tóxicos.

2) Através reações tróficas por propagação direta do influxo nervoso à célula.

3) Através o sistema endócrino (hipófise-supra-renal).

Expôsto o pensamento da escola Francesa vejamos em síntese a quele da escola Canadense de SELYE.

— ESCOLA DE SELYE —

INTRODUÇÃO

Desde 1936 H. SELYE quer significar com “reação de alarme” as reações orgânicas não específicas que se seguem à agressão por agentes nocivos diversos.

Mais tarde estudou as contra-reações que se seguem às reações iniciais e o estado de exaustão orgânica que aparece desde que o agente nocivo atua por muito tempo.

Ele chama ao conjunto destas reações e contra reações de “síndrome geral de adaptação”.

A reação de alarme é provocada pelo que ele denomina estímulo de alarme.

STRESS seria uma agressão não específica.

— PRINCÍPIOS GERAIS —

SELYE define a “Reação de alarme” como sendo a soma de todos os fenômenos gerais, não específicos provocados por uma exposição súbita a estímulos aos quais o organismo não está adaptado nem quantitativa nem qualitativamente.

O Síndrome geral de adaptação é a soma de todas as reações não específicas e gerais do organismo que aparecem em seguida à ação prolongada de um agente de agressão.

A reação de alarme compreende 2 fases:

1) Fase de choque.

2) Fase e contra-choque.

1) Na fase de choque há hipotermia, hipotensão, depressão do sistema nervoso, diminuição do tonus muscular, hemoconcentração, distúrbios da permeabilidade capilar e celular, hipoclore-

mia, hiperkalemia, acidose, distúrbio do metabolismo dos hid. de carbono, leucocitose, eosinofilia.

Este é o quadro típico do choque.

2) Fase do contra-choque, caracterizada por fenômenos orgânicos reacionais contra o choque.

Ha aumento da córtex supra-renal c/ sinais de atividade glandular aumentada e há reversão dos fenômenos observados na 1.a fase, principalmente do quadro hemático.

A fase de resistência representa a soma de tôdas as reações sistêmicas não específicas decorrentes de prolongada exposição ao estímulo para o qual o organismo se adaptou.

A fase de exaustão representa a soma de tôdas as reações gerais não específicas que finalmente se desenvolvem como o resultado de prolongada super-exposição ao estímulo para o qual a adaptação se estabeleceu mas não conseguiu manter-se por muito tempo.

O síndrome geral de adaptação seria na realidade expressão total da reação de alarme mais a fase de resistência, mais o período de exaustão.

Doenças de adaptação são definidas como entidades imputáveis a uma anormalidade no processo de adaptação, isto é, a u'a má adaptação.

Vejamos agora, em resumo, o mecanismo apontado por SELYE, através o qual um estímulo de alarme provoca uma reação de alarme e mesmo o estabelecimento do síndrome geral de adaptação.

O agente agressor sempre influencia um determinado tecido diretamente.

Em alguns casos apenas poucas células são injuriadas, mas em outros todo o organismo pode sê-lo.

Em ambos o agente agressor provoca uma resposta imediata através reações gerais de defesa.

O estímulo que provoca estas reações é veiculado às diversas partes do organismo através um dos 2 grandes sistemas de integração orgânica; o circulatório e o nervoso.

Seja um, seja outro, sejam os dois, podem veicular os impulsos provindos de uma área diretamente atacada até às demais partes do organismo.

Tanto afetando uma pequena porção do organismo ou injuriando-o em grande parte, manifestações de **dano geral** se seguem, tais como: aumento da permeabilidade capilar e celular, hemoconcentração, hipotensão, hipotermia, hiperkalemia, evidência de choque portanto.

Esta fase é acompanhada ou seguida de manifestações de **defesa geral** caracterizando a fase de contra-choque.

Aqui, de novo, a mediação entre a área diretamente atingida pelo agente agressor e o resto do organismo faz-se também através as vias sangüíneas (hormonal) e nervosa.

As pesquisas têm se concentrado em torno da natureza deste **mediador** implicado na produção do dano e da defesa gerais que se seguem à agressão celular.

Seria um simples estímulo nervoso, um fator humoral ou um desequilíbrio na química do sangue. Provavelmente fatores humorais e estímulo nervoso induziriam a reação orgânica.

Seja qual fôr a natureza do mediador ou mediadores existem 3 principais possibilidades de explicar o fenômeno:

1) O mesmo estímulo que causa o dano geral também produz a defesa geral.

2) Mediadores diferentes seriam concernentes à produção do dano e da defesa gerais.

3) Somente o dano geral é produzido por mediadores provindos do tecido diretamente atingido, as alterações metabólicas condicionadas por tal injúria constituindo estímulo que automaticamente desencadeiam os fenômenos de defesa geral.

(As reações de defesa são, por seu turno, veiculadas através respostas hormonais e nervosas).

Com referência a defesa hormonal a ativação da hipófise anterior é de especial importância, havendo aumento na secreção de A.C.T.H. o qual estimula a cortex supra-renal induzindo-a a produção aumentada de corticóides.

Estes, principalmente os gluco-corticóides, aumentam a resistência aos agentes de agressão, em face de seus efeitos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono e sobre a permeabilidade celular e vascular.

Provavelmente atuam também benéficamente aumentando a produção e impedindo a destruição de substâncias pressoras do rim, evitando desta maneira a hipotensão e choque.

A hipófise posterior, através a produção de vaso-pressina influenciaria benéficamente concorrendo para o aumento da pressão sanguínea e a produção de urina.

A medula supra-renal, através a produção de substâncias (adrenérgicas medulóides adrenalina e nór-adrenalina) participa também na defesa geral. A participação do sistema nervoso no fenômeno da defesa geral se faria através os centros neuro-vegetativos do hipotálamo de onde partiriam impulsos autonômicos para todo o sistema vascular e órgãos implicados na reação defensiva.

Tais estímulos têm importância considerável, prestando o organismo para a defesa.

A medula supra-renal, que foge ao controle da hipófise anterior, recebe impulsos secretórios através o esplancnico, induzindo-a à produção de hormônios medulóides acima referidos.

A hipófise posterior, funcionando independente da anterior recebe estímulo secretório do hipotálamo.

Concluindo, a defesa geral é influenciada por um lado pelos fenômenos de dano geral e por outro pelos estímulos dos sistemas de defesa hormonal (Corticóides, vaso-pressina, medulóides) e nervosa (sistema autônomo, hipotálamo).

Pondo em confronto as escolas de REILLY e SELYE, ressalta imediatamente a analogia de fatos e fenômenos, diversificados apenas pela terminologia, maneira de interpretá-los e principalmente no modo de “patrociná-los”, se me permitem a expressão.

O conceito do fenômeno de REILLY (fase precoce) se juxta — põe àquele da reação de alarme de SELYE.

Os fenômenos de REILLY (fase tardia) nada mais são do que os que compõem a síndrome geral da adaptação de SELYE.

Nas 2. escolas os agentes de agressão são os mesmos (toxinas microbianas, corpos químicos, agentes mecânicos e físicos, corrente elétrica).

Os fenômenos iniciais que se seguem à agressão do organismo são idênticos nas observações dos 2 autores: estado de choque em suas múltiplas gradações de intensidade conforme a violência, o caráter localizado ou geral da agressão sofrida, indo de pequenas perturbações humorais à morte.

As alterações tensionais observadas nos fenômenos de Reilly e na reação de alarme de SELYE são as mesmas: elevação inicial rápida seguida de queda prolongada (fase precoce de REILLY, fase de choque de SELYE), que se recuperava mais tarde (fase tardia de REILLY, fase de contra choque de SELYE).

No que respeita ao metabolismo lipídico observa-se a presença de depósitos gordurosos no fígado, na reação de alarme.

As alterações do metabolismo hidro-carbonado, proteico são as mesmas nos 2 fenômenos.

As alterações anatômicas e histológicas encontradas por REILLY no curso de seus estudos, postas em confronto com as observadas por SELYE em suas publicações são absolutamente iguais.

Ilustrações de lesões do estômago, rins, cérebro, supra-renais, fígado, comprovam sua completa identidade.

Do confronto das 2 escolas ressalta assim a identidade dos fatos e dos fenômenos dentro de uma diversidade de conceitos e de noções sobre o mecanismo que os produz.

O primum movens, segundo REILLY, seria o sistema nervoso autônomo e, segundo SELYE, o fator humoral traduzido numa das fases por um hipercortismo supra-renal.

Na realidade o que se observa é a quase ausência, na literatura da língua inglesa, de referências aos trabalhos de REILLY.

Os textos clássicos, mesmo os mais recentes, omitem involuntária ou deliberadamente os trabalhos e estudos da escola de REILLY.

Farece-me injustificável tal silêncio, principalmente levando-se em conta a pressensão no tempo, dos trabalhos de REILLY sobre aquêles de SELYE e sua equipe.

Mais adiante relacionaremos os trabalhos das 2 escolas aqui focalizadas com as moléstias alérgicas, justificando o estudo condensado feito sobre ambas.

Ainda em conexão com os estudos de hipersensibilidade em geral merecem serem citados os trabalhos de LABORIT à respeito da hibernação e ganglioplegia nos estados de choque.

Na hibernação produz-se uma estabilização controlada das trocas metabólicas em grau mínimo e uma desconexão entre os centros neuro-vegetativos e as células efectoras.

Sabe-se que o mediador químico de transmissão ganglionar é a acetilcolina.

Os ganglioplégicos atuam, seja reduzindo a quantidade da acetil-colina (proceína), seja prolongando o período de despolarização das células ganglionares (nicotina), seja finalmente por competição com a acetil-colina (hexametonio, pendiomid).

Os ganglioplégicos não interferem nas fibras post-ganglionares, nem afetam a transmissão entre estas e o órgão efector.

Nestas condições os ganglioplégicos tem uma ação benéfica no moderar ou diminuir as reações orgânicas aos diversos agentes agressores como comprovaram J. REILLY (15) e FOURNEL (16).

Resumidos os trabalhos de REILLY, de SELYE, e os de LABORIT, gostaria ainda de chamar a atenção para os de KLEMPERER e sua escola sobre as doenças do colágeno e estabelecer ainda aqui suas relações, a meu ver, estreitas com os fenômenos de hipersensibilidade.

Desde os trabalhos iniciais de KLEMPERER, grande interesse se verificou no estudo da fisiologia, bioquímica, e patologia do tecido conjuntivo cuja composição em resumo seria:

A) Parte celular	FIBRILAS COLEGENAS	ACIDO SULFOCON- DROITIL
B) Parte extra celular		
(substância basal)	PROTEÍNAS	ACIDO HIALURO- NICO.
	CEMENTO	
	MUCOPOLISA- CARIDES	

Estudos sobre a patologia deste tecido nos levam a admitir a gênese alérgica das doenças do colágeno, si bem que à primeira vista pareçam bem diversas.

Entretanto, a lesão do tecido conjuntivo, principalmente na sua porção intercelular nos capilares e arteriolas, com precipitação de substância fibrinóide, seria o primeiro traço de união entre estas entidades.

Recentes estudos das lesões encontradas no fenômeno de ARTHUS, ao microscópio eletrônico, por seu turno, atestam alteração importante na disposição das fibrilas do tecido, as quais se mostram adematosas e dispostas irregularmente.

Em casos de asma brônquica-prototipo de doença alérgica, estudos patológicos revelam lesões típicas do colágeno.

Em asmáticos, alterações bioquímicas do sangue são surpreendidas, semelhantes às encontradas nas collagenoses.

Por eletroforése se constata diminuição de proteína, alteração da relação albumina) globulina c/ nítido aumento desta última, principalmente da fração gama-globulina, tal como se observa nas doenças do colágeno.

Doenças alérgicas e do colágeno sofrem remissões periódicas no advento de icterícia ou gravidês.

A importância do foco de infecção na gênese das manifestações alérgicas e collagenoses é cada vez maior; a hipersensibilidade

à toxina sendo o ponto de partida do fenômeno (KLING) (17). GERLACH (18), JAGER e ROSSLE (19) (20) MASUGI e YA (21).

A alteração sangüínea imediata seria a reação de plasma-cells c/ super produção de gamaglobulina, tornando-se assim o plasma elemento nocivo ao tecido conjuntivo que reagiria com precipitação de proteínas alcalinas sôbre os mucopolisacarides ácidos trazendo a degeneração fibrinóide.

Assim a autonocividade do plasma seria o fator fundamental a produção das doenças do colágeno.

Esta anormalidade pode ser produzida por vários mecanismos entre os quais avulta o alérgico.

E' possível que a reação antígeno-anticorpo coloque em ação determinados enzimas proteolíticos que atuariam sôbre os plasma cells dando formação à gama-globulina.

Eis porque as doenças do colágeno são conseqüência de uma disgamaglobulinemia, mesmo fator para muitos autores de máxíma importância nas afecções alérgicas.

Por último, a lhes estreitar as relações, está o benefício terapêutico trazido a ambas pelo A.C.T.H. e cortisona.

ALERGIA COMO DOENÇA DE ADAPTAÇÃO

A fim de melhor entendimento da ação benéfica de novas drogas hoje em uso na terapêutica de várias entidades alérgicas oculares, fizemos a presente introdução, visando encaminhar o raciocínio no sentido de entozá-lo com os conceitos clássicos e atuais permitindo conclusões de interesse prático, mas também com fundamento científico e lógico.

E como às noções básicas sôbre histamina e antistamínicos, primeiro marco da terapêutica racional alérgica, se sobre-pôs o conceito hormonal de agressão e defesa cristalizado na concepção de REILLY-SELYE, necessário se torna bem enquadrar a entidade em questão dentro do âmbito das doenças de adaptação, a fim de melhor aceitarmos e explicarmos o benefício decorrente da terapêutica hormonal nas manifestações alérgicas oculares.

Felizmente, os gluco-corticóides têm também um outro efeito, que atenua o perigo de tais complicações.

Eles tornam o órgão de choque indiferente ao agente agressor, e assim exercem uma ação protetora à reação alérgica nestes locais.

Quando a produção de gluco-corticóides é insuficiente a reação alérgica tem lugar, mesmo não sendo grande ou violenta a interação antígeno anti-corpo.

O antígeno (alergeno) estimula o sistema-retículo-endotelial, especialmente as plasma-cells no sentido de produção de anticorpo (alergina) específico contra o alergeno em questão.

Da interação antígeno-anticorpo nas células do órgão de choque em evidência, resultam as alterações caracterizadas por hialinoses, semelhantes àquelas produzidas pelos corticóides.

O antígeno, por si, é raramente tóxico, entretanto sua conjugação com o anticorpo resulta em produto altamente nocivo o qual, direta ou indiretamente, através o dano por êle causado, ocasiona aumento na produção de A.C.T.H. pela hipótese anterior.

Em condições normais estímulos mineral e gluco-córtico trópicos vêm ter às supra-renais coordenada e proporcionalmente, do que resulta uma reação de adaptação adequada à manutenção do estado de equilíbrio orgânico.

Entretanto se a agressão é violenta também o será a interação antígeno-anticorpo, ou si a produção de gluco corticóides é pequena ou retardada, reações alérgicas podem sobrevir.

Deve ser lembrado que a produção de gluco-corticóides, em consequência do estímulo gluco-corticotrópico, facilita a produção de anticorpos pelo sistema ret. endotelial. Entretanto, êste efeito é inespecífico traduzindo-se por uma simples produção de globulinas das quais serão formados os anticorpos específicos quando da interferência de uma antígeno específico.

Libertação do sist. ret. endotelial de anticorpos específicos só ocorre, como resultado da ação de gluco-corticóides sobre êste, quando o organismo já tenha entrado previamente em contato com determinados antígenos.

O estímulo á formação de anticorpos pelos gluco-corticóides é não resta dúvida um fenômeno útil de adaptação uma vez que êle ajuda a resistência específica contra o antígeno agressor.

Entretanto, em determinadas ocasiões a interação antígeno

anticorpo é tão violenta que resulta perigosa para o organismo, causando doenças e mesmo a morte (doença do sôro) .

Animais adrenalectomizados exibem reações anafiláticas com grande facilidade e intensidade.

Quando a produção de minero-corticóides é excessiva o mesmo resultado obtemos, a menos que também esteja igualmente aumentada a produção de gluco-corticóides que até certo ponto antagonizam e neutralizam a ação dos minero-corticóides.

E' oportuno lembrar que as lesões histológicas produzidas pelos minero-corticóides em quantidade aumentada são semelhantes às encontradas nas reações do tipo anafilático e alérgico, onde predomina a hialinose.

Dos fatos observados depreende-se que os gluco-corticóides agem no sentido de colocar viáveis gama-globulinas a partir das plasma-cells.

Estas gama-globulinas seriam transformadas em anti-corpos específicos quando da interferência dos diversos antígenos.

De acôrdo com esta interpretação os gluco-corticóides poderiam atenuar as respostas orgânicas ao estímulo alérgico e os minero-corticóides agiriam em sentido inverso.

O grau da sensibilidade orgânica estando assim no equilíbrio entre minero e gluco-corticóides.

À luz dêstes conceitos é compreensível porque mesmo os agentes de agressão que não produzam anti-corpos demonstráveis (alergia física, elétrica, química, psico-somática) estão na dependência do mecanismo geral de adaptação onde sobressaem as ações especiais dos minero e gluco-corticóides.

Nos hipofisectomizados, adrenalectomizados ou nos casos de superior produção de minero-corticóides há aumento de sensibilidade às reações alérgicas e produção de hialinose, o inverso acontecendo quando predomina a produção de gluco-corticóides.

Nesta ordem de argumentação poderemos considerar as alergoses como doenças da adaptação e suas manifestações oculares como reações de alarme, expressão local de uma possível síndrome geral de adaptação, em muitos casos, onde olho ou seus anexos funcionam como o órgão de choque.

— Manifestações oculares da alergia —

Segundo WOODS (22) as mais comuns reações de hipersensibilidade oculares são:

1) Reações do tipo anafilático devido a sensibilização e intoxicação com proteínas, descritas primeiramente por NICOLLE e ALT (23), em 1908.

2) Reações alérgicas oculares devidas à sensitização e intoxicação com antígenos bacterianos, primeiro relatadas por DERICK e SWIFT (4) em 1929.

3) Reações focais, verificadas em tuberculose experimental ocular após injeção sistêmica de tuberculina, anotadas por WOODS e BURKY (25) em 1943.

Em referência ao tempo de aparecimento, as reações alérgicas oculares podem ser divididas em 2 tipos:

- 1) Reações imediatas (proteínicas).
- 2) Reações retardadas (bacterianas).

Nas primeiras, o fenômeno se manifesta imediatamente após o contato do olho com a alérgeno.

São características deste grupo:

- 1) Teste cutâneo positivo em poucos minutos.
- 2) Uma gota do alérgeno instilada no olho é imediatamente seguida de coceira, edema, vermelhidão, quemose, lagrimeação, fotofobia.
- 3) Anticorpos são facilmente encontrados no sangue.
- 4) Há possibilidade de transferência passiva (Fenômeno de PRAUSNITZKUESTNER).
- 5) Desensibilização com doses mínimas de antígeno é viável, resultando na formação de anti-corpos de bloqueio os quais se combinam com o material alérgico neutralizando-o.
- 6) Histamina ou similitude histamina desempenha importante papel neste tipo de reação.
- 7) Somente ficam sensibilizadas as células endoteliais, as da

musculatura lisa e as de certas glândulas. As alterações teciduais, resultam das perturbações vasculares e glandulares.

As reações retardadas tipo tuberculínico ou bacteriano, são assim denominadas porque elas só se evidenciam várias horas, mesmo dias, após o antígeno entrar em contato com o organismo.

São peculiaridades dêste tipo:

1) Ausência de anti-corpos na circulação. As próprias células são a sede do fenômeno de interação antígeno-anticorpo.

2) Impossibilidade de se conseguir a transferência passiva da alergia com injeções do sôro da pessoa sensibilizada.

3) Há sensibilidade celular geral: as perturbações teciduais resultam das alterações das próprias células sensibilizadas.

Em referência à maneira pela qual o olho pode desenvolver uma reação alérgica local WOODS (37) admite 2 modalidades:

1) No corpo geralmente sensibilizado o antígeno é posteriormente colocado em contato direto com o tecido ocular.

2) O olho, já primariamente sensibilizado, é atingido pelo antígeno sensibilizador através absorção geral, veiculado pela circulação.

Omitiremos a descrição das diversas manifestações alérgicas do olho e seus anexos por fugir à finalidade do presente tema.

Passaremos assim à apreciação da terapêutica antialérgica, razão principal das nossas cogitações.

Inicialmente nos reportaremos aos anti-histamínicos.

ANTI-HISTAMÍNICOS EM TERAPÊUTICA OCULAR

A histamina, sintetizada por WINDAUS e VOGT em 1907, estudada no homem por BARGER, DALE e KUTSCHER em 1910 pela primeira vez, teve suas ações fisiológicas e farmacológicas descritas por DALE e LAIDLAW.

A histamina é conseguida por decarboxilação do amino ácido histidina.

No decurso do fenômeno alérgico, o aparecimento da histamina ou de uma substância similar fêz concentrar a atenção dos pesquisadores sôbre a possibilidade de, pela neutralização desta

amina, anular as reações que pareciam decorrer de sua presença e atividade.

Como sabemos, as principais ações farmacológicas da histamina se evidenciam sobre o sistema vascular, musculatura lisa e glândulas de secreção externa.

Sobre o sistema vascular notamos que ela atua como poderoso dilatador capilar. Sobre sua ação há também acentuado aumento da permeabilidade capilar com fenômeno de transudação.

Sobre a musculatura lisa ela age contraindo-a em grau variável, de acordo com o órgão.

Sobre as glândulas de secreção externa sua ação se faz notada pelo aumento de secreção.

É admitido que a histamina se encontra em vários tecidos em combinação com elementos celulares.

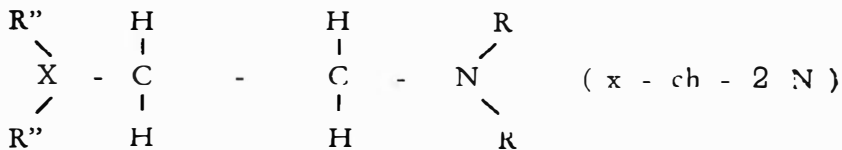
ROCHA e SILVA acreditam que da reação intra-celular entre antígeno anticorpo resulta a ativação de enzima proteolítico que liberta histamina ligada à proteína celular.

Mercê da evidência de sua participação no fenômeno alérgico, surgiu o crescente interesse dos pesquisadores a fim de conseguirem substâncias químicas que lhe antagonizando as ações agissem no sentido de beneficiar as manifestações clínicas da alergia.

Desde 1937, quando BOVET e STAUB demonstraram a ação benéfica de certos setores fenólicos em antagonisarem os efeitos de histamina, por bloqueio, impedindo o acesso da mesma à célula efectora, até o presente momento, muitas drogas foram sintetizadas e experimentadas no combate às manifestações da alergia.

As primeiras destas eram pouco aplicáveis à clínica, uma vez que o seu limiar tóxico muito se aproxima do terapêutico.

Entretanto, com o progresso das pesquisas, novos antistamínicos de síntese foram conseguidos onde suas ações desejáveis eram mais potentes e onde seus efeitos nocivos tóxicos menos acentuados.



onde X pode ser substituído por Nitrogênio, oxigênio ou carbono,

resultando respectivamente em derivados etileno-diamínicos, éteres aminoalkilínicos, ou alkilamínicos.

Além destes 3 fundamentais, temos ainda antistamínicos pertencentes a amino Ketonas, aminoalcoóes secundários, alkilesteres e haloalkilaminas.

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTISTAMÍNICOS

As ações farmacológicas dos antistamínicos podem ser divididas em 2 categorias principais:

- 1) Antagonismo à histamina.
- 2) Ação direta sobre os sistemas efectores.
- 1) Ação antihistamínica.

Os antihistamínicos contrapõem-se a quase tôdas as ações da histamina, pertencendo à classe das drogas de ação por bloqueio, pois êles impedem o acesso da histamina ao seu receptor na célula, bloqueando assim a resposta do effector celular à histamina.

Sua ação se faria por competição inibidora.

Entretanto, êles teriam ainda uma ação direta sobre os sistemas efectores celulares, principalmente sobre os capilares, impedindo sua dilatação e aumentando sua resistência.

Sobre o sistema nervoso central agem estimulando ou deprimindo conforme a dose e a natureza do antihistamínico.

Todos os antihistamínicos são anestésicos locais em maior ou menor grau.

Sobre a musculatura lisa agem desfazendo o espasmo causado pela histamina.

Revistas suas propriedades gerais passamos a sumariar as aquisições no domínio terapêutico ocular.

Da série das feniletlenodiaminas o 1571 F. o 2325 R.P. e o 2339 R.P. (antergan) foram os primeiros testados na clínica.

Da série de derivados da piridina o 2750 R.P. Piribensamina e o 2786 R.P. (neo-Antergan) e o Trimeton se seguiram aos primeiros sendo menos tóxicos e melhor tolerados.

Entre os benzidriletes surgiram o Benadril sintetizado por LOEW, KAISER, e MOORE (26), com acentuada ação também

para-simpaticolítica, e a Dramamine com virtudes sedativas e anti-eméticas.

Entre os derivados imidazólicos surgiu a Antistina.

Entre os derivados fenotiazínicos apareceu o Fenegan com acentuada ação anestésica local e hipnótica.

Entre os derivados da pirimidina apareceu a Neohetramina, e entre aquêles da piridindeno merece ser anotado o Teforil.

LEWIS NEMETH (27) analisa a ação destas drogas no domínio da oftalmologia, concluindo pela ação benéfica em casos de edema de Quinke, demartite alérgica, eczema, conjte. alérgica e primaveril, algumas ceratites superficiais.

BOWES (8) não consegue benefício usando o benadril e antistina em casos de cerato-conjuntivite flictenular.

PAUL HURWITZ (29) em 50 casos clínicos estuda o efeito da Antistina, tanto em colírio quanto injetável e em comprimidos, obtendo bons resultados em alguns casos de conjuntivite alérgica com o uso tópico, principalmente c/ referência a fotofobia e lagrimação.

Não devemos nos esquecer, entretanto, do efeito anestésico e vaso constritor dêste anti-histamínico.

SCHLAEGEL Jr. (30) (32) estuda os efeitos da Antistina sobre o olho.

Não observa nenhum dano sobre a córnea, nem interferência na pupila, e acomodação quando usada nas concentrações normais do colírio, isto é, 0,5%.

Estuda ainda o efeito da histamina sobre a coróide, concluindo não ser quimiotático para os leucócitos.

ERWIN e col (31) apreciam o efeito da Antistina nas episclerites nodulares nas quais obtiveram entre 22 casos, 14 remissão das dôres em 3 dias e nos restantes em 7 dias. Em 1 não houve benefício.

Lembram o mecanismo alérgico na gênese da afeção.

IRVING e col (33) analisam a ação de Piribenzamina sobre a reação uveal inflamatória, do tipo anafilático, produzida por injeção de soro de cavalo.

Se administrada antes da injeção desencadeadora do fenômeno a Piribenzamina impede o desenvolvimento deste; porém, se dada simultaneamente ou após, não se mostra eficaz.

Em uso local, instalada ou injetada sub-conjuntivamente não se mostra também eficiente em controlar os efeitos do soro, mesmo aplicada antes da injeção deste.

JOSEPH ROSS (34) estuda os efeitos colaterais indesejáveis dos antihistamínicos sobre o olho, salientando entre eles distúrbios visuais para longe e perto, resultantes da interferência na acomodação e na transparência da córnea, atribuídas ao uso de antihistamínicos. Desapareceram tão logo foi suspensa a medicação.

Julga êle ter alguns antihistamínicos ações semelhantes à atropina.

WOODS (35), analisando as ações tóxicas da histamina nos fenômenos de hipersensibilidade, aconselha o emprêgo dos antihistamínicos nas doenças externas do olho onde se reconhece uma causa alérgica, principalmente nas conjuntivites. Mostra-se reservado quanto ao seu benefício nas doenças internas do olho.

CARLOS QUEIROZ e col (36) relatam os resultados benéficos conseguidos c/ o N.T. 12, um novo composto antibiótico-antihistamínico (neo-hetramina), em casos de afeções conjuntivais onde, além do fator infeccioso, está em evidência também a participação alérgica.

As referências bibliográficas poderiam repetir-se atestando o interesse dos clínicos e cientistas pelo assunto.

Entretanto, seria um simples enumerar de nomes de novos produtos sem maior interesse prático.

Poderíamos condensar o ponto de vista em torno da ação dos antihistamínicos nas afeções alérgicas oculares lembrando a circunstância muitas vezes esquecida: a histamina participa no mecanismo alérgico não como elemento único ou principal, mas sim como epifenômeno.

Sua presença é importante e incontestável mas seu aparecimento é decorrência e não causa do fenômeno.

Assim situando a questão, devemos lembrar que não deve ha-

ver obrigatoriamente igualdade ou correspondência entre: anti-histamínico e anti-alérgico.

Em outros termos: nem todo antihistamínico é anti-alérgico, bem como correta é a recíproca: nem todo anti-alérgico compulsoriamente deve ser antihistamínico.

Isto é dito em face do fato clínico da falência de alguns anti-histamínicos em certas modalidades de afeções ditas alérgicas e ainda, em razão do evidente benefício trazido a estas mesmas condições por elementos terapêuticos não antihistamínicos na natureza.

DISSENSIBILIZAÇÃO EM ALERGIA OCULAR

Neste aspeto da terapêutica anti-alérgica ocular pouco de novo se terá a acrescentar aos métodos clássicos, universalmente usados.

Dissensibilização é o processo ou método pelo qual nós diminuímos ou eliminamos inteiramente a hipersensibilidade orgânica.

E' específica quando se refere a um determinado e certo alérgeno.

Inespecífica quando, por impossibilidade, não se pode com certeza determinar o agente produtor da reação, atua-se por meio indireto geral e inespecífico.

O princípio geral é a introdução intervalada no organismo de doses pequenas, mas progressivamente crescentes do alérgeno específico no primeiro caso ou da substância inespecífica no segundo caso, no sentido de conseguir do organismo tolerância progressivamente crescente ao agente ou agentes agressores.

O aumento de dose é função da tolerância aferida pela reação local e geral.

Na dissensibilização inespecífica as substâncias mais comumente utilizadas são: Vacinas bacterianas, Vacina tifóidica, peptonas. Auto hemoterapia e auto seroterapia são também modalidades desta classe de terapêutica.

Em oftalmologia, nas afeções externas do olho e anexos, é encontrada uma sensibilidade aumentada com bastante frequência ao *Stafilococo*, e um menor grau ao *Streptococo*.

Nas doenças internas, principalmente nas uveites, a hipersen-

sibilidade se estabelece através o contato uveal com o resto do organismo por meio do sangue.

Nas afeções não granulomatosas é o estreptococo o gemem mais comum no processo hiperérgico.

Nas granulomatosas o micobacterium tuberculoses e brucela.

No caso do Stafilococos a dessensibilização faz-se pelo toxóide estafilócico c/ sucesso.

No que concerne ao estreptococo o problema é mais complexo.

Os estreptococos são, em geral, divididos em 3 grupos: alfa, beta e gama, em relação com a hemolise produzida.

Os primeiros e os últimos são pouco encontrados na patologia humana ocular.

Os beta representam o grupo mais importante em relação a patologia e são classificados em Sub-grupos de A a H (plus K.) sendo o sub-grupo A o mais comum nas afeções oculares.

Dêste sub-grupo são conhecidas 42 espécies diferentes antigênicamente e implicadas nas afeções oculares.

Uma vez determinado o grupo e o sub-grupo em causa, o toxóide é preparado para a respectiva dessensibilização.

WOODS chama a atenção para a necessidade de utilizar a via Venosa nestes casos ao invés da sub-cutânea, como se faz quando da dessensibilização stafilocócica.

Em relação à brucelose o tratamento se faz com vacina, também em doses sucessivas e crescentes, evitando sempre reações locais ou gerais.

No que concerne à alergia à tuberculose nós realizamos o tratamento com a tuberculina, também aqui, em doses crescentes controlando as reações gerais.

Ainda como meio de tratamento dessensibilizante usamos o B.C.C. oral, em doses de 0,20 grs., repetidas semanalmente ou de 15, 15 dias, até atingir 3 grs., segundo o esquema geral de ARLINDO DE ASSIS (59) e ROSEMBERG (60).

Sabido é que doses repetidas de B.C.G. em alérgicos à tuberculina, em regra, fazem baixar o limiar de sensibilidade. Tanto mais evidente será a queda, quanto mais alto fôrno o limiar inicial.

Temos conseguido em alguns casos dessensibilização completa, inclusive o desaparecimento da alergia infratuberculínica.

Não se pode entretanto esperar tornar hipoérgicos ou analérgicos pacientes grandemente sensíveis, utilizando-se êste método, lembrando-se que o B.C.G. atua mais sôbre os processos imunitários do que sôbre os de hipersensibilidade.

Nesta ordem de idéias é interessante realizarmos a dessensibilização conjugada utilizando a tuberculina, que interessa de perto aos fenômenos alérgicos plus B.C.G., que diz respeito mais ao aspecto da resistência (processo imunitário).

Aqui entra em jôgo um problema que muitas vêzes temos deparado na clínica.

Não raro temos necessidade de realizar uma das seguintes associações medicamentosas:

- 1) Tuberculina — strepto-hidrazia-cortisona.
- 2) Tuberculina — B.C.G. — Cortisona.

Nestas ocasiões o uso concomitante da tuberculina-cortisona pode-nos levar a apreciar equívocamente o grau de dessensibilização conseguida, uma vez que, por vêzes, o limiar de positividade tuberculínica cai quase verticalmente em face da ação da cortisona.

Outro detalhe que merece ser anotado é a ineficácia do B.C.G. na vigência da terapêutica bacilostática.

O B.C.G., contendo bacilos vivos com virulência atenuada, sofre também a ação da medicação antibiótica ou quimio-bacilostática, tornando-se inativa.

ALERGIA A.C.T.H. e CORTICÓIDES

Em face da introdução na clínica do A.C.T.H. e Cortisona e do seu inegável benefício trazido às doenças alérgicas ou às manifestações alérgicas oculares, pareceu-me necessário o estudo preliminar dos fenômenos de hipersensibilidade, focalizando o pensamento da Escola de SELYE e ainda os estudos atinentes às doenças do colágeno.

Com efeito, as noções clássicas do fenômeno alérgico na concepção singela da interação antígeno-anticorpo c/ produção de histamina, satisfazem plenamente ao raciocínio na aplicação e uso dos antihistamínicos e na terapêutica dessensibilizante geral.

Entretanto não são suficientes, no que tange ao A.C.T.H. e cortisona, quer para explicar o mecanismo de ação, quer para justi-

ficar o mérito destas drogas e afeções genuinamente alérgicas, onde há falência total dos antihistamínicos de síntese.

A meu ver, só a visão ampla e panorâmica do assunto, dada pelo conhecimento dos fenômenos de hipersensibilidade nos seus vários aspectos, como permitem os estudos de SELYE e REILLY por nós atrás realizados, a sua integração no sentido de conceituá-los à luz destes achados, nos conduzem à compreensão e elucidação satisfatórias de fatos e acentos doutro modo inexplicáveis ou paradoxais.

Com efeito, só admitindo o fenômeno alérgico geral e as suas manifestações oculares como um complexo reacional, onde intervém um intrincado mecanismo no qual se imbricam solicitações de natureza nervosa, mediadores de natureza química e hormonal, processos de natureza enzimática e quiçá fatores de natureza ainda não conhecida, só assim podemos compreender determinados efeitos e específicas ações do A.C.T.H. e cortisona no benefício trazido a estas entidades clínicas.

Concebendo e aceitando as manifestações alérgicas oculares como entidades de adaptação evidenciadas através uma reação de alarme onde intervém comandos de ordem neuro-vegetativa e respostas de natureza hormonal, estamos conciliando a escola Francesa (REILLY) com a Canadense (SELYE) e possibilitando compreensão melhor da ação do A.C.T.H. e cortisona neste campo terapêutico específico.

Feitas estas considerações de ordem geral se me afigura necessário rever em sùmula as principais características químicas, fisiológicas e farmacológicas do A.C.T.H. e Corticosteroides.

A — C — T — H

Se bem que entrevisto por SMITH e FORSTER em 1926 e por EVANS, HOUSSAY e COLHIP em 1933, isolado por SI e SAYERS em 1943, focalizado por SELYE em 1946, somente em 1940 é que HENCH e col. introduziram-no na clínica.

O A.C.T.H. (hormônio adrenocorticotrópico) de natureza proteica é um polipeptide de elevado peso molecular.

Secretado pelas células basófilas de lobo anterior da hipófise, êle age diretamente sôbre a córtex supra renal estimulando-a à secreção dos adrenocórtico-esteróides.

Um dos mais intrincados mecanismos na fisiologia hormonal é o concernente à regulação da produção A.C.T.H.

SAYERS (38) analisa as 3 teorias:

- 1) Humoral-periférica.
- 2) Neural-Central.
- 3) Neuro-humoral-Central.

A) Mecanismo humoral periférico:

Esta teoria admite que a secreção do A.C.T.H. é determinada pelo teor do hormônio cortical nos fluidos orgânicos, um baixo título acelerando a sua produção, um alto teor diminuindo a descarga do mesmo pela hipófise.

Em condições de STRESS, aumentando o consumo dos esteróides supra-renais pelos tecidos diminui seu teor, na circulação, o que induziria a ativação do lobo anterior de hipófise é maior produção de A.C.T.H., que por seu turno agiria sobre as supra-renais fazendo-as ativar a produção de seus esteróides.

Assim, por este sistema regulador seria mantido o equilíbrio e o organismo se manteria em estado de eucortismo.

B) Nos mecanismos neuro e neuro-humoral centrais a descarga de A.C.T.H. seria o resultado de um estímulo hipofisário partido do hipotálamo ou outros centros cerebrais.

A escassês de conexões nervosas entre o hipotálamo e hipófise anterior sugere que o mecanismo deva ser mais humoral que neural, lembrando-se ainda a extensa e rica rede vascular descrita em 1950 por HARRIS (38), ligando o hipotálamo à hipófise.

Em conexões com estes 2 mecanismos deverá ser lembrada a estreita ligação existente entre as secreções das supra-renais (córtex e medula) em relação com a hipófise anterior.

E' sabido que em condições de STRESS há, simultâneamente, aumento de secreção supra-renal cortical (esteróides) e medular (epinefrina).

LONG e FRY estudaram a relação que poderá existir entre a

secreção medular supra-renal sôbre a produção cortical através vários mecanismos dos quais ressaltam os seguintes:

1) A epinefrina libertada na circulação poderia atuar diretamente sôbre a córtex supra-renal induzindo-a à secreção de córtico-esteróides.

2) Poderia atuar diretamente sôbre a hipófise estimulando-a à produção de A.C.T.H. que por seu turno agiria sôbre a córtex supra-renal.

3) Atuaria diretamente sôbre o hipotálamo e através o mecanismo neuro ou neuro-humoral central, determinaria o estímulo da hipófise anterior à produção de A.C.T.H. e dêste sôbre a córtex supra-renal.

4) Agiria periféricamente, especificamente, aumentando a utilização dos esteróides supra-renais e desta maneira baixando o teor dos mesmos na circulação.

Agora então, através o mecanismo humoral-periférico, induziria a hipófise anterior à produção de A.C.H.T. e esta ao aumento de produção de esteróides supra-renais.

5) Poderia atuar ainda como um agente inespecífico tal qual outros estímulos agressores aumentando o consumo e utilização dos corti-esteróides.

Secundariamente através um dos mecanismos há pouco referidas levaria à produção aumentada de A.C.T.H.

Do estudo atento dos trabalhos de SAYERS (38) 7950 THORN e col (1953) e PINCUS (1954) (43) nos fica a impressão favorável à idéia da ação inespecífica da adrenalina atuando como um estímulo de larme, aumentando as necessidades dos tecidos para os córtico-esteróides.

Aí estão, em breves linhas, as noções fundamentais sôbre o A.C.T.H.

Vejamos o mesmo em relação aos Esteróides supra-renais.

ESTERÓIDES SUPRA-RENAIS

O estudo da química dos esteróides supra-renais iniciou-se em 1934 com os trabalhos de KENDALL, PFIFFNER, REICHSTEIN (44) e WINTERSTEINER e col..

Desde então mais de 30 esteróides foram obtidas das supra-renais.

Dêstes apenas 7 demonstraram atividade apreciável.

O primeiro esteróide ativo preparado quimicamente foi a 11 desoxicorticosterona. Isto foi conseguido por (STRAIGER e REICHSTEIN) (44) em 1937.

Em 1943 LARDON e REICHSTEIN (45) conseguem a síntese parcial do 11 dehidrocorticosterona.

Em 1949, graças ao trabalho de KENDALL (46) e sua equipe, foi obtido, por síntese, o 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona, mais comumente conhecido como CORTISONA.

Logo após WENDLER (47), em 1950, realiza a síntese da hidrocortisona.

Em 1954 SIMPSON e col. (48) isolam e identificam a electrocortina ou aldosterona. Posteriormente surgiram a Prednisona e Prednisolona.

Funções fisiológicas e ações farmacológicas dos córtico-esteróides.

Sabido é que a principal função das supra-renais é manter a homeostase orgânica, regulando o volume e a composição de seus fluídos, sendo sua presença necessária à vida dos tecidos e células.

LAYERS (41) ressalta sua importância na mobilização de energia para o trabalho celular.

As principais funções fisiológicas dos corticosteróides dizem respeito às suas ações sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, das proteínas e das gorduras, dos eletrólitos, da água, bem como sobre o tecido Linfático e nervoso.

Como ações farmacológicas constata-se, com referência aos minero-corticóides:

Retenção de água e sódio; eliminação de potássio.

No que concerne aos gluco-corticóides, atuam sobre o metabolismo intermediário dos hid. de carbono e protites. Há aumento de glicogênio hepático à custa da neoglicogênese, ao mesmo tempo que aumenta a glicogenolise e diminui a oxidação tecidual da glicose. Como consequência pode haver hiperglicemia e, por vezes, até glicosuria.

Há aumento na excreção de ácido úrico.

Fato digno de nota é também o aumento da excreção urinária de histidina e histamina, em doentes asmáticos sobre controle terapêutico com os corticosteróides.

Em relação ao metabolismo dos eletrólitos os corticosteróides regulam a excreção e reabsorção dos mesmos ao nível dos túbulos renais.

No que respeita ao sistema nervoso os corticosteróides têm evidentes ações nas funções motoras e sensoriais.

Alterações na excitabilidade motora do cérebro são relatadas por WOODBURY e SAYERS (49) 1950. WOODBURY 1952 (50).

Os efeitos dos corticosteróides sobre o tecido linfático foram condensados nos estudos de DOUGHERTY e WHITE (51) (52).

Nos estados de hipocorticalismo há hiperplasia do tecido linfático com conseqüente Linfocitose.

Nos casos de hipercorticalismo, pelo contrário, há linfopenia com involução do sistema timo-linfático.

Os Linfócitos sofrem verdadeira desintegração com alterações pikinóticas nucleares e libertação de suas proteínas citoplasmáticas.

Em referência à ação sobre os eosinófilos é constatada uma acentuada diminuição de seu número maximé quando, como sóe acontecer nas alergoses, a sua cifra é normalmente elevada.

Sobre o tecido mesenquimal os corticosteróides têm ações evidentes, principalmente no que tange à resposta às agressões.

Este fato de perto se relaciona com a ação benéfica destes hormônios na alergoses, uma vez que nestas moléstias de adaptação o desequílibrio hormonal se faz sentir mais profundamente sobre o tecido conjuntivo através seus representantes teciduais e vasculares.

Sabido é que o tecido conjuntivo é permeável à água, eletrólitos e produtos metabólicos, o ácido hialurônico sendo um dos principais mantenedores da viscosidade e do grau de permeabilidade dos tecidos, presidindo assim os fenômenos da difusão.

Enzimas endógenas e exógenas e dentre êles principalmente a hialuronidase, comumente afetam o tecido colágeno, o qual é extremamente sensível a êles. Sua ação sobre êste tecido se faz através

hidrólise e polimerização do ácido hialurônico, com resultante aumento de permeabilidade tecidual e posteriores alterações que vão de simples hialinose a grave esclerose.

Pois bem, os corticosteróides são reconhecidamente inibidores do efeito enzimático da hialuronidase.

Assim sendo, contrapõem-se a êstes efeitos impedindo as alterações fibrinóides e outras mais sérias.

Êste seria um dos mecanismos a explicar os efeitos benéficos da corticoterapia nas alergias e colagenoses.

Aspectos interessantes da ação da cortisona foram estudadas por DUKE ELDER e ASHTON (63), principalmente no que concerne à permeabilidade capilar, à exudação, à infiltração celular e formação de tecido de granulação, à formação de tecido conjuntivo, à neoformação vascular e à regeneração epitelial e endotelial.

Sobre a permeabilidade vascular normal a cortisona não tem efeito evidente; entretanto, ela significativamente atua diminuindo a permeabilidade vascular, aumentada nos processos inflamatórios.

Os fenômenos exudativos são igualmente inibidos, bem assim os inflamatórios.

A atividade fibroblástica de recuperação, bem como a neoformação vascular, são grandemente diminuídas.

Sobre a recuperação epitelial não há alteração demonstrável.

A regeneração endotelial é, entretanto, retardada.

STEEN (64), estudando o modo de atuação da cortisona, admite que o acetato de cortisona, em contato com as células vivas orgânicas, une-se à glicose, transformando-se num produto solúvel ativo cortisona-glucoside.

FRITZ (65) (66), estudando a ação de cortisona sobre os capilares oculares, admite duplo mecanismo de ação na explicação da diminuição de calibre observado e na estabilização da pressão sanguínea capilar;

A) Simpaticolítico.

B) Parasimpaticolítico, havendo predominância do primeiro.

“A.C.T.H. e CORTISONA NA ALERGIA OCULAR”.

Este é um capítulo complexo e ainda não convenientemente esclarecido.

Inicialmente ressalta-se o volume considerável de publicações

à respeito, surgidas nestes últimos 5 anos na literatura médica oftalmológica do mundo inteiro.

Quase todos os periódicos especializados do mundo focalizam, em repetidos trabalhos, a ação do A.C.T.H. e cortisona sobre as doenças oculares.

Aos primeiros trabalhos, aparecidos em 1949 agosto, de autoria de A. MC. GEHEE HARVEY. ELKINTON (53), MAN e MARKSON (54) OLSON (55), GORDON e MELEAN (56), JONES e MEYER (57), centenas de publicações se seguiram relatando a observação e experiência pessoais de vários centros médicos especializados

Poderíamos classificá-los em uma ampla chave, separando-os em 2 grupos:

Os experimentais, relatando pesquisas e resultados em animais de laboratório, e os clínicos concernentes ao seu emprêgo na patologia ocular humana.

Como a finalidade do presente tema é apreciar apenas o seu emprêgo nas alergoses, não examinaremos senão os pontos referentes a êste desideratum.

Quase todos os autores, ao versarem o assunto, relatam suas observações e resultados nas afeções oculares de natureza inflamatória ou naquelas onde o episódio inflamatório ocupa lugar preeminente.

Concomitantemente anotam também o efeito benéfico sobre as manifestações alérgicas oculares.

Ao lançarmos mão da hormoterapia hipofiso-supra renálica ou utilizamos o A.C.T.H., realizando assim uma terapêutica de estímulo, indireta, ou empregamos a cortisona e seus correlatos mais ativos praticando uma terapêutica direta.

Ao empregamos o A.C.T.H. deveremos estar seguros da integridade das supra-renais, uma vez que só assim obteremos êxito na terapêutica.

Ainda não devemos esquecer que o A.C.T.H. injetado deprime ou diminui a produção orgânica dêste hormônio pela hipófise anterior, ao mesmo passo que aumenta a atividade supra-renal estimulando a produção dos corticosteróides.

As doses de A.C.T.H. variam bastante de caso para caso, de indivíduo para indivíduo, girando estretamente em torno de 100 mgrs. por 24 hrs. dividida em 3 ou 4 frações iguais.

Com referência à cortisona nós poderemos lançar mão de uma das seguintes vias: muscular, oral, local ocular (líquida, pomada) por iontoforése, sub-conjuntival, retro-ocular, intra-camerular e intra-vítrea.

Evidentemente que a aplicação local é, sempre que possível, a preferida, em face de sua absoluta ausência de efeitos gerais indesejados, aliada à mais alta concentração obtida pela repetição da aplicação.

Entretanto, esta via é somente válida para as afeções oculares externas ou aquelas restritas ao segmento anterior.

Inicialmente usou-se o acetato de cortisona em injeções intramusculares ou em comprimidos.

As doses também aqui variam c/ a gravidade da afeção, o peso do paciente e sua idade.

Inicia-se, em regra, administrando-se 300 mgrs. em 24 horas, continuando-se num esquema de dosagem decrescente até atingir uma dose de manutenção satisfatória em torno de 100 a 80 mgrs.

Quando se usam os comprimidos, o mesmo critério é adotado.

Quando usada em forma de colírio líquido e graxo o acetato de cortisona é preparado em concentrações que variam de 0,5% a 2,5%.

Na sua forma líquida é instilado de 1/1 h inicialmente aumentando-se o intervalo à medida que as melhoras se evidenciam.

A forma graxo é reservada, em geral, para emprêgo noturno ou quando se faz uso de curativo oclusivo.

Por meio de Ionto-Forése temos empregado a cortisona na diluição de 30 miligramas por C.C. em aplicações de 10" de duração, numa intensidade de 2,5 miliampères, com ótimos resultados, usando-se como o polo ativo o positivo. BERRETTINI (58) igualmente anota bons resultados nas afeções oculares externas tipo alérgico, principalmente na sua fase aguda ou período inicial.

Ainda as vias sub-conjuntival, retro-bulbar intra-camerular e intra-vítrea têm sido utilizadas para administração da cortisona (acetato).

Posterior ao aparecimento do acetato de cortisona foi sintetizado o acetato de hidro-cortisona, igualmente usado na terapêutica anti-alérgica ocular, seja em forma de comprimidos, por via oral, seja tópicamente.

As doses são relativamente menores do que aquelas da cortisona, em face da maior atividade do produto.

Em geral a 100 mgs. em 24 hs., inicialmente, seguidos de doses decrescentes. Na forma de colírio aquoso e graxo utiliza-se, segundo o mesmo esquema, do acetato.

Mais recentemente foram introduzidas na terapêutica anti-alérgica ocular 2 novos derivados sintéticos de cortisona e da hidro-cortisona que são respectivamente a prednisona e prednisolona, apresentados no comércio sob várias denominações segundo os laboratórios que os produzem.

Sua atividade sendo mais evidente e seus efeitos colaterais indesejáveis menores do que observados com a cortisona, há nítida preferência, em muitos casos, para o seu emprêgo.

Doses iniciais de 25 a 30 mgrs. são suficientes, seguidas de outras sucessivamente mais reduzidas.

Localmente é usado o colírio líquido ou graxo.

KING e col (61) e JAMES e col (62) apresentam suas observações experimentais e clínicas com a prednisona e prednisolona concluindo pela excelência destes novos esteróides sintéticos, seja no que respeita à ausência de efeitos colaterais indesejáveis, seja no que tange à atividade terapêutica superior à cortisona e hidrocortisona, permitindo emprego de doses bem menores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Antes de encerrarmos o presente tema, mister se faz nos reportarmos ao que no início acentuávamos: à respeito da necessidade do estudo conjunto e entrosado de aspetos diversos da bio-fisiopatologia experimental e clínica.

Encarecíamos, de princípio, a oportunidade de tecermos considerações preliminares à respeito dos fenômenos de REILLY, dos estudos de SELYE e sua escola, de observações de KLEMPERER e colaboradores acêrca das doenças do colágeno e das observações de LABORIT e sua equipe em tôrno das ganglioplégicos.

Assim procedíamos no sentido de dar possibilidades de desenvolver o raciocínio através os fatos e constatações no domínio da alergia ocular, visando melhor entendimento no âmbito terapêutica anti-alérgica, maximé após o advento do A.C.T.H. e Cortisona.

Admitindo a identidade de fenômenos e fatos relatados por REILLY e SELYE, aproximando os eventos da alergia às alterações mesenquimais das ditas colagenoses, nas suas manifestações iniciais, e atentando para as ações e os efeitos do A.C.T.H. e cortisona. estamos somando parcelas na tentativa de obtenção de um mesmo todo.

Só assim nos permitiríamos alinhar considerações e desenvolver o raciocínio numa seqüência lógica de fatos, colimando o objetivo do presente tema.

Só assim poderíamos colocar lado a lado, em confronto, mas nunca em contraste, as idéias clássicas da alergia, na conceituação de DALE, e aquêles que lhe sucederam, cristalizadas no endosso dos fatos observados por REILLY e SELYE.

Da alergia histamínica passou-se á alergia enzimática ou diastásica, não contrapondo-se à primeira mas apenas complementando-a.

No campo terapêutico o mesmo aconteceu: dos antihistamínicos de síntese caminhamos para os inibidores celulares (A.C.T.H. e cortisona).

Como fator imutável, entretanto, permaneceu o organismo como um todo.

Antihistamínicos ou corticosteróides são apenas elementos de benefício ocasional e episódico.

Não alteram o organismo ou suas reações diante do novo surto; não afetam pois o estado imunobiológico.

Na realidade melhoram ou suprimem os sintomas mas não curam a doença.

E' a dissensibilização específica ou não, é a vacinação, que, agindo sobre o organismo e suas defesas, poderão trazer melhora real e talvez cura definitiva.

Em nossas cogitações terapêuticas discorreremos sobre antihistamínicos de síntese, dissensibilização e A.C.T.H. cortisona, por nos parecer que, assim fazendo, abordamos os 3 pontos mais importan-

tes no âmbito da terapêutica anti-alérgica ocular, razão de ser do presente tema.

Já bem conhecida é a ação de outros elementos tais como a adrenalina, o cálcio, efedrina, aspirina, estrôncio, magnésio, peptonas diversas, cádmio, bromo, glicose, a própria água destilada, propionato de sódio, A Z 8, betaterapia, histaminase, derivados pirazólicos, etc.

Um aspecto, no nosso ver, importante, é a psicoterapia na alergia.

Positivada a relação estreita entre alergia e reações de adaptação e entre estas e as entidades psicossomáticas, é fácil depreender a interdependência entre ambas.

Assim, poderíamos terminar pondo em destaque 2 conceitos importantes.

O primeiro, referente à nossa interpretação dos fenômenos alérgicos, à luz dos conhecimentos advindos do estudo e confronto dos trabalhos de REILLY, SELVE, LABORIT E KLEMPERER, respectivamente sobre hipersensibilidade, síndrome geral de adaptação, hibernação e colágeno.

Segundo, decorrência do primeiro, concernente à possibilidade de explicar, de maneira lógica e conseqüente, o êxito da terapêutica hormonal hipofisária e supra-renalica nas afecções alérgicas, bem como admitir, sem reservas ou paradoxo, o êxito dos anti-histamínicos de síntese em algumas manifestações alérgicas oculares, maximé as externas.

Permitam-me mais uma vez acentuar a importância da presença da hialuronidase no fenômeno alérgico, bem assim destacar a ação inibidora sobre ela exercida pelos corticosteróides e, — fato demonstrado recentemente — pelos antihistamínicos e salisilatos.

Ao seu clássico e reconhecido mecanismo de bloqueio exercido sobre a histamina, aos antihistamínicos é cometida mais esta atividade farmacológica de antidiastásicos, aproximando-se assim, sobre este aspecto, da ação dos corticosteróides.

É, a meu ver, uma virtude importante dos antihistamínicos esta sua ação anti-enzimática, já posta em relêvo pelos trabalhos de HUSCHBERG e EPSTEIN (67), VINCENT e BRYGOO (70), demonstrou a evidente propriedade anti-triptica exercida pelo FE-

NERGAN sôbre tecidos de animais mortos, possibilitando sua conservação durante muito tempo.

Seria um campo novo a ser investigado dentro da oftalmologia, máxime no que tange à preservação e conservação dos tecidos oculares que se destinam a enxertos.

E' possível que a integridade corneana fôsse melhor preservada quando em presença de antihistamínicos, apresentando-se em melhores condições por ocasião da operação plástica.

Seria uma nova indicação para os antihistamínicos.

Ainda sôbre antihistamínicos sou tentado a lembrar sua aplicação na terapêutica anti-glaucomatosa, onde, ao lado dos ganglioplégicos e curisantes, têm evidentes virtudes através de suas ações sôbre a permeabilidade capilar e os centro corticais.

Concluindo desnecessário é dizer do efeito meramente sintomático e episódico trazido às manifestações alérgicas oculares, tanto pelos anti-histamínicos de síntese quanto pelos corticosteróides.

A espetaculosidade da melhora, a aparente cura conseguida às vêzes em poucas horas pela cortisona, não nos autoriza desprezar as medidas e providências clássicas no sentido da descoberta do alérgeno ou alérgenos e afastá-los quando possível.

O aumento ou refôrço das defesas orgânicas através a dissensibilização e vacinação, é outro aspeto importante a ser considerado.

Entretanto mister é admitir-se, no capítulo das manifestações alérgicas oculares que o advento do A.C.T.H. e corti-costeróides constitui-se na maior aquisição terapêutica dos últimos tempos, seja no que tange ao tratamento das afeções externas, onde a sua aplicação local facilita de muito seu manuseio e reforça sobremodo sua atividade em face da obtenção e manutenção de uma alta concentração tissular, seja no que respeita ao tratamento das afeções oculares internas, utilizando-se a via oral ou muscular, onde o episódio alérgico é fenômeno principal, ou quando a fase alérgica torna-se evento importante, exigindo imediato contrôle e completo domínio.

B I B L I O G R A F I A

- 1) RICHET De l' action anaphylatique de certains venins.
Compt. Rend. Soc. Biol — 54-170.172 — 1902.
- 2) SMITH F. As Stated by Chase W.W. Bacterial and Mycotic Infection of Man. Philadelphie Lippincott 1948.
- 3) VON PIRQUET C: Allergie. Munchen med. Wch 53-145 — 1906.
- 4) REILLY J. e col. Sur la pathogenie de la dothienenterie. La fièvre typhoïde experimentale. Ann. Med. 182-204 é 241-268 — 1935.
- 5) REILLY e col: Nouvelles recherches sur l' immunité typhique, Ann. Méd. 1936.
- 6) REILLY e col: L' endotoxine typhique et l'immunité endotoxique, Ann. Med. 382-469 — 1933.
- 7) REILLY e col. Sur la pathogenie de la dothienenterie. Le role du système neuro-vegetatif. An. Md. 321-358 — 1935.
- 8) REILLY e col: Le role de l'inflammation hyperergique et l'intervention du système neuro-vegetatif dans son mecanisme. An. Med: 138-164 — 1936.
- 9) REILLY e col: Le role du système neuro-vegetatif dans les reactions d'hypersensibilité: An. Med. 165-188 — 1936.
- 10) REILLY e col: Les infections eberthiennes larvées. An. Med: 120-137 — 1939
- 11) SELYE H STRESS — G.A.S. e D.A. Acta. Ine. 1950.
- 12) LABORIT H: L'hibernation artificielle: Acta Anaest. Belgica — 2 — 1951
- 13) LABORIT H.; Reaction organique à l'agression et choc: Masson ed Paris 1952.
- 14) KLEMPERER: The concept of Collagen Diseases. Am. J. Path: 26-505-519 — 1950.
- 15) REILLY: L' action de la chlorpromazine sur l'intoxication typhique experimentale: An. Med. session 7-7-1953.
- 16) FOURNEL J. Action du 4560 RP. sur le choc hemorragique experimentale du chien. C. R. Soc. Biol CXLVI 7-8-1952.
- 17) KLINGE F. DER: Rheumatismus, Ergebu d. allg Path u Path. Ant. 27-1 — 1953.
- 18) GERLACH: W: Studien uber hyperergische Eutzindung. Virchows Arch f. Path. Ant. 247-294 — 1923.
- 19) JAGER E: Zur pathologischen Anat. der Thromb. Obliteranz bei juv. Extremitatengargrau, Virchows. Arch. f. path. Anat. 284-526 — 1932.
- 20) ROSSLE R. ZUM — Formenkreis der reumatischen. Virchows Arch f. path. Anat. 288 — 780 1933 e Klin Wchuschw — 15-809 — 1936.
- 21) MASUGI e YA S: Die diffuse sklerodermie, und ilve Gefassveränderung. Virchows ach. f. Path Anat. 30-39 — 1936.
- 22) WOODS A. C.: Clinical and experimental observation on the use of A.C.T.H. and cortisone in ocular inflamatory disease. Am. J. ophth, 33-1325. Sete. 1950.

- 23) NICOLLE e ABT: Les anticorps des albuminoïdes et des cellules. Am. Inst. Pasteur 22-132 — 1908.
- 24) DERICK e SWIFT: Reactions of rabbits to nonhemolytic streptococci J. Exper. Med. 49-615 — 1929.
- 25) WOODS and Burky: Experimental Studies on ocular tuberculosis: Arch. Ophth. 29-369 — 1943.
- 26) LOEW, KAISER e MOORE: J. Pharmacol. 83-120 — 1945.
- 27) LEWIS N: Antihistamines in Ophthalmology. Brit. Journal of Ophth Vol. 331-665 — 1949.
- 28) BOWES. THE USE of anti-allergic drugs in the treatment of Phlyctenular ophthalmia; Brist. Jor. of ophtha. Vol 32-163 — 1943.
- 29) PAUL HURWITZ: Anistina in ocular allergy. Amer. Jor. of ophth. vol. 31-1409 — 1948
- 30) SCHLAEGEL: Antistine. A study of its toxicity. Amer Jorg. of ophth. vol. 32-1088 — 1949
- 31) ERWIN e col: Antistine in nodular episcleritis. Amer. Jor. of Ophth. Vol. 32-1122 — 1949
- 32) SCHLAEGEL J: Histamine and uveal infiltration. Amer. Jor. of. Ophth. Vol. 32-1331 — 1949.
- 33) IRVING e col. An antihistaminic drug in uveitis. Amer. Jor. of Ophth: Vol. 31-31 — 1949.
- 34) JASEPH ROSS. Ocular effects of antihistaminics. Amer, J. of Ophth. Vol. 32-987 — 1949.
- 35) WOODS A: Ocular Allergy. Am. J. Of Ophth. Vol. 32-1437 — 1949.
- 36) CARLOS QUEIROZ e col N.F. 12. A.J. of Ophth. Vol. 42-1020 — 1956.
- 37) WOODS A: The eye and its Diseases. Philadelphia — Sanders. Pg. 1006 — 1949.
- 38) SAYERS G. Pituitary — adrenal sistem (An. New York Ac. Soc. 50-522 — 1949.
- 29) PAUL HURWITZ: Antistina in ocular allergy. Amer. Jor. of aphth. vol. — 1950.
- 40) IONG e FRY: Regulation of A.C.T.H. secretion. Recent. prog. Hormone Research. 7-75 — 1950.
- 41) SAYERS. Adrenal cortex and homeostasis. Physiol. Rev. 30-241 — 1950.
- 42) THORN e col: Pharmacological aspects of adreno — cortical steroids e A.C.T.H. New Eng. Mea. Jor: 248-232 — 1953.
- 43) PINCUS: Pituitary adrenal sistem. An. Rev. Physiol; 16-403 — 1954.
- 44) REICHSTEIN. Constituents of the adrenal cortex: Helvet. chim acta. 21-1181 — 1938.
- 44-B) STEIGER e REICHSTEIN. Partial synthesis of cristallized compound with biological activity of adrenal cortical hormone Nature. 139-925 — 1937.
- 45) LARDON e REICHSTEIN: Partial synthesis of 11 — dehidrocorticosteronc. Helvet. chim. acta. 23-747 — 1943.

- 46) KENDALL e col: Effect of hormone of adrenal cortex (compounde). Proc. Staff. Mut. Mayo Clinic. 24-181 — 1949.
- 47) WENDLER: e col: Synthesis of 17 Hydroxy cortosterone J. Am. Chem. Soc. 72-5793 — 1950.
- 48) SIMPSON e col. Isofierung eines neuen Kristallisierten Hormons aus Nebeunieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf dan Mineralstoffwechsel. Experientia. 9333 — 1954.
- 49) WOODBURY e SAYES: Effect. of A.C.T.H., cortisone and. desoxicorticosterone on brain excitability. Proc. Soc. Exper. Biol.
- 50) WOODBURY: Effect of adrenocortical steroids and adrenocorticotrophic hormone on electroshock seizure threshold J. Pharmacol. Exp. Thene. 105-27 — 1952.
- 51) DOUGHERTY e WHITE: Relationship of effects of adrenal cortical secretion on lymphoid tissue and on antibody titer: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 56-28 — 1944.
- 52) DOUGHERTY e WHITE: Evolution of alterations produced in lymphoid tissue by pituitary adrenal cortical secretion J. Lab. Clin. Med. 32-584 — 1947
- 53) ELKINTON e col: Effects of A.C.T.H. therapy — J.A.M.A. 141-1273 — 1949.
- 54) MANN e MARKSON: A case of recurrent iritis and episcleritis on a rheumatic basis treated with A.C.T.H. Am J. Ophth. 33-459 — 1950.
- 55) OLSON e col: A.C.T.H. in ophthalmologic conditions. J.A.M.A. 142-1276 — 1950.
- 56) GORDON AND. MAC LEAN: A.C.T.H. in ophthalmologic condition. J.A.M.A. 142-1271 — 1950.
- 57) JONES e MEYER: Inhibition of Vascularization of the rabbit cornea by local application of cortisone. 12: Meeting of the Inst. of Ophth. of the Presb. Hosp. New York, April 1950.
- 58) BERRETINI: Iontoforese com cortisona em oftalmologia. Arq. Bras. Oftal. 16-141 -- 1953
- 59) ASSIS A: Tolerância do organismo adulto ao B.C.G.. O Hospital 28-275 — 1945.
- 60) ROSEMBERG J: Vacinação B.C.G. no Brasil. O Hospital. 42-861 — 1952.
- 61) KING e COL: Prednisone and Prednisolone in ophthalmology (Arch. of Ophth: 54-55 — 1955.
- 62) JAMES e COL: An Initial Evaluation of Prednisone Therapy in ocular inflammation. Arch. of. Ophth. 55-323 — 1956.
- 63) DUKE ELDER AND ASHTON. Action of cortisone on tissue Reactions of inflammation and repair with especial reference to the eye. Brist. Jor. Ophth. 35-695 — 1951.
- 64) STEEN: Effect of Cortisone on tissue cultures. Brist, Jor. Ophth. 35-741 — 1951.

- 65) FRITZ. A Contribution à l'étude des effets de la cortisone sur la circulation, capillaire de l'oeil. Bull. Soc. Oph. France: 151 — 1951.
- 66) FRITZ. A. L'action sur les capillaires oculaires du composé E, extrait du cortex surrenal. Bul. Soc. Belg. Opht. 97-160 — 1951.
- 67) HERSCHBERG e EPSTEIN: Arch Sei. Phys et Nat. 26-129 — 1944.
- 68) VICENT e BRYGOO: Soc. Pharm. Toulouse. 1945.
- 69) PAYOT Schweiz, Med. Woch. 76-1159 — 1946.
- 70) LEDUC J. Influence du Phenergan sur la conservation tissulaire: Rev-Canad. Biol. 5-453 — 1949.