

COMPOSTOS ARSENICAIS E NOCIDIDADE PARA O NERVO OPTICO — CONTRA-INDICAÇÃO

DURVAL LIVRAMENTO PRADO — Santos — Estado de São Paulo.

Observa-se, no momento, a freqüência das perturbações visuais dos arsenicais, e êsse clamor, em esboço, ir-se-á acentuando, gradativamente, à medida que a terapeutica fôr lançando mão dos derivados do arsênico pentavalente.

As perturbações visuais são os acidentes mais graves das intoxicações arsenicais: sobrevêm, apresentando sinais de envenenamento, às vêzes, isoladamente, em casos de terapeutica arsenical perfeitamente tolerável. Receioso dessa complicação, o sifilologo hesita em receitar tais medicamentos, privando a terapeutica de uma arma poderosa e insubstituível nos casos de neuro sífilis parenquimatosa.

A nevrite optica arsenical nos interessa muito de perto, e, na bôa vontade de acertar, comprovado por inúmeras observações, é que vimos trazer nossa contribuição a essa discutida questão da aplicação dos arsenicais. Baseados em nossas observações acrescidas dos trabalhos de Sézary, Terrien, Abadie e outros, tirámos uma diretriz, precisando as condições etiologicas, observando a patogenia e fixando os principios da profilaxia.

Abordando o assunto falaremos em primeiro lugar dos arsenicais trivalentes para, em seguida, tratarmos dos pentavalentes.

Arsenicais Trivalentes

914 — *Sulfarsenol* — *Luargol* — *Trilues* — *Eparseno* — *Galil*.

Os arsenicais trivalentes são pouco tóxicos para o nervo optico. Assim também, penso quando não se encontram causas predisponentes que tornem o medicamento coadjuvante das perturbações oculares e lesões parenquimatosas.

Citaremos, primeiramente, algumas observações encontradas na literatura oftalmologica: A. Lacroix in “Anais de Oculistica, pág. 572, 2.º Semestre de 1933”, menciona algumas perturbações do nervo optico consecutivas à aplicação de arsenical trivalente, as quais cederam com a suspensão do tratamento, miopia aguda transitória descrita por Millian-Dupuy-Dutemps e Edgard Falcão; as irites e queratites, segundo Sézary e Lacombe, são apenas recidivas.

Temos 72 observações do 914 nos casos em que já existiam perturbações do nervo optico, ou melhor, em um terreno favorável à sua ação tóxica.

Constam do nosso arquivo 12 casos de atrofia completa do nervo optico em que os pacientes têm as reações sorológicas positivas, tendo todos feito, de início, um tratamento específico com o 914, abandonando-o em seguida à cicatrização do cancro sifilítico.

A atrofia surgiu com mais rapidez, devido, provavelmente, à reativação da lues. Êsses casos vêm confirmar que a má orientação no tratamento faz piorar a afecção, precipitando a marcha da moléstia.

Em três casos de neuro retinites com forte edema, em pacientes com as reações sorológicas positivas, houve peora acentuada, surgindo focos hemorrágicos e descambando um dos casos para a atrofia da papila.

Deve ser contra-indicado o tratamento arsenical trivalente sempre que haja lesões de fundo de olho, de qualquer etiologia porque, fácil será surgir, nêsse mesmo olho, uma reativação do foco já cicatrizado durante o tratamento arsenical.

Confirmando essa afirmativa citarei dois casos que não mostram dúvida:

A. A., com 34 anos de idade, casado, brasileiro. Diagnostico: lues congenita. Reações sorológicas: negativas. Sempre fez tratamento específico com mercurio, iodo e bismuto. Desejando fazer uma serie de 914, a conselho do clinico, submeteu-se antes ao exame ocular. Tinha em O. E., ha mais de dez anos, uma coroidite cicatricial, supero externa, a 9 milímetros da papila e 4 da macula; boa visão nesse olho. O. D. — normal. Por insistencia do paciente, permiti-lhe uma serie de 914. A sexta injeção sentiu a vista esquerda turva. Ao exame apresentava, junto à coroidite antiga, uma forte hiperemia com exsudato no vitreo.

2.º caso: E. A., brasileiro, 36 anos de idade, casado. O. D., coroidite já cicatrizada, de meia papila, supero externa, distante 4 milímetros da macula e 8 da papila. Ha dois anos que faz tratamento com absoluta regularidade no Ambulatorio. Indicação de 914. Iniciado este tratamento, surgiu uma forte irritação do foco da coroidite, com exsudato. Suspense o arsenical, depois de ainda o tentarmos por algum tempo, atribuindo essas perturbações a uma ligeira reativação, passamos a usar o bismuto, o qual, após a 10.ª injeção, foi igualmente substituído, visto a coroidite continuar em franca progressão. Recorremos, então, às injeções de cianureto de mercurio, de 0,02, duas por semana. Vinte dias depois a lesão da coroidite estacionava e as melhoras foram apaŕecendo lentamente. Depois de 12 injeções de CyHg₂ repouso de 20 dias, o paciente terminou a serie de 914, nada mais registrando de anormal.

A foto-retinografia mostra a lesão depois de cicatrizada. Tinha, antes da reativação, o tamanho de uma papila.

Nos casos de perda total da acuidade visual, não constam do nosso arquivo as injeções de bismuto, mercurio ou iodo.



O perigo de não terminar a série completa dos arsenicais trivalentes manda ao clínico conciente, que não tendo o controle absoluto sôbre o paciente, jamais aplique 3 injeções de 914 ou pouco mais. Tarde será quando o cliente inéonciente procurar um profissional e der com o caso quasi, ou irremediavelmente perdido.

Pentavalentes

Os sais pentavalentes apresentam um neuro-tropismo mais acentuado que os trivalentes, resultando um número maior de perturbações oculares.

Sézary, no seu livro sôbre o tratamento da sífilis, assim se exprime: "O arsênico pentavalente apresenta o seu maior perigo — a nevrite optica. Sobrevem no período de uma série de injeções, antes ou depois de terminada. A acuidade visual baixa, progressiva ou bruscamente, conforme o caso. Pode-se vêr um cegueira completa manifestar-se em algumas horas; outras vêzes, há sômente uma ligeira diminuição da acuidade visual. Essas perturbações são passageiras ou definitivas. Nêsse último caso o exame oftalmológico não mostra lesão pa papila: trata-se de uma nevrite retro-bulbar. Essa perigosa complicação não se produz a não ser quando se dão fortes doses de medicamento. Essencialmente

ligada às doses do arsênico injetado, ela pôde ser evitada seguindo metódicamente as doses aconselhadas”.

Cita o autor 2 casos de nevrite, produzidas pelo acetilarsan, e aconselha a proscrever os arsenicais a todos os doentes atingidos de perturbações visuais. Recomenda velar cuidadosamente a visão dos doentes submetidos a tratamento arsenical, fazendo lêr, após todas as injeções, uma escala de acuidade visual, para se certificar da integridade do nervo optico.

Sintomas: variam segundo o arsenical pentavalente aplicado.

Hectina (17,60): provoca, embora raramente, perturbações visuais, acompanhadas, às vêzes, de perturbações auditivas; surgem na primeira série de injeções, podendo agravar-se na segunda série caso se continue o tratamento.

Dois doentes de Hallopeau e François-Dainville, de Balzer e Morax, sofreram uma ampliopia transitória.

Citam-se dois casos de cegueira provocada pela hectina (G. Baillert, Herschman e Valude).

Sézary é de opinião da predisposição individual.

Acetilarsan

Terrien cita o caso de uma doente de 35 anos, franzina, com psoriasis generalizado; 6 dias depois de uma injeção de acetilarsan, baixa rápida da acuidade visual, perda dos reflexos visuais e luminosos. Fundo de olho normal. Ravaut aconselhou as injeções de hipossulfito de sódio e 30 dias depois a acuidade começou a melhorar.

No nosso serviço temos dois casos de atrofia do nervo optico, em doentes que fizeram uso dêsse pentavalente: 1 caso com queda brusca da acuidade visual depois de 6 injeções, caminhando daí para a atrofia optica.

Stovarsol — acetyl-oxiamino-phenilarsenico

Os accidentes que surgiram no nosso Serviço com a aplicação dêsse preparado são relativamente menos freqüentes, de gravidade menor e duração curta. E' usado na dose de 1 grama. A dosagem de 1 gr. 5 é capaz de lesar gravemente o nervo optico.

Em 380 casos em que foi utilizado o stovarsol, registramos apenas 18 casos de perturbações oculares, das quais nenhuma evoluiu para a cegueira. As 8 perturbações subjetivas, sem modificação da acuidade e do campo visuais, tiveram a duração de 6 a 10 dias. O tratamento nêsses casos foi continuado no mesmo ritmo e os pacientes tiveram ótimos

resultados. Nos 10 casos restantes, encontramos diminuição da acuidade e retração do campo visual.

A complicação que, à primeira vista, nos parecia de extrema gravidade, foi, com a suspensão das injeções, cedendo e a cura sobreveiu em 4 casos; os restantes permaneceram paralizados, o que nos obrigou a lançar mão de outro medicamento.

Estou convencido de que a precocidade do tratamento nos acidentes arsenicais diminua a sua gravidade. Desde que o Ambulatório criou o serviço de ólhos não registrámos um só acidente fatal; os três casos que possuímos já nos chegaram com as lesões declaradas.

Sintomatologia

Lesões bilaterais de evolução rápida terminando, às vèzes, em atrofia. Os acidentes se manifestam algumas horas após as injeções; até a época presente não tive o desprazer de verificar um só caso de cegueira fulminante nas aplicações dos pentavalentes. Possuímos três observações de atrofias completas do nervo optico e a mais rápida, segundo informação do doente, perdeu a visão 30 dias depois da última injeção.

Nas diversas observações oftalmológicas, essa cegueira vem quasi sempre precedida de manifestação, indicando uma irritação da cortex. Habitualmente as pupilas são dilatadas e não reagem.

M. Baillart, num trabalho publicado em 1934, cita um caso de cegueira por acetilarsan, no qual os reflexos pupilares foram conservados, desaparecendo totalmente no fim de 30 dias.

O exame feito pelo oftalmologista revela:

- 1.º — diminuição simultanea da acuidade visual central;
- 2.º — retração concêntrica do campo visual, às vèzes, acompanhada de uma diminuição da acuidade central;
- 3.º — escotoma central gigante.

Perturbações subjetivas isoladas — fosforescências diversas.

Sintomas objetivos

Na fase inicial dos acidentes não se nota modificação de coloração ou de fórma da papila; mas no fim de poucos dias percebe-se a descoloração papilar tipo atrofia, notando-se a retração vascular. A evolução tardia é variável, as perturbações subjetivas isoladas desaparecem lentamente. As perturbações funcionais se atenuam; às vèzes, outras fórmas persistem sem variar. As amauroses fulminantes são definitivas. As perturbações visuais causadas pelo acetilarsan são graves, alguns perdem definitivamente a visão, outros conservam uma baixa da acuidade.

Etiologia

Temos que levar em conta dois fatores:

1.º — o medicamento; 2.º — o organismo.

No medicamento temos a observar as vias de introdução e a posologia.

medicamento	{	vias de introdução	{	venosa
				intra-muscular
				sub-cutanea
	{	posologia	{	dose normal
				ritmo
				dose total

Devemos observar sempre êsses dados para evitar casos desastrosos.

O Organismo

A posologia não basta para explicar a produção de certos acidentes. O mesmo tratamento pôde provocar uma nevrite optica para certos doentes e não apresentar perturbações oculares para outros.

Um outro fator importante é a predisposição individual. As causas predisponentes são: uma lesão ocular; uma lesão anterior do sistema nervoso central; a insuficiência renal; a insuficiência hepática; a intoxicação alcoólica; a deficiência do estado geral; a senilidade.

Patogenia

Duas teorias são discutidas:

1.º — A sífilis é a causadora do acidente — o arsenical é um coadjuvante, reativando as lesões latentes, teoria da reativação.

2.º — O arsenical é tóxico para o n. optico, teoria da intoxicação.

Vejamos os argumentos em que se baseiam essas duas hipóteses:

Teoria da Neuro Reativação

1.º — A atividade dos arsenicais é fraca, por conseguinte, capaz de reativar as lesões nervosas.

2.º — As perturbações surgem, na maioria dos casos, em doentes de sífilis nervosa, em particular na tabes e na paralisia geral. Êsses casos quasi sempre apresentam lesão latente do nervo optico.

- 3.º — Retração periférica do campo visual, sem escotoma central. A sífilis tardia também apresenta êsse sintoma, que é sinal certo das intoxicações.
- 4.º — Os acidentes sobrevêm às primeiras injeções. A precocidade faz pensar na reativação.

Sézary: “No decorrer do tratamento anti-sifilítico arsenical, certos acidentes nervosos surgem em consequência de reativação de lesões sifilíticas latentes. Essa reativação é provocada por medicamentos dotados de um poder curativo insuficiente”.

Teoria da Intoxicação

- 1.º — As perturbações acompanham outros sinais de intoxicação: diarréa, erupção, delírio, convulsões, febre elevada.
- 2.º — As lesões se agravam em vez de se atenuar com a continuação do tratamento. Quatro casos de nosso serviço assim se apresentaram, provando, portanto, a sua ação tóxica.
- 3.º — No exame oftalmoscópico não se nota lesão, inflamação, anomalias de forma ou de coloração da papila. No entanto, a palidez surge dias depois.
- 4.º — As lesões anatomo-patológicas, provocadas pelo atoxil em animais, são indiscutivelmente de origem tóxica.

“Em autópsias de cancerosos não sifilíticos, cegos pelo atoxil, encontrou-se nevrite parenquimatosa sem lesão intersticial. A degeneração das fibras nervosas extendia-se do globo até o quiasma. Ligeira degeneração dos cordões de Goll na região superior da medula”.

Igersheimer, Birch-Hirschfeld e Koster, e Sattler completaram êsses estudos, observando graves lesões da retina, alterações dos neuronios e, nos casos mais graves, desaparecimento das células nervosas. Constataram a cromatolise e a vacuolização das células multipolares dos neuronios, destruição das fibras nervosas com ligeira proliferação de nevroglia.

- 5.º — As perturbações visuais surgem também em casos indenes de sífilis (obs. de Terrien, Baillart, Veltre e Ostwalt).
- 6.º — Quando surgem essas perturbações peoram sempre com a continuação do tratamento, o que vem provar claramente que não é reativação do medicamento, mas sim sua ação tóxica.

Profilaxia

Antes de indicar um tratamento arsenical tri ou pentavalente, deve-se submeter o doente a um exame oftalmológico completo, afim de se saber se não existem lesões do n. optico ou das membranas profundas,

coroidites, queratites, etc. Pesquisar-se-ão, no exame geral, os sinais de insuficiência renal, insuficiência hepática, impregnação etílica, que são as contra-indicações ao emprêgo dos tri e pentavalentes. Verificar os sintomas de sífilis nervosa e particularmente de tabes. Conhecer a posologia exata, afim de não praticar injeções muito fortes ou muito aproximadas. Enfim, assinalar a menor perturbação visual, suspendendo o tratamento, evitando que se agrave a intoxicação. Contra-indicá-lo sempre que se encontre lesão de fundo de olho, mesmo em período atrófico; em todos os processos específicos em evolução, tais como queratites, coroidites, nevrites, neuro-retinites, atrofia e retração do campo visual. Fazem uma única exceção as irites, nas quais se obtêm ótimos resultados com os trivalentes.

Quando houver necessidade formal dêsse medicamento, deve-se fazer sempre um tratamento prévio com o bismuto, evitando-se assim uma provável reativação das lesões já cicatrizadas.

TRATAMENTO DO TRACOMA PELA SULFANILAMIDA (*)

(Instruções para os médicos oculistas da Secção do Tracoma do Departamento de Saúde do Estado de São Paulo).

DR. SILVIO DE ALMEIDA TOLEDO

Diretor da Secção do Tracoma do Departamento de Saúde do Estado.

a) *Dóses terapêuticas*

Para a posologia da sulfanilamida, assinalamos as seguintes instruções:

Loe aconselha “per os”, 0,02 g. de sulfanilamida para cada libra de peso (0,543 Kgs.), nas 24 horas, procurando manter no sangue uma concentração de 3-4 mg.%. O A. prescreve 3 ciclos de 5-7 dias, com intervalo de 3 dias entre um ciclo e outro.

Loe e Rottenstein também indicam a mesma dose, administrada ininterruptamente, durante 14-28 dias, segundo a resposta clínica do paciente. Os AA. substituíram a administração “per os” por injeções de

(*) Nos serviços da Secção do Tracoma, o tratamento obedece às normas clássicas, sempre condicionadas às necessidades de cada caso, quer na parte médica, quer cirúrgica. O tratamento quimioterápico pela sulfanilamida é adotado concomitantemente, salvo nos casos de contra-indicação. As instruções ora publicadas referem-se apenas à parte do tratamento sulfanilamídico.