

REVISTA BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

Vol. XVI

N.º 2

Junho de 1957

DIREÇÃO CIENTÍFICA

PROFESSORES :

Clovis Paiva

Faculdade de Medicina do Recife

Paulo Cesar Pimentel

Faculdade Fluminense de Medicina

Sylvio de Abreu Fialho

Faculdade Nacional de Medicina

Werther Duque Estrada

Faculdade de Ciências Médicas

Cyro de Rezende

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Moacyr Alvaro

Escola Paulista de Medicina

Hilton Rocha

Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais

Ivo Correia Meyer

Faculdade de Medicina de Porto Alegre

INDICE

Dr. Henrique Guedes de Mello —	
Edilberto Campos	99
Estudo tonográfico de 188 olhos normais —	
Fernando de Deus Araujo	107
Reticulo endotelial da membrana uveal —	
Almiro Azeredo	127
Diabete e hipertensão —	
Manoel de Barros Mattos — Sérgio Lustosa Cunha	177
Sociedade Brasileira de Oftalmologia —	
Sessão extraordinária realizada em 18 de janeiro	185
Sessão extraordinária para posse da Diretoria	185
Discurso do Dr. Orlando Rebello	186
Discurso do Dr. Barbosa da Luz	201
Sessão de abril	205

LIVROS NOVOS

A ressecção escleral lamelar no descolamento da retina —	
Luiz Eurico Ferreira	207

VÁRIAS

Reparos à margem do discurso do Dr. Orlando Rebello	209
Errata	210
Simpósio de Oftalmologia	210
Paul J. Chandler	210
XVIII Congrès International d'Ophthalmologie	211
Dr. Waldemar Belfort de Mattos ..	211
X Jornada Brasileira de Oftalmologia	211
5.º Curso de Pós-Graduação da Sociedade Brasileira de Oftalmologia	212

Diretores

EVALDO CAMPOS

JONAS DE ARRUDA — LUIZ NOUGUÊ

Redatores

**CARLOS MACHADO CARRION — LUIZ EURICO FERREIRA —
RAUL SOARES DE SOUZA LIMA — RENATO P. MACHADO —
RENATO DE TOLEDO — RUY DA COSTA FERNANDES**

REVISTA BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

DIRETORES: EVALDO CAMPOS, JONAS DE ARRUDA, LUIZ NOUGUE

ANO XVI	JUNHO DE 1957	N.º 2
---------	---------------	-------

DR. HENRIQUE GUEDES DE MELLO

EDILBERTO CAMPOS

Registraram os matutinos do dia 6 de abril a passagem do primeiro centenário natalício do Dr. Guedes de Mello, com fotografia e resumo biográfico.

O nome de Guedes de Mello traz-me **recordações** indeleveis. Conheci-o aqui no Rio em abril de 1903, quando me apresentei na Sala do Banco, da Santa Casa. Já contei alhures as impressões do meu começo de vida, e do Dr. Guedes já disseram bastante os oradores que o saudaram no dia do seu jubileu profissional (50 anos de formado), em sessão conjunta e solene, realizada em 27 de dezembro de 1928, na Academia Nacional de Medicina. Nos Anais, constam os discursos do Presidente Miguel Couto, de Alfredo Nascimento, J. C. Porto Carrero, João Pecegueiro, Xavier de Oliveira, Renato Machado, Augusto Linhares, Plínio Olinto e até do autor destas linhas. No fim, a todos, um por um, agradeceu o homenageado. Vale a pena ler.

Agora, minhas recordações.

Em 1903 tinha o Dr. Guedes 46 anos e eu... 20. Vim da Faculdade da Baía do 4.º ano, só com a esperança de poder aqui iniciar o estudo de Oftalmologia. Na Física, na Anatomia e na Fisiologia, já havia procurado os rudimentos fundamentais da especialidade. Encontrei no pequeno consultório de olhos da Santa Casa, Pires Ferreira, Chefe do Serviço, já sessentão, e Guedes de Mello, Abreu Fialho e O. Rego Lopes, assistentes. O ambiente não era propício ao ensino e

ninguem na época, pensava em cursos de especialização; havia o receio de crear concurrentes. Mas o Dr. Guedes gostava de mostrar que **sabia** e quando se apresentava oportunidade explicava aos internos, com evidente erudição, algum caso clinico e relembrando prazerosamente lições do seu mestre Landolt. O velho Pires, às vezes tambem explicava, repetindo frases incisivas de Wecker, muito do seu gosto, como por exemplo esta: "Messieux, choisissez vos cas et operez bien".

De fato, era notório naquele tempo que só se podia estudar oftalmologia indo à Europa, em Paris com Wecker, ou em Viena com Fuchs... Abreu Fialho, com precocidade de pasmar, conquistou aquí, em concurso, a cátedra da Faculdade, e foi logo para Viena, completar sua formação professoral. Sentindo de início as dificuldades, fiz meu juramento de lá ir, e comprei um Manual, de Fuchs, traduzido.

Depois dos treis anos das esperanças acadêmicas, deixei o Rio, perdendo de vista o Dr. Guedes de Mello, só o revendo em 1911, ao voltar com a pretensão de continuar aquí, a clínica iniciada no interior. Como foi difícil encontrar um Hospital para trabalhar, mesmo de graça!

Por acaso Paula Guimarães sabendo disto, falou com o Dr. Guedes, mas este "não se lembrava de mim e quiz conhecer-me novamente". No dia imediato fui por este apresentado ao Dr. Fernandes Figueira, Diretor da Policlínica das Crianças, (hoje Hospital José Carlos Rodrigues), e comecei a trabalhar como assistente gratuito. Não era o que eu precisava, mas era o que o Dr. Guedes há muito procurava, quem lhe tomasse parte dos encargos, que não eram poucos. Aí trabalhamos 17 anos, até 1928, e lá ainda o deixei quando por minha vez, sobrecarregado, não pude continuar. Escusa dizer que muito havia aumentado a frequência. Tomando casa perto da Policlínica, costumava eu lá chegar cedo e sair tarde, enquanto o mestre Guedes, morando em Botafogo, chegava sempre atrasado, depois do ter passado pela Policlínica de Botafogo e pelo Hospício, na Praia Vermelha. Chegava sempre aparentando bôa disposição, vestia a blusa, via um ou dois doentes, e me dizia: "Tome seu lugar..." e ia conversar com o Figueira ou com os outros colegas da Poli-

clínica, João Marinho, Paula Guimarães, Castro Peixoto, Daciano Goulart, Aleixo de Vasconcellos, Alfredo Neves, Mello Leitão, Deocleciano Santos, Henrique Rocha, Alvaro Reis, Gualter de Almeida (um dos poucos daquele tempo que ainda por lá anda).

Gostava o Dr. Guedes, sem afetação, de animar os moços, estimulando-os a escrever e a tomar parte nas reuniões das Sociedades. E lá fui eu na onda (em 1914), para a Soc. de Med. e Cirurgia, mesmo sem geito, e com algum medo porque por lá se brigava... E assim, para o Brasil Médico, Soc. de Pediatria e afinal, para a própria Academia Nacional de Medicina, eu sempre escorando, refugando. Na Soc. Med. e Cir., logo ao entrar, desconhecido, fui eleito 3.º Secretário, depois 2.º e afinal, depois de 5 anos, Redator dos Anais, a meu pedido, afim de escapar-me. Mas foi muito bom para mim. Servi com gente bôa: Werneck Machado, Cardoso Fontes, Oswaldo de Oliveira, Julio Monteiro e Fernando de Magalhães. O Guedes sempre atento, não me deixava fugir. Uma vez apresentou-me a um de seus amigos, dizendo: "Meu assistente, F., homem de poucos amigos... eu sou um deles." Quiz atrair-me para os seus serões musicais e fui a um na rua Barão de Icarai, em Botafogo. Num pequeno harmonium êle acompanhava enlevado trechos de Wagner, Beethoven e Bach. Compreende-se meu embaraço, nada entendendo de música clássica, apenas iniciado no violão e na sanfona nordestina, nos tempos de república na Baía.

Quando demorava a aparecer um artiguete em qualquer das Revistas da época, reclamava o mestre: "Então, não tem algum caso interessante para publicar?" E se eu apresentava algumas observações seguidas de curta análise, êle dizia: "E' preciso consultar a literatura" e dias depois, trazia um número de tiras 10 vezes maior, com citações em seis línguas, inclusive a de Horacio. Não tinha fichário e ficava até alta noite a procurar em livros e revistas trechos adequados à ilustração do assunto. Não fazia muita questão de ordem, era, como disse Porto-Carrero, no seu discurso, no dia da consagração, "escachoante sua bibliografia".

Fiquei naquele dia intrigado com o mestre porque ao

agradecer aos oradores, começou por mim. Interpelei-o logo depois: "Dr. Guedes, como é que depois daquele monumental discurso de Porto-Carrero e de outros vai o senhor buscar-me no meu esconderijo e colocar-me em primeiro lugar?" — "Porque o Sr. foi dos meus assistentes o que mais tempo passou comigo e ainda por cima, agora me comparou com Hirschberg..." Ele, na sua segunda viagem à Europa, frequentou assiduamente a clínica daquele sábio professor berlinense e gosou da sua intimidade. Achou exagerada a comparação, mas, naturalmente, sentiu-se envaidecido. Penso, entretanto, ainda hoje, que não lhe fiz favor.

Quem lê a biografia do Dr. Guedes não o tendo conhecido, pode supor ter sido êle um açambarcador de empregos, um ganancioso: ao mesmo tempo, Policlínica de Botafogo, Hospício Nacional, Soc. de Auxílios Mútuos da E. F. C. B., Policlínica das Crianças, Hospital de Marinha, e ainda consultório particular, este quasi sempre cheio de doentes gratuitos, das policlínicas, que desviava para lá, afim de melhor examiná-los, prestar-lhes mais atenção, ou simplesmente para ter animado o consultório, onde chegava sempre atrasado, movimentava-se sollicitamente, carinhosamente, pôde dizer-se, no meio dos clientes espalhados por vários compartimentos, um na Camara escura, outro esperando o efeito da atropina, outro a fazer duchas de vapor ou inalações laringéas. Às vezes, aparecia entre eles algum pagante, que naturalmente quedava admirado de tanto movimento. Pois não raro terminava o mês sem numerário bastante para a despesa do consultório, indo estas pesar sobre os seus vencimentos de capitão de corveta contratado, sobre os 100 mil réis que recebia da Santa Casa e os 250 da S. de Auxílios Mútuos. Assim viveu seus últimos anos. Como nunca teve carro ou automovel, já se acostumara a andar atrasado nos seus horários, carregando pesada maleta cheia de instrumentos, revistas e livros. Para não a esquecer, usava presa ao pulso por uma delicada corrente, o que chamava a atenção dos circunstantes nos bondes e nos pontos de espera. Não deixava de ser uma boa providencia. Deve ter ganho dinheiro bastante no começo da sua vida de clínico, para duas viagens à Europa,

mas quando o conheci, a labuta já não lhe trazia a merecida recompensa. Dizia que com a chegada de outros colegas especializados a renda da clínica havia diminuído. Nem sequer podia pensar em comprar uma casa onde pudesse guardar seus livros, que mal se acomodavam em casa de aluguel.

No decênio de 1920 a 1930, nosso ponto de encontro era a redação do Brasil Médico, atraídos pelo Jorge Pinto, saudoso amigo comum, cujo tristíssimo fim de vida me recordo penalizado. Passavam ali céleres as horas de conversa. Uma vez convidei os dois para almoçarmos num domingo de verão, no meu modesto retiro da Ilha do Governador. O cardápio constava de muqueca de peixe com leite de côco, vatapá, do verdadeiro, fritada de carangueijo e acompanhantes apropriados, regados, por falta de vinho, com cajú com leite, à moda sergipana. Conversa sempre animada, grandes e pequenos (hoje já grandes), à mesa. Claro que houve elogios à dona da casa, para justificar as repetições. E como o repasto se prolongasse mais do que o costume e os velhos já se mostravam à mesa meio sonolentos, uma empregadinha cearense, meio enxerida e espirituosa, que nos servia, disse baixinho, com inegável graça: “Já estou com medo que estes velhos não possam levantar-se da mesa...” E o Jorge Pinto gostou tanto que registrou o fato numa crônica do Brasil Médico, como assunto extra.

Já escrevi alhures que o Dr. Guedes me dava liberdade de discutir com êle assuntos de oftalmologia e como eu me mostrava habitualmente cerimonioso, êle me provocava. Certa vez, apesar da catadupa de citações de livros e revistas, não me dei por vencido. Disse êle então, chocarreiro e por vingança: “E’ porque o Sr. sabe de cór o Manual de Fuchs”. Em parte havia razão. O “homem de poucos amigos” também o era de poucos livros; mas como eram **surrados!**

Fui surpreendido um dia com esta: — “Meu irmão e nosso colega aposentado do Tesouro Nacional e que nunca exerceu a clínica, mais velho do que eu e solteirão, está com catarata e não me animo a operá-lo; é absolutamente indocil e teimoso mas o Sr. vai tomar este encargo em nome da nossa amizade”.

Lá fomos para a Casa de Saude S. José, perto dele, no Largo dos Leões. O mestre já pouco operava, por lhe faltar a vista, e não se tinha familiarizado com a acinesia palpebral e a anestesia retrobulbar, de então recente aparição. Ficou encantado com o efeito vendo o teimoso Agenor livre do seu pavoroso tic de apertar frequentemente as pálpebras enrugando a testa. Ainda assim, no momento mais delicado, sem poder defender-se de outra maneira, virou a cabeça para o lado, como fazem as crianças rebeldes. Afinal, convenientemente manietado, ficou sem a catarata, e **contando dedos**. No 4.º dia, como era de esperar, veio enorme hernia do resto da iris, a despeito da prévia iridectomia. Nova operação só possível por meio de acinesia e anestesia profundas. Hoje levaria ainda na córnea meia dúzia de pontos, que certamente evitariam a hernia. Lamentou então o mestre não se ter inventado isto no seu tempo, quando êle operava só com 3 pingos de colírio de cocaina e alguns gritos ao doente para não se mover.

Uma tarde, ao passar pelo Jornal do Comércio, na esquina da rua do Ouvidor, encontrei o mestre aborrecidissimo, levando umas tiras para publicar nos "a pedidos"... E' que na Câmara Federal, certo deputado, em turras com um colega, referira-se a um atestado de "doença ocular", passado pelo Dr. Guedes de Mello, um "ilustre desconhecido". Veiu a público o mestre Guedes, mostrar que não era tão ignorado como supunha o leviano representante: 4 vezes Presidente da Soc. Med. e Cir., membro da Acad. Nac. de Med., autor de algumas dezenas de publicações, relacionado em largo círculo de colegas, etc. Voltou o irreverente deputado, uzeiro e vezeiro em ataques, desculpando-se e denominando "estrabismo literário" o justissimo protesto do mestre ofendido. Custou a esquecer o desaforo do politiqueiro.

De outra vez apareceu-me muito triste, sucumbido:—"Estou ameaçado de perder meu contrato com o Hospital da Marinha. Será uma verdadeira catástrofe".

Era sua principal fonte de subsistência. Recorreu em tempo aos amigos e ficou como aposentado, com os vencimentos de que tanto precisava.

E já nos seus últimos anos fui chamado por êle ao consultório, devendo levar meu oftalmoscópio. — Examine este olho, disse. Estou enxergando pouco.

Hesitei em dizer o que vi.

— Póde falar. Mas guarde segredo para que meus doentes não saibam.

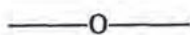
— Uma perturbação circulatória da retina...

— Obstrução da artéria, não é?

— Sim, de um dos ramos principais.

Deu um suspiro e ficou-se pensativo.

Ainda frequentou o consultório, onde várias vezes fui chamado para em conversa, ver e opinar sobre algum doente, sem dar a perceber qualquer deficiência de sua parte. E no meio de tudo isto não deixava de contar anedotas, procurando divertir-se e aos seus doentes.



Nesta altura, imaginei que o Evaldo, Diretor da Revista, estivesse a dizer:

— Papae, o papel anda tão caro e o Sr. esgotou as páginas destinadas à crônica.

— Permita, Sr. Diretor, ainda algumas linhas, para concluir.

Na biografia do Dr. Guedes, consta ter sido êle um dos redatores da Revista Brasileira de Oftalmologia, mas certamente de outra, antiga e de vida efêmera e não desta que êle não alcançou, pois fundada por Evaldo Campos em 1942 e graças à sua incomum tenacidade, reforçada pela dos colegas Arruda e Nougé, perdura até hoje sem uma falha. Nela deixo guardadas estas recordações, recordationes, Erinnerung, remembrances, souvenirs, ricordi, recuerdos, como diria o mestre.

Tenho algumas para outra vês.

ESTUDO TONOGRÁFICO DE 188 OLHOS NORMAIS (*)

Fernando de Deus Araujo (**)

Com a descoberta das veias aquosas por Ascher em 1941 (1), que veio provar a existência de uma corrente contínua de humor aquoso, tornou-se possível, mais tarde, o aparecimento de mais um meio semiológico para o estudo do Glaucoma. Referimo-nos à Tonografia, iniciada por Grant em 1950 (13 e 14), graças ao auxílio do Tonômetro Eletrônico e das Tabelas de Friedenwald (4,5 e 13).

Uma vez comprovada a realidade das veias aquosas, inicialmente pela descoberta das veias laminadas por Goldmann em 1946 (7), que nada mais são que a continuação das próprias veias aquosas de Ascher, pelos estudos anatômicos de Ashton em 1951 (2), na modelagem do Canal de Schlemm e vasos eferentes com "Néoprêne", pelos testes de fluoresceína de Goldmann (8 e 9), que demonstraram a existência de uma corrente de humor aquoso, não foi difícil para Grant (13), Moses e Bruno (19), Prijot e Weekers (20) estudarem a hidrodinâmica ocular, aplicando a lei de Poiseuille que rege o escoamento dos líquidos através de tubos de diâmetro semelhante ao dos capilares.

Goldmann (11) foi quem primeiro estudou essa lei, simplificando-a, afim de que pudesse ser aplicada no cálculo do escoamento do humor aquoso. Conseguiu, assim, determinar o débito do humor aquoso, bem como, a resistência ao seu escoamento, por meio de seu método fluorométrico (10 e 12).

Langley e Mac Donald (18), Huggert (17), Wegner (22), Weekers e Delmarcelle (21), partindo do princípio de Goldmann também o conseguiram. Já outros autores, como Grant

Z

(*) Trabalho executado no Serviço do Prof. Hilton Rocha. — Trabalho apresentado no IX Congresso Brasileiro de Oftalmologia em Julho de 1956 na cidade de Cambuquira, Minas Gerais.

(**) Assistente da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Serviço do Prof. Geraldo Queiroga.

Recebido para publicação em 20-2-57.

(13), Moses e Bruno (19), Prijot e o próprio Weekers (20), também determinaram o débito e resistência ao escoamento do humor aquoso, através da Tonografia, método diverso e mais simples do que o fluorométrico de Goldmann. Confrontando-se ambos os resultados, chega-se a conclusão de que são satisfatórios, tendo-se em vista a semelhança dos mesmos.

LEI DE POISSEUILLE: A lei de Poisseuille simplificada por Goldmann é expressa da seguinte maneira:

$$D = \frac{Pec}{R}$$

D = Débito do Humor Aquoso.

Pec = Pressão de Escoamento. (E' o resultado da diferença episclerais (Pv).

R = Resistência ao escoamento do Humor Aquoso.

Desenvolvendo-se esta fórmula, teremos:

$$D \times R = Pec \quad (Pec = Poc - Pv)$$

$$D \times R = Poc - Pv$$

$$(D \times R) + Pv = Poc$$

donde concluímos que a pressão ocular depende de três fatores bem distintos, que são:

- 1.º) DÉBITO DO HUMOR AQUOSO — (D)
- 2.º) RESISTÊNCIA AO ESCOAMENTO DO HUMOR AQUOSO — (R)
- 3.º) PRESSÃO DAS VEIAS EPISCLERAIS — (Pv)

A pressão das veias episclerais (aquosas), sabe-se hoje em dia que é mais ou menos constante, variando de 8 a 10 mm. de P_g. (15). Grant tem afirmado que a pressão dessas veias é a mesma, tanto para olhos normais como patológicos (15). Resta-nos, então, de acordo com a fórmula de Poisseuille-Goldmann, determinar a resistência ao escoamento do humor aquoso (R), para termos o seu débito (D) e por conseguinte os elementos essenciais para o estudo da hidrodinâmica ocular.

T O N O G R A F I A

Existem duas escolas tonográficas: a Americana, tendo a frente Grant e a Européia, liderada por Weekers.

A tonografia nos permite calcular a resistência ao escoamento do humor aquoso (R) e o seu débito (D). Consiste na compressão prolongada do olho pelo tonômetro eletrônico (princípio do tonômetro de Schiotz). Nada mais é do que uma tonometria em que mantemos o tonômetro durante quatro ou cinco minutos em contato com o globo ocular. Ela baseia-se então, no seguinte:

Comprimindo-se o globo ocular, provocamos um aumento de sua pressão, que, em seguida diminui proporcionalmente à quantidade de humor aquoso, que é eliminada. Em resumo, podemos dizer como Weekers (20), “A Tonografia nos permite estabelecer uma relação entre a hipertensão provocada e a quantidade de líquido expulsa do olho”.

TENSIONS TONOMÉTRIQUES EN FONCTION DE DEVIATION DU TONOMETRE. (D'après Friedenwald, cité par Moses et Bruno).

Deviation du ton.	5,5 gr. m/m Hg.	7,5 gr. m/m Hg.	10,0 gr. m/m Hg.
0	51,3	70,0	93,3
1,0	46,1	62,8	83,8
2,0	41,8	57,0	75,9
3,0	38,2	52,1	69,5
4,0	35,2	48,0	64,0
5,0	32,6	44,5	59,4
6,0	30,4	41,5	55,3
7,0	28,5	38,9	51,8
8,0	26,8	36,5	48,7
9,0	25,3	34,5	46,0
10,0	23,9	32,6	43,5
11,0	22,7	31,0	41,3
12,0	21,6	29,5	39,3
13,0	20,6	28,1	37,5
14,0	19,7	26,9	35,9
15,0	18,9	25,8	34,4

Figura 1: Tabela das variações da pressão ocular.
(Pressões tonométricas de Friedenwald).

Esse aumento de pressão, é o que Friedenwald chama de Pressão Tonométrica (Pt) (3 e 5). A pressão tonométrica é sempre mais elevada do que a pressão ocular (Poc).

Partindo desse princípio Grant, Moses e Bruno, Prijet e Weekers, etc., aplicando a lei de Poisseuille-Goldmann, conseguiram, graças ao tonômetro eletrônico e as tabelas de Friedenwald, calcular a quantidade de humor aquoso que é eliminado durante a prova, bem como a resistência existente ao seu escoamento.

São duas as tabelas de Friedenwald (20), numa êle expressa as variações da pressão ocular de acôrdo com o desvio da agulha do tonômetro (pressão tonométrica Pt) (5), figura 1; noutra êle expressa as variações da perda de volume do globo ocular, incluindo o grau de distensão escleral (4), figura 2.

Empregando-se essas tabelas e seguindo-se o método de Weekers (20), obteremos os dados necessários para cal-

VARIATIONS DU VOLUME DU GLOBE EN FONCTION DE LA DEVIATION

(D'après Friedenwald, cité par Grant)

Deviation du ton.	5,5 gr. cmm	7,5 gr. cmm	10,0 gr. cmm
0	0	0	0
1,0	3,1	2,6	2,4
2,0	6,3	5,4	4,8
3,0	9,5	8,2	7,2
4,0	12,7	11,0	9,6
5,0	16,0	13,8	12,1
6,0	19,5	16,7	14,8
7,0	22,8	19,7	17,3
8,0	26,3	22,9	20,1
9,0	29,9	26,1	22,8
10,0	33,7	29,3	25,7
11,0	37,3	32,6	28,7
12,0	41,2	36,0	31,7
13,0	45,3	39,6	34,7
14,0	49,4	43,4	38,2
15,0	53,7	47,3	41,5

Figura 2: Tabela que expressa a perda de volume do olho, estando incluído o grau de distensão escleral. (Segundo Friedenwald).

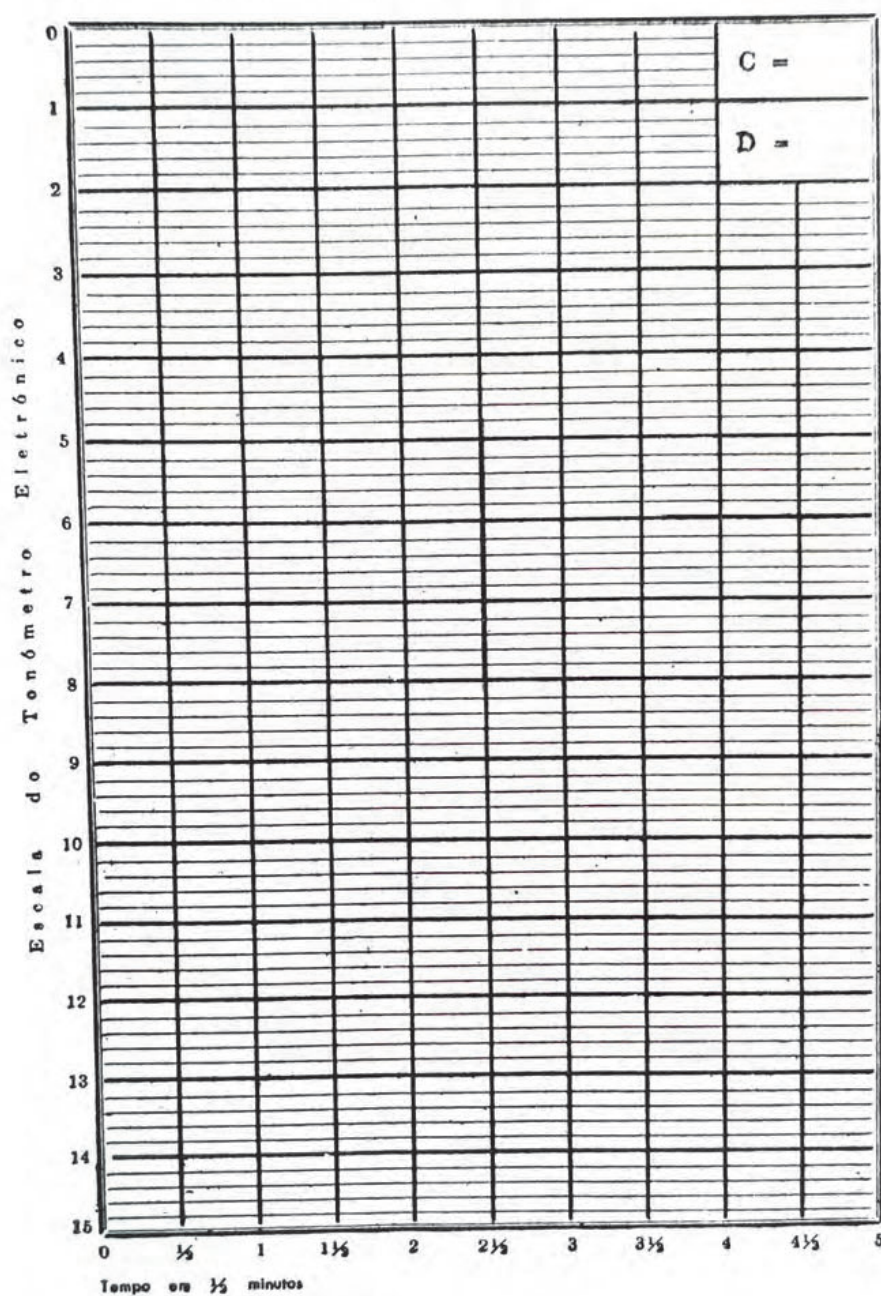
CÁLCULO DA RESISTÊNCIA AO ESCOAMENTO DO HUMOR AQUOSO

É o seguinte método que empregamos para o cálculo da resistência (R):

T O N O G R A F I A

Nome

Peso Data



Diagnóstico :

Figura 3: Gráfico para registrar as variações da agulha do tonômetro durante a prova tonográfica. (Segundo Hilton Rocha).

Aplicação do tonômetro eletrônico durante cinco minutos sobre a córnea do olho a ser examinado. Um auxiliar de acordo com Hilton Rocha (16) faz a leitura da escala do tonômetro de meio em meio minuto, registrando as medidas encontradas no gráfico da figura 3.

Terminada a prova, teremos a curva tonográfica, da qual tiramos os dados necessários para calcularmos a resistência ao escoamento do humor aquoso.

Assim: a medida inicial nos dá:

Poc — Pressão ocular. (carta do tonômetro eletrônico).

Pt₁ — Redução de volume inicial do olho (tabela de Friedenwald).

V₁ — Redução de volume inicial do olho (tabela de Friedenwald).

A medida final nos dá :

Pt₂ — Pressão tonométrica final (tabela de Friedenwald).

V₂ — Redução de volume do olho no final da prova. (tabela de Friedenwald).

Como já vimos, o peso do tonômetro provoca uma redução do volume do globo ocular em função da quantidade de humor aquoso que é eliminado.

Assim, sendo V₁ a redução de volume do olho no início da prova e V₂ no final da prova, temos:

$V_2 - V_1$ = a quantidade de humor aquoso eliminado durante a prova, proporcional à redução de volume do olho.

Dividindo-se esse resultado por 5, que é o tempo de duração da prova teremos finalmente a quantidade de humor aquoso eliminado por minuto:

$$\frac{V_2 - V_1}{5} = H. \text{ Aquoso eliminado p/minuto}$$

Também como já vimos, o peso do tonômetro provoca um aumento da pressão ocular (Poc). Esse aumento da pressão ocular, é a pressão tonométrica (Pt).

Para calcularmos o aumento médio da pressão tonométrica durante a prova, teremos que somar a pressão tonométrica inicial com a final e dividirmos por dois:

$$\frac{Pt^1 + Pt^2}{2} = Pt \text{ média}$$

Já sabemos que a pressão tonométrica P_t é uma hipertensão provocada pelo tonômetro e por isto maior que a pressão ocular P_{oc} . Então, se diminuirmos a P_{oc} da média da pressão tonométria P_t , teremos o real acréscimo, a pressão que foi adicionada ao olho durante a prova tonográfica:

$$\frac{P_t^1 + P_t^2}{2} - P_{oc} = \text{Aumento médio de Pressão}$$

Uma vez encontrada a quantidade de humor aquoso que foi eliminado por minuto e a média da pressão que foi adicionada à pressão ocular, basta dividirmos uma pela outra para termos a quantidade de humor aquoso que sae num minuto sob a ação de um acréscimo de pressão de 1 mm. de Hg. (20) Em outras palavras, o Coeficiente de Escoamento do Humor Aquoso (C), o "Facility of Outflow" dos americanos (13 e 14).

$$\frac{\frac{V^2 - V^1}{5}}{\frac{P_t^1 + P_t^2}{2} - P_{oc}} = C$$

Prijot e Weekers (20) comparando a fórmula de Poiseuille, simplificada por Goldmann:

$$D = \frac{P_{ec}}{R}$$

com a fórmula preconizada por Freidenwald (6):

$$D = C \times P_{ec}$$

concluíram que o coeficiente de escoamento (C) é o inverso da resistência ao escoamento (R).

Temos assim, os dados necessários para calcularmos, de acordo com a fórmula de Poiseuille — Goldmann, o escoamento do humor aquoso, como sejam:

1.º — P_{ec} — que nos é dada pela diferença entre a pressão

ocular P_{oc} e a pressão das veias episclerais, considerada neste trabalho como sendo de 9 mm. de Hg. (16).

- 2.º — **R** — que nos é dado pelo inverso do cálculo para determinarmos o coeficiente de facilidade de escoamento do humor aquoso — **C**.

Podemos com a prova de compressão tonométrica (TONOGRAFIA) determinar o débito do humor aquoso e a resistência a seu escoamento, elementos de grande importância e evidência, hoje em dia, para o estudo do Glaucoma.

Passamos a seguir para o nosso trabalho.

Empregando o tonômetro eletrônico e as tabelas de Friedenwald, encontramos as seguintes medidas:

- 1.º — Pressão ocular — P_{oc} .
- 2.º — Coeficiente de facilidade de escoamento do humor aquoso — **C**.
- 3.º — Resistência ao escoamento do humor aquoso — **R**.
- 4.º — Débito do humor aquoso — **D**.

Usamos em nosso trabalho o seguinte critério:

Compressão do globo ocular com o tonômetro eletrônico durante cinco minutos. Leitura da escala do tonômetro de meio em meio minuto, registrando, um auxiliar, as medidas encontradas, no gráfico da figura 3. Determinamos assim, a curva de escoamento do humor aquoso durante a prova e por conseguinte os dados necessários para o cálculo de **R** e **D**.

De um modo geral, a curva de escoamento de um olho normal, apresenta as características da registrada na figura 4.

Foram selecionados olhos normais, isto é, com acuidade visual normal, meios transparentes normais e fundo de olho normal. Em grande número deles, foi feita a retinoscopia, tendo sido afastados aqueles que apresentavam um vício de refração acima de uma diopia. Separamos os examinados de acordo com a cor da pele, com o sexo e a idade, tomando como idade limite 40 anos.

Encontram-se em nossos arquivos as fichas correspondentes aos 188 olhos examinados.

No quadro da figura 5 se encontram as pressões oculares, cujas médias estão expostas separadamente de acordo com a cor, idade e sexo. A média total foi de 20,8 e as pressões variaram de 11,9 a 29,1. (No tonômetro eletrônico pressões até 29.0 são consideradas normais).

Obs. nº 95

TONOGRAFIA

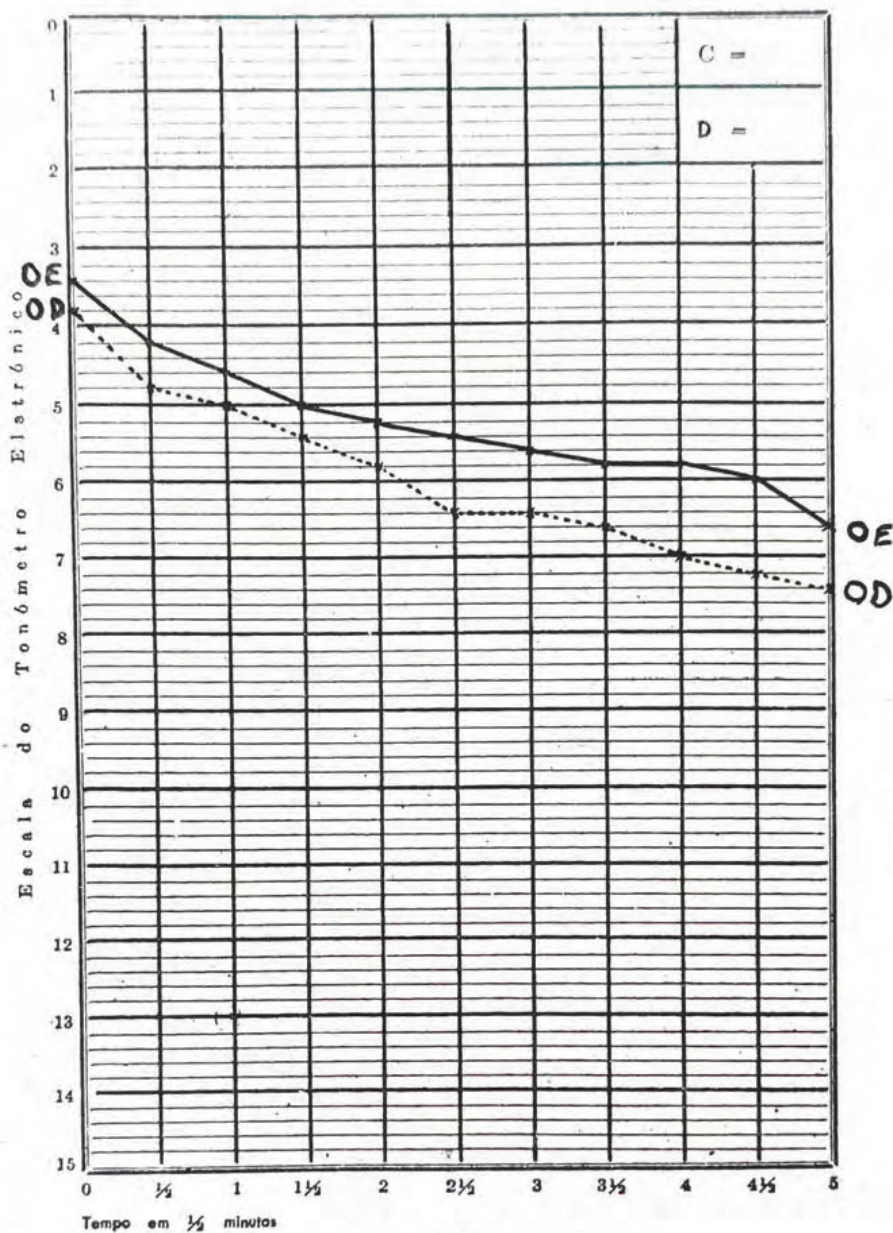
Nome *João Evangelista dos Santos - Puto*Peso *5,5 (kg.)* Data *30-5-56* - *51 anos.*Diagnóstico: *AO = Normal*

Figura 4: Gráfico demonstrando a curva normal do escoamento do humor aquoso durante uma prova tonográfica.

Confrontando os nossos resultados com os obtidos por Prijot e Weekers (20) em 46 olhos normais, (média 16,4 e as pressões variando de 11,7 a 23,8), veremos que os nossos resultados estão bem mais elevados. Isto tem grande importância, porque explicará a diferença das medidas por nós

encontradas, da resistência e do débito do humor aquoso, com as encontradas por Priot e Weekers.

Calculamos a resistência R e a pressão de escoamento Pec, de acordo com o método acima exposto. Feito isto em-

POC	89 HOMENS				99 MULHERES				
	BRANCOS		PRETOS		BRANCAS		PRETAS		
	Abaixo de 40 anos	Acima de 40 anos	Abaixo de 40 anos	Acima de 40 anos	Abaixo de 40 anos	Acima de 40 anos	Abaixo de 40 anos	Acima de 40 anos	
11,90	1								1
13,80		2				1			3
14,20	1							2	3
15,32		1			1				2
15,86		1	2				1		4
16,38		5	3	1					9
16,90	1			1	2	2	2		8
17,54	3	2	1	1	3	2	3		15
18,18							2		2
18,82		1	1	1	1	4	1	1	10
19,14	1								1
19,46	5	2	6	2		3	1		19
20,10	3		3		5	2	1	2	16
20,78	1	1	2	4		1	3	2	14
21,46			1		1	2	1	3	8
22,12	2	2			2	2	3		11
22,76	1	1		1	1	2	4		10
23,40	1	1	1	3		1	2	2	11
24,20	2	1	2	3	2	1	2	3	16
25,00	1				2			1	4
25,74				3	1	1		3	8
26,10	1								1
26,42			1	1	1	1	1		5
27,10					1				1
28,10	1				1			1	3
29,10					2		1		3
TOTAL	25	20	23	21	26	25	28	20	188
M E D I A S	20,45	18,44	18,81	21,95	22,06	20,39	21,03	22,11	
	19,56		20,82		21,24		21,50		
	20,17				21,37				
	20,81								

Figura 5: Gráfico demonstrativo das pressões oculares encontradas nas 188 tonografias. Estão separadas de acordo com o sexo, cor e idade dos pacientes examinados.

pregamos a fórmula de Pisseuille-Goldmann e determinamos o débito D.

Assim, nos oito quadros que mais adiante expomos, se encontram tôdas as cifras correspondentes a resistência ao escoamento R e o débito D dos 188 olhos examinados.

Calculando-se as médias das 188 Ton. e comparando-as

HOMENS BRANCOS DE MENOS DE 40 ANOS

	Poc	R	D
1)	11,90	9,08	0,31
2)	14,20	10,11	0,59
3)	16,90	8,60	0,91
4)	17,54	8,42	1,00
5)	17,54	3,35	2,53
6)	17,54	2,94	2,90
7)	19,14	4,05	2,49
8)	19,46	4,79	2,17
9)	19,46	5,72	1,82
10)	19,46	3,27	3,19
11)	19,46	3,27	3,19
12)	19,46	3,05	3,42
13)	20,10	1,96	5,64
14)	20,10	5,08	2,17
15)	20,10	6,85	1,62
16)	20,78	2,90	4,03
17)	22,12	2,94	4,46
18)	22,12	3,41	3,84
19)	22,76	4,69	2,93
20)	23,40	5,55	2,59
21)	24,20	4,86	3,12
22)	24,20	3,70	4,10
23)	25,00	3,55	4,50
24)	26,10	4,91	3,48
25)	28,10	3,09	6,18
Médias	20,45	4,81	2,38

Quadro demonstrativo das pressões oculares, resistências ao escoamento e débitos do humor aquoso em 25 olhos de homens brancos de menos de 40 anos.

com as encontradas por Prijot e Weekers (20), veremos que elas não são semelhantes. Isto se explica, como já vimos

	Poc	R	D
Nossas 188 Tonografias	20,8	3,9	2,99
Weekers, 46 Tonografias	16,4	4,5	1,63

mais acima, pelo fato de serem bem mais elevadas as médias das pressões oculares por nós encontradas. Assim:

Os dados relacionados com as 188 tonografias por nós executadas e que mais acima foram expostos, podem ser transportados para oito gráficos como vemos nas figuras 6 e 7.

HOMENS BRANCOS DE MAIS DE 40 ANOS

	Poc	R	D
1)	13,80	6,34	0,75
2)	13,80	5,60	0,85
3)	15,32	3,55	1,78
4)	15,86	3,12	2,19
5)	16,38	2,91	2,53
6)	16,38	3,43	2,15
7)	16,38	3,43	2,15
8)	16,38	3,91	1,88
9)	16,38	3,91	1,88
10)	17,54	4,38	1,95
11)	17,54	4,73	1,80
12)	18,82	2,76	3,55
13)	19,46	4,41	2,37
14)	19,46	4,79	2,18
15)	20,78	2,10	5,60
16)	22,12	3,68	3,56
17)	22,12	4,37	3,00
18)	22,76	4,69	2,93
19)	23,40	3,01	4,78
20)	24,20	2,17	7,00
Médias	18,44	3,86	2,44

Quadro demonstrativo das pressões oculares, resistências ao escoamento e débitos do humor aquoso de 20 olhos de homens brancos de mais de 40 anos.

Observando atentamente as figuras 6 e 7, e considerando 2,99 como média do débito do humor aquoso, veremos, que a curva representativa dêsse débito, que começando nas pressões oculares baixas, abaixo ou em torno da normal, termina, nas pressões altas acima da normal, dando uma característica ascencional à referida curva. Em outras palavras, podemos dizer, que o débito do humor aquoso se eleva a medida que as pressões oculares se elevam.

Ainda nas figuras 6 e 7, se considerarmos 3,9 como média da resistência ao escoamento do humor aquoso, veremos, agora, que a curva representativa da resistência, que come-

HOMENS PRETOS DE MENOS DE 40 ANOS

	Poc	R	D
1)	15,86	4,24	1,61
2)	15,86	3,51	1,98
3)	16,38	3,43	2,15
4)	16,38	3,43	2,15
5)	16,38	5,80	1,27
6)	17,54	3,35	2,54
7)	18,82	3,14	3,12
8)	19,46	2,86	3,65
9)	19,46	2,68	3,82
10)	19,46	3,27	3,19
11)	19,46	3,27	3,19
12)	19,46	4,07	2,57
13)	19,46	4,41	2,37
14)	20,10	5,79	1,91
15)	20,10	2,78	3,99
16)	20,10	2,30	4,82
17)	20,78	2,72	4,33
18)	20,78	3,87	3,04
19)	21,46	5,34	2,33
20)	23,40	3,46	4,16
21)	24,20	2,32	6,54
22)	24,20	4,86	3,12
23)	26,42	4,51	3,86
Médias	18,81	3,71	2,64

Quadro demonstrativo das pressões oculares, resistências ao escoamento e débitos do humor aquoso de 23 olhos de homens pretos de menos de 40 anos.

Quando nas pressões oculares baixas, elevada ou em torno da normal, termina nas pressões oculares mais altas, abaixo ou próxima da normal. Apresenta assim, essa curva, uma característica descendente, isto é, diminuindo das pressões oculares baixas para as elevadas.

A princípio nos parece extranho, encontrarmos numa pressão ocular baixa uma resistência ao escoamento do aquoso elevada e numa pressão ocular alta uma resistência baixa. A explicação não nos parece difícil, se pensarmos na existência de um Centro ou Sistema regulador da pressão

HOMENS PRETOS DE MAIS DE 40 ANOS

	Poc	R	D
1)	16,38	2,91	2,53
2)	16,90	4,84	1,63
3)	17,54	2,78	3,07
4)	18,82	3,60	2,72
5)	19,46	11,81	0,88
6)	19,46	3,05	3,42
7)	20,78	3,11	3,78
8)	20,78	3,87	3,04
9)	20,78	4,99	2,36
10)	20,78	5,47	2,15
11)	22,76	2,68	5,13
12)	20,78	3,53	2,15
13)	23,40	4,57	3,15
14)	23,40	6,17	2,33
15)	24,20	7,32	2,07
16)	24,20	5,37	2,83
17)	24,20	3,14	4,83
18)	25,74	1,51	11,08
19)	25,74	3,43	4,88
20)	25,74	3,78	4,42
21)	26,42	3,09	5,63
Médias	21,95	4,33	2,99

Quadro demonstrativo das pressões oculares, resistências ao escoamento e débitos do humor aquoso de 21 olhos de homens pretos de mais de 40 anos.

ocular. Este Centro ou Sistema, agindo sobre a formação do humor aquoso, diminuiria a sua produção quando a resistência ao seu escoamento se elevasse, e vice versa, a aumentaria quando a resistência se tornasse baixa. Como vemos, a pressão ocular dependeria do equilíbrio entre a for-

mação do humor aquoso, seu débito e a resistência ao seu escoamento. Rompendo-se este equilíbrio, quer por aumento da formação de humor aquoso, quer por uma diminuição

MULHERES BRANCAS DE MENOS DE 40 ANOS

	Poc	R	D
1)	15,32	2,10	3,00
2)	16,90	2,01	3,92
3)	16,90	2,01	3,92
4)	17,54	2,14	3,99
5)	17,54	3,11	2,74
6)	17,54	4,73	1,80
7)	18,82	3,88	2,53
8)	20,10	5,08	2,18
9)	20,10	5,20	2,13
10)	20,10	5,20	2,13
11)	20,10	3,42	3,24
12)	20,10	1,77	6,27
13)	21,46	1,34	9,29
14)	22,12	1,76	7,45
15)	22,12	5,86	2,23
16)	22,76	2,19	6,28
17)	24,20	4,03	3,77
18)	24,20	6,01	2,52
19)	25,00	5,19	3,08
20)	25,00	4,26	3,75
21)	25,74	3,15	5,31
22)	26,42	5,40	3,45
23)	27,10	1,50	12,06
24)	28,10	1,48	12,90
25)	29,10	3,23	6,22
26)	29,10	5,84	3,44
Médias	22,06	3,52	3,71

Quadro demonstrativo das pressões oculares, resistências ao escoamento e débitos do humor aquoso de 26 olhos de mulheres brancas de menos de 40 anos.

de seu débito ou por aumento da resistência ao seu escoamento, a pressão ocular se elevaria, podendo provocar uma Hipertensão Ocular.

MULHERES BRANCAS DE MAIS DE 40 ANOS

	Poc	R	D
1)	13,80	4,21	1,13
2)	16,90	4,48	1,76
3)	16,90	3,02	2,61
4)	17,54	3,30	2,58
5)	17,54	4,08	2,09
6)	18,28	7,12	1,37
7)	18,82	3,88	2,53
8)	18,82	3,60	2,72
9)	18,82	1,65	5,95
10)	19,46	2,14	4,88
11)	19,46	2,68	3,90
12)	19,46	3,27	3,19
13)	20,10	3,68	3,01
14)	20,10	4,66	2,38
15)	20,78	3,87	3,04
16)	21,46	3,78	3,29
17)	21,46	5,93	2,10
18)	22,12	5,78	2,26
19)	22,12	2,74	4,78
20)	22,76	3,89	3,51
21)	22,76	7,95	1,73
22)	23,40	2,27	6,34
23)	24,20	4,41	3,44
24)	25,74	3,43	4,88
25)	26,42	1,19	14,63
Medias	20,39	3,88	2,93

Quadro demonstrativo das pressões oculares, resistências ao escoamento e débitos do humor aquoso de 25 olhos de mulheres brancas de mais de 40 anos.

CONCLUSÕES E HIPÓTESES

- 1.º As médias das 188 tonografias executadas, foram:
Poc = 20,81 R = 3,93 D = 2,99
- 2.º Quando a resistência ao escoamento do humor aquoso está aumentada, o débito está diminuído e a pressão

ocular normal ou baixa, mas dentro da normalidade.

- 3.º Quando a resistência ao escoamento do humor aquoso se encontra diminuída, o débito do aquoso está aumen-

MULHERES PRETAS DE MENOS DE 40 ANOS

	Poc	R	D
1)	15,86	3,19	2,15
2)	16,90	2,44	3,23
3)	16,90	7,70	1,02
4)	17,54	5,22	1,63
5)	17,54	4,38	1,94
6)	17,54	2,38	3,58
7)	18,18	2,84	3,23
8)	18,18	3,44	2,66
9)	18,82	3,88	2,53
10)	19,46	1,93	5,41
11)	20,10	1,53	7,25
12)	20,78	2,90	4,06
13)	20,78	3,58	3,29
14)	20,78	4,19	2,81
15)	21,46	3,78	3,29
16)	22,12	3,68	3,56
17)	22,12	3,41	3,84
18)	22,12	3,99	3,28
19)	22,76	4,12	3,33
20)	22,76	4,69	2,93
21)	22,76	3,33	4,13
22)	22,76	2,87	4,79
23)	23,40	4,20	3,42
24)	23,40	5,00	2,88
25)	24,20	3,40	4,47
26)	24,20	2,17	7,00
27)	26,42	1,67	10,43
28)	29,10	1,70	11,81
Médias	21,03	3,49	3,44

Quadro demonstrativo das pressões oculares, resistências ao escoamento e débitos do humor aquoso de 28 olhos de mulheres pretas de menos de 40 anos.

tado e a pressão ocular normal ou elevada, mas dentro dos limites da normalidade.

- 4.º A formação do humor aquoso manteria a pressão ocular nos limites normais, compensando as variações entre

MULHERES PRETAS DE MAIS DE 40 ANOS

	Poc	R	D
1)	14,20	8,00	0,65
2)	14,20	5,50	0,94
3)	18,82	3,88	2,57
4)	20,10	3,16	3,51
5)	20,10	5,20	2,13
6)	20,78	5,47	2,15
7)	20,78	2,72	4,33
8)	21,46	2,46	5,06
9)	21,46	3,01	4,13
10)	21,46	7,32	1,70
11)	23,40	2,76	5,21
12)	23,40	2,60	5,53
13)	24,20	2,68	5,67
14)	24,20	3,40	4,47
15)	24,20	3,70	4,10
16)	25,00	2,07	7,72
17)	25,74	1,99	8,41
18)	25,74	4,12	4,06
19)	25,74	5,02	3,33
20)	28,10	1,86	10,26
Médias	22,11	3,85	3,40

Quadro demonstrativo das pressões oculares, resistências ao escoamento e débito do humor aquoso de 20 olhos de mulheres pretas de mais de 40 anos.

o débito e a resistência ao escoamento do humor aquoso.

5. A pressão ocular dependeria, então, do equilíbrio entre a formação do humor aquoso, seu débito e a resistência ao seu escoamento.
- 6.º Este equilíbrio deve ser regido por um Centro ou Sistema, que agindo sobre as fontes produtoras do humor

aquoso e sobre os elementos que atuam no seu escoamento, manteria normal a pressão ocular.

- 7.º Rompendo-se êste equilíbrio, quer por aumento da formação do aquoso, por diminuição do débito ou aumento da resistência, a pressão ocular se elevaria acima do normal causando o GLAUCOMA.

RESUMO

O autor após resumido histórico da Tonografia, estuda o método tonográfico de Prijot e Weekers o qual é em seguida utilizado para o cálculo do Débito e da Resistência ao escoamento do humor aquoso de 188 olhos normais. Separa tôdas as observações de acôrdo com a cor da pele, idade e sexo dos pacientes examinados. Compara os resultados obtidos, com os de Prijot e Weekers, transforma-os em gráficos. Conclue pela presença de um Centro ou Sistema regulador da produção do humor aquoso e do equilíbrio entre o seu débito e a resistência ao seu escoamento, que mantém a pressão ocular dentro dos limites da normalidade.

SUMMARY

The author after a little history about Tonography studies the Tonographic's method of Prijot and Weekers which is used to calculate the Debit and Resistance of the outflow of the aqueous humour about 188 normal eyes. He separates all these observations in accordance with the colour, age, and sex of the patient under examination. He compares his results with those of Prijot and Weekers. He makes graphics with them and concludes the existence of a Center or Regulator System of the production of the aqueous humour and of the balance between its outflow so that the ocular pression be maintained under the limits of normality.

BIBLIOGRAFIA

- 1.º — Ascher (K. W.) Amer. J. Ophth. 25—31.38 — 1942.
- 2.º — Ashton (N.) Brit. J. Oph th. 35—291 — 1951.
- 3.º — Friedenwald (J. S.) Arch. Oph th. 46-124 — 1951.
- 4.º — Friedenwald (J. S.) Citado por Moses e Bruno — Amer. J Oph th 33—389—1950.
- 5.º — Friedenwald (J. S.) Citado por Brant — Arch. Oph th. 44—204—1950.
- 6.º — Friedenwald (J. S.) Citado por Prijot e Weekers — Ophthalmologica 123—1—1952.
- 7.º — Goldmann (H.) Ophthalmologica — 111—146—1946.
- 8.º — Goldmann (H.) Citado por Amsler — L'Humeur Aqueuse et ses fonctions — 1955.

- 9.º — Goldmann (H.) Ophthalmologica 119—65 — 1950.
- 10.º — Goldmann (H.) Citado por Amsler — L'Humeur Aqueuse et ses fonctions — 1950.
- 11.º — Goldmann (H.) Ophthalmologica 118—496 — 1949.
- 12.º — Goldmann (H.) Revista Bras. Oftal. XV—Março—1956 — n.º 1.
13. — Grant (W. M.) Arch. Ophth. 44—204 — 1950.
- 14.º — Grant (W. M.) Arch. Oph th. 46—113 — 1951.
- 15.º — Grant (W. M.) Symposion Glaucoma — The Council for International Organizations of Medical Sciences. 126—1955.
- 16.º — Rocha (H.) Friedenwald e Tonografia — Trabalho apresentado na 332.a sessão do Dept. de Oftal. da Associação Médica de M. Gerais 28-2-1956.
- 17.º — Huggert (A.) Acta. Ophth. 27—119 — 1949.
- 18.º — Langev (D.) e Mac Donald (R. K.) Brit. J. Oph th. 36—432 — 1952.
- 19.º — Moses (R. A.) e Bruno (M. Amer. J. Oph th. 33—389—1950.
- 20.º — Prijot. (E.) e Weekers (R.) Ophthalmologica 123—1—1952.
- 21.º — Weekers (R.) e Delmarcelle (Y.) Citado por Amsler — L'Humeur Aqueuse et ses fonctions 1955.
- 22.º — Wegner (W.) Cit. por Amsler—L'Humeur Aqueuse et ses Fonctions 1955.

RETICULO ENDOTELIAL DA MEMBRANA UVEAL (*)

Contribuição ao estudo experimental

ALMIRO AZEREDO

O presente trabalho apenas encerra aspectos do sistema retículo endotelial da membrana uveal, pois que, à medida que estudávamos o assunto, novos rumos de investigação se nos afiguravam. Faz parte de um programa de experimentações, em grande parte já realizado e que será apresentado, parceladamente nos próximos números desta revista e que visam o estudo do mecanismo das uveítes onde fenômenos de sensibilização parecem exercer papel fundamental.

Iniciamos a tarefa empregando corantes vitais, já que a literatura oftalmológica sobre o assunto, quase toda anterior a 1930 e de origem europeia, encontrava-se discordante. Além dessa revisão experimental, acrescentamos a ela o emprego, concomitante, de agentes recentemente introduzidos no campo médico, como a cortisona e a hialuronidase, a ver como influenciavam os fenômenos macrofágicos.

A introdução de antígenos nos estudos de imunidade, demonstrou a localização dos mesmos em células RE, ocorrência que sugeria participação dessas células nos fenômenos de imunidade. Vem daí nosso interesse em aplicá-los a nossos estudos.

Publicações posteriores descreverão esse sistema sob os efeitos de diversos agressores e nos fenômenos de sensibilização.

(*) Este trabalho foi apresentado à Faculdade Nacional de Medicina da U. B. para concorrer à Livre Docência de Oftalmologia, em junho de 1956.

Recebido para publicação em 8-3-57.

A bibliografia aqui incluída apenas abrange os artigos que nos foi possível consultar e que compreendiam os temas básicos que desejávamos desenvolver. A literatura sobre retículo endotelial, além de imensa, repete muito os mesmos aspectos.

Queremos destacar os Drs. Otilio Guerenelli e Maria Lucia Lemos, que trabalharam na preparação das azoproteínas e que são nossos colaboradores em outras publicações com antígenos marcados.

RETÍCULO ENDOTELIAL

Aspecto Geral

A propriedade que possuem certas células de engolfar e incluir, em seus protoplasmas, matéria em partículas microscópicas, principalmente em estado coloidal, bem como células, vivas ou mortas, constitui o fenômeno biológico a que se denomina de FAGOCITOSE.

O processo é utilizado na alimentação de organismos unicelulares, como as amebas, que, ao englobarem fragmentos, procuram digerí-los a fim de assimilá-los ao protoplasma. Nos metazoários, entretanto, a função alimentar cabe a agrupamentos celulares especializados, órgãos tanto mais complicados quanto mais subamos a escala biológica.

Nesses seres, contudo, existem numerosas células espalhadas pelos tecidos de origem mesenquimal que apresentam essa capacidade fagocitária, aqui, porém, destinada à defesa dos mesmos contra agentes agressores os mais variados.

Metchnikoff contribuiu, decisivamente, para melhor conhecimento do fenômeno. Observou-o, por exemplo, em crustáceo do gênero *Daphnia* que, por sua transparência permitia verificar o ataque que lhe moviam esporos de cogumelo do gênero *Menospora*. Imediatamente à ingestão dos mesmos, provinham das paredes do tubo digestivo desses animais, células que se moviam até entrarem em contato com os esporos aos quais tentavam fagocitar. Quando isso não era alcançado, o cogumelo proliferava e determinava a morte do crustáceo.

Pensou, então, êsse investigador, na possibilidade de uma função defensiva para os neutrófilos a que denominou de micrófagos, em contra-posição às células fagocitárias de maior tamanho encontradas no tecido conjuntivo, por êle denominadas macrófagos.

Em 1904, Ribbert verificou que injeções endovenosas de carmin na veia marginal do coelho determinavam a deposição de grânulos do corante em algumas células desses animais. Assim, foram identificadas no baço, no fígado, na medula óssea e no epitélio do túbulo renal. Concluiu, ainda, da capacidade das mesmas células em englobar gotículas de gordura e partículas microscópicas de ferro.

Tratava-se do fenômeno da coloração vital, cuja denominação muitos consideram imprópria por não implicar em coloração difusa do protoplasma ou núcleo celular e sim uma inclusão de partículas coloridas.

Por sugestão de seu amigo Ehrlich, Goldmann empregou o azul de pirrol em investigações celulares. A êle devemos o primeiro estudo sistematizado da coloração vital, quando fez referência a células do tecido conjuntivo corando-se vitalmente.

Valendo-se de corantes sintetizados nos laboratórios de Ehrlich, Bouffard introduziu-os nessas experiências. Elaborou, então, uma classificação química que resumimos:

1. Corantes benzidínicos (azul e vermelho de tripan)
2. Corantes trifenil-metanos (azul de pirrol e azul de isamina)

A' medida que prosseguiam os estudos sobre o fenômeno verificou-se que certas condições eram indispensáveis à coloração vital. Assim, os corantes deveriam ser ácidos, eletro-negativos e capazes de formar partículas coloidais.

Os corantes básicos, por exemplo, apenas coravam organelas celulares pre-existentis tais como mitocôndrias, corpúsculos de Nissl, etc.

Os fenômenos de fagocitose e coloração vital demonstrados por certas células dos tecidos e por alguns endotélis especiais levaram Aschoff, em 1913, a conceber o Sistema Retículo Endotelial.

Constituiria mecanismo de defesa contra agressões mi-

erobianas além de dispor dos detritos resultantes da decomposição celular que com o mesmo se pusessem em contato.

Aschoff distinguia um retículo endotelial no sentido estrito doutro de concepção mais ampla. No primeiro, incluía as células fagocitárias do fígado, do baço, da hipófise, das supra-renais, dos gânglios linfáticos e da medula óssea considerando no outro, além desses elementos, as células fagocitárias do tecido conjuntivo.

Em 1914, Kyiono criou o termo histócito para designar células fagocitárias do tecido conjuntivo, nome de muito pouco valor descritivo, mas que persiste.

A nomenclatura das células do sistema retículo endotelial varia muito: células de Kupffer (fígado), reticulócitos, clasmatócitos, histiócitos, macrófagos.

A fim de simplificarmos as descrições, adotaremos os nomes macrófago ou célula retículo endotelial para indicar qualquer célula do sistema considerado.

Os macrófagos do tecido conjuntivo normalmente não apresentam movimentos ameboides e por isso são denominados de macrófagos fixos. Basta, entretanto, que se irrite o tecido em que se encontrem para que assumam movimentação e passem a macrófagos móveis. Os monócitos são a representação macrofágica do sangue e, embora seus movimentos na circulação sejam passivos invadem os tecidos, quando necessário, de modo ativo. Os monócitos são, pois macrófagos móveis.

Muito embora não haja unanimidade na aceitação do monócito como precursor do macrófago fixo, as observações de Florey e de Lewis são sugestivas. Aquele autor marcou o monócito com partícula de carvão e verificou sua transformação em macrófago do tecido conjuntivo. Realizou suas observações em câmara óptica na orelha do coelho. Lewis vaiu-se de culturas de tecido e pôde, também, constatar o mesmo fenômeno.

Tôdas as células do sistema retículo endotelial são de origem mesenquimal. Como sabemos, o mesênquima deriva do mesoderma, uma das 3 camadas primitivas do embrião. Suas células são fusiformes ou estelares, de citoplasma granular e núcleos grandes e ovais, com cromatina de grânulos muito tênues. Durante algum tempo se pensou que formas-

sem um sincício, mas os estudos do tecido em cultura realizados por Lewis demonstraram que as células apenas se tocavam entre si. Separando-as, existe substância fundamental mais ou menos fluida e que é muito rica em mucopolissacarídeos. O tecido mesenquimal apresenta grande potencialidade em suas células, capazes de se transformarem em todos os tipos de células conjuntivas. Muitos autores acreditam na existência de células mesenquimais "adormecidas" nos tecidos conjuntivos e que explicariam as metaplasias aí surgidas em estados patológicos.

Depois dos trabalhos de Aschoff surgiram numerosas publicações sobre o sistema que idealizara, mas pouca ênfase era dada ao componente fibroso do mesmo. Em 1924, Volterra voltou sua atenção para esse aspecto, impressionado pela riqueza de fibras reticulares dos órgãos hemopoiéticos, onde eram numerosas as células reticulo endoteliais.

Valeu-se da técnica de Del Rio Hortega, uma impregnação pela prata. Descreveu fibras reticulares envolvendo capilares, células adiposas e elementos glandulares. Concluiu que havia potencialidade macrofágica em qualquer setor do organismo onde se encontrassem tais fibras, mesmo quando não se identificavam células.

Agrupou as células do sistema em:

1. Reticulócitos hemopoiéticos
2. Reticulócitos adventícios (tecido reticular lamelar, envolvendo os capilares).
3. Endotélis dos sinusoides
4. Histiócitos

Verificamos que esse autor admitia função hemopoiética para o sistema reticulo endotelial, conceito que vários autores adotam, ainda hoje, e que já antes de Volterra, era aceito por outros.

O nome dado ao sistema tem recebido críticas de diversos autores que julgam-no capaz de criar confusões. Aham, por exemplo, que o nome endotelial faz parecer que se tratam de células endoteliais. Sabemos que o endotélio dos vasos não goza da propriedade de fagocitar. As células achatadas existentes nos sinusoides, em geral, assemelham-se, é bem verdade, a estes elementos do ponto de vista morfológico, mas a capacidade fagocitária os distingue do endotélio comum.

Volterra sugeriu o nome sistema retículo histiocitário, que não vingou, pois que não sanava as impropriedades do nome tradicional.

Apesar das objeções, o nome retículo endotelial está consagrado pelo uso e será adotado neste trabalho, no qual o indicaremos pelas iniciais RE, a exemplo do que fazem autores ingleses e americanos.

Os macrófagos do tecido conjuntivo, em geral fixos, assumem motilidade quando necessário.

São fusiformes ou estelares e se acolam às fibras colágenas tornando-se muita vez difícil sua distinção dos fibroblastos, que são as células típicas do tecido conjuntivo.

Seu protoplasma é granuloso e o núcleo pequeno, menor que o do fibroblasto, corando-se intensamente pela hematoxilina e de grânulos de cromatina bem grossos. A particularidade destas células está na propriedade de englobarem partículas microscópicas, principalmente corantes ácidos, em estado coloidal.

Como já vimos, o monócito é considerado precursor dessa célula, por alguns autores, conforme parecem demonstrar as observações de Lewis e Florey. Os monócitos e macrófagos do tecido conjuntivo seriam, no dizer de Fawcett, apenas fases do desenvolvimento do mesmo tipo de célula.

Quando se instalam processos inflamatórios, por exemplo, em zonas em que existem macrófagos fixos, estes se transformam em células móveis. O aumento de macrófagos verificado nessas ocasiões pode decorrer de mitoses de macrófagos pre-existentes ou da migração de monócitos que deixam a corrente sanguínea.

A possibilidade do linfócito originar macrófagos ou do endotélio e fibroblasto gerarem tais células não foi provada, embora certos autores a isso se tenham referido.

No protoplasma dos macrófagos, foram identificadas as enzimas fosfatase ácida e uma estearase que talvez tenham papel na digestão intracelular.

Em geral, o número de macrófagos no tecido conjuntivo é igual ao dos fibroblastos; são mais numerosos em zonas de grande vascularização, essa a opinião dos autores.

Os monócitos são os representantes do sistema no sangue e têm de 10 a 20 microns de diâmetro, com núcleo central ou ligeiramente excêntrico e de cromatina em grânulos finíssimos e levemente coráveis pelo azul Romanovsky, por exemplo. O citoplasma é abundante e nêle podemos verificar, às vezes, partículas microscópicas de natureza variada que foram fagocitadas.

Nos órgãos linfáticos e na medula óssea encontramos células de protoplasma com delgados prolongamentos que se confundem com as fibras denominadas reticulares; no núcleo, a cromatina se dispõe em grânulos muito finos. Essas células podem originar todos os tipos de células sanguíneas, e, algumas delas, assumem capacidade fagocitária. Maximow chamou-as multipotentes, isto é aquelas que se podiam transformar em células sanguíneas ou em fagocitárias, reticulócitos primitivos. Entretanto, outros autores julgam que tal distinção não se justifica.

No baço, no fígado, em torno dos cordões celulares desses órgãos existem espaços forrados de células de aspecto endotelial que apresentam a capacidade fagocitária. São os macrófagos sinusais.

A micróglia participa do sistema retículo endotelial e difere, morfológica e embriologicamente, das outras células gliais. Sua origem é mesodérmica e provém de células da pia mater e tecido conjuntivo que envolve os vasos. Daí penetram no tecido nervoso, para onde emigram no fim da vida uterina.

A atividade fagocitária dessas células, apenas é demonstrada quando são irritadas o que ocorre em processos patológicos.

Quadro geral do RE

1. Macrófagos fixos

Existentes no tecido conjuntivo, também denominados de histiócitos ou clasmatócitos.

2. Macrófagos do sangue

Os monócitos que se podem transformar, segundo vários autores em macrófagos fixos (histiócitos).

3. Macrófagos do sistema nervoso

Conhecidos pelo nome de micróglia.

4. Macrófagos dos sinusoides

Aqueles que forram a parede desses vasos no baço, fígado, supra-renal, hipófise, medula óssea e gânglios linfáticos.

Funções do sistema RE

O sistema RE desempenha duas funções fundamentais, tôdas na dependência da fagocitose.

1. Função defensiva

Ingerindo micro-organismos patógenos e digerindo-os, protegem o indivíduo de várias infecções. Além disso, captam substâncias antigênicas, participando do mecanismo de produção de anti-corpos, como veremos dentro em pouco.

2. Função armazenadora

Nas zonas hemorrágicas ou nos órgãos hemopoiéticos, células RE captam a hemoglobina decorrente da decomposição das hemátias, armazenando o ferro que será utilizado na composição de novos eritrócitos.

Já dissemos que muitos autores atribuem ao sistema RE função hemopoiética, ponto que nos absteremos de comentar, já que foge à natureza do trabalho que nos propuzemos.

Dissemos, acima, que a fagocitose, domina qualquer das funções do sistema RE e, por isso, vamos considerar particularidades do fenômeno que nos ajudarão a entender melhor seu mecanismo.

A fagocitose tanto pode ser realizada por micrófagos como por macrófagos. No sangue existem micrófagos (neutrófilos) e macrófagos (monócitos) que podem ser atraídos a zonas de irritação onde se liberam substâncias que atraem os referidos elementos. Esta atração química tem o nome de quimiotaxia.

Os micrófagos não conseguem digerir todos os micróbios; alguns, como o bacilo da tuberculose, não se deixam assimilar, para tal, tornam-se necessários os macrófagos. Estes, contudo, são impotentes, na grande maioria das vezes, para digerir o bacilo da lepra ou leishmanias que, permanecendo no protoplasma dessas células, são transportados a longas distâncias concorrendo, assim, para disseminá-los.

Em 1895 e 1898, Leclef e Denys observaram que a fagocitose exercida pelos micrófagos era mais intensa em soros imunizados ao agente agressor. Atribuíram o fato à existência, no sôro, de substância que agiria sobre a célula fagoci-

tária, preparando-a para a fagocitose à qual Metchnikoff denominou de estimulina.

Wright demonstrou, entretanto, experimentalmente, que a ação dessa substância se exercia sobre a bactéria e não sobre a célula fagocitária. Deu-lhe o nome de opsonina e a constatação de sua termolabilidade levou muita gente a supor que se tratava do complemento.

A fagocitose tem sido mais intensamente estudada nos micrófagos que, vivendo em meio líquido, facilitam certas experiências. Os macrófagos foram observados em culturas de tecidos, na câmara óptica aplicada na orelha de coelhos, na localização de antígenos em células observadas em cortes histológicos.

A comprovação histológica de grânulos de corantes vitais intra-celulares constitui evidência de que houve fagocitose, mas o fenômeno ativo somente pode ser observado "in vivo", isto é, em culturas, ou câmaras ópticas aplicadas em órgãos transparentes.

Wissokowitsch, em 1886, havia anotado o fato de as injeções endovenosas de germens patogênicos se seguirem da fixação dos micro-organismos em células do baço. Experiências semelhantes realizadas por outros investigadores confirmaram o fato com técnica mais apurada.

Fenn observou o comportamento de fagocitos ante partículas de quartzo e de carvão concluindo que a ingestão das mesmas, na unidade de tempo, era constante, qualquer que fosse o número de partículas da "solução". Por fagocito entendendo-se qualquer tipo de célula fagocitária. Em condições ideais, julgou que tudo dependia das oportunidades de contato entre as partículas e o fagocito. Quando, por exemplo, o meio era líquido, as partículas mais densas caíam mais facilmente no campo de ação dos fagocitos, que as ingeriam. Se as partículas se agrupassem entre si, havia maiores possibilidades de fagocitose o que não ocorria quando estes elementos estavam dispersos.

Esse mesmo autor foi quem primeiro se referiu à tensão superficial influenciando no fenômeno da fagocitose. Observando partículas de carvão e de quartzo de tamanho microscópico, em líquido, verificou que o número de partículas de carvão ingeridas pelos fagocitos eram quatro vezes mais numerosas apesar dos contatos entre células e partículas serem iguais para ambos.

O fenômeno foi explicado como sendo devido à tensão superficial — determinavam-no, cargas elétricas.

A superfície de átomos e moléculas estará envolvida por cargas elétricas quando tôdas as respectivas cargas não forem necessárias para manter a união dos mesmos entre si. Outras substâncias em derredor poderão neutralizá-las com cargas livres opostas o que é muito frequente com substâncias em estado coloidal.

Foi Thomas Graham quem, em 1861, fêz a distinção entre substâncias coloides e cristaloides. Verificou que determinadas proteínas e alguns polissacarídeos não atravessavam certas membranas como, por exemplo, a bexiga de porco. Por evaporação do veículo em que se dispersavam produziam uma substância gelatinosa, como se fôsse cola, daí o nome coloide dado a essas substâncias. Ao contrário, os cristaloides conseguiam passar através dessas membranas e eram propensos à formação de cristais, quando se evaporava lentamente o líquido em que se encontravam dissolvidos, daí o nome que lhes foi dado de cristaloides.

Foi verificado, posteriormente, que essas qualidades coloidais se deviam ao exagerado tamanho das moléculas dessas substâncias ou à agregação de várias moléculas em partículas maiores (micelas). Introduziu-se, então, o conceito de estado coloidal, ao envez de substância coloidal, pois que até metais, como o ouro, podiam apresentar-se em estado coloidal quando se agregavam várias moléculas numa partícula, ao mesmo tempo que proteínas podiam ser cristalizadas (enzimas, por exemplo).

Num sistema coloidal temos, sempre, uma substância em partículas e outra, na qual essas partículas estão dispersas, aspectos a que denominamos de fases. Nas interfaces dessas fases existem sempre, cargas elétricas livres que possibilitam fenômenos atrativos de grande significação para a fagocitose, como veremos. Ostvald distinguiu 8 tipos de sistema coloidal, conforme o estado físico das fases. Interessam-nos, apenas, os sistemas de partículas sólidas dispersas em meio líquido (suspensões) e o formado por partículas líquidas em meio líquido (emulsões).

As partículas coloidais podem ser simples moléculas ou agregados moleculares. No primeiro caso tratam-se de macro-moléculas, representadas pelas proteínas. Convencionou-se limitar as partículas coloidais entre os diâmetros de 0,5

micron a 1 milimicron (milésima parte do micron) o que as torna apenas visíveis ao ultra-microscópio.

As substâncias que se apresentam no estado coloidal se caracterizam pela maior superfície, o que possibilitará maior número de cargas livres.

Imaginemos, para exemplificar, o que sucederia a uma molécula gramo de Cl Na cujo peso molecular é 56 g: permitiria formar um cubo de 3 cm de aresta com área total de 54 cm². Se dividissemos esse cubo em cubos de arestas iguais a 10 milimicrons, ou seja, tamanho compatível com o estado coloidal, teríamos 27×10^{18} cubículos representando área total de 16.000 m² e contendo, cada um 20.000 moléculas de Cl Na. Como vemos, essa divisão do cubo inicial nos poderia proporcionar maior superfície e, possivelmente, grande quantidade de energia elétrica livre.

A coloração vital depende dessa energia livre que permite a adsorção do corante a moléculas proteicas do plasma. A negatividade da carga elétrica, já o sabemos constitui fator importante.

Berry e colaboradores realizaram experiências que demonstraram claramente, a influência de detergentes na fagocitose de micrófagos. Empregaram 52 produtos desse tipo e julgaram o Triton N-100 mais eficiente que os demais.

Misturaram concentrações diferentes dos detergentes a sangue diluído em soro fisiológico que incubavam durante uma hora, sob temperatura de 37 graus centígrados. A seguir, adicionavam suspensões de estafilococos aureus e observaram o número de bactérias ingeridas. O inverso, também, foi executado, isto é, o detergente era misturado e incubado com as suspensões bacterianas que, em seguida, eram juntados ao sangue.

A injeção do detergente, intra-peritonalmente, provocou a intensificação da fagocitose nos neutrófilos, em injeções realizadas cada 3 dias.

De seus trabalhos com detergentes, Berry concluiu que a fagocitose aumenta quando a tensão superficial do leucócito abaixa e diminui quando a tensão superficial da bactéria cresce.

Vários íons influenciam a fagocitose, fenômeno primeiro observado por Hamburger, citado por Mudd. Assim, o iodo

e o fluor, por exemplo, diminuem-na enquanto que o cálcio, em concentrações da ordem de 0,02 %, aumenta-a.

Gordon e Klatsh verificaram, em 1949, que os macrófagos do baço fagocitavam mais intensamente o torotrast injetado quando se empregava extratos de suprarenal e diminuam dessa capacidade quando eram adrenalectomizados.

As diferenças de intensidade fagocitária relatadas acima se deveriam, segundo êsses autores, a alterações da tensão superficial, portanto, de importância capital no fenômeno.

Já em 1927, Ponders enunciara uma fórmula em que equacionava os fatores influentes na fagocitose do ponto de vista da tensão superficial.

Da fórmula depreendemos que a fagocitose aumenta pelo decréscimo de energia superficial da célula fagocitária e aumenta com a elevação de energia superficial da partícula.

Decorrente da tensão superficial temos o fenômeno da adsorção que consiste na tendência para adesão entre moléculas ou partículas coloidais a outras moléculas de grande superfície (proteínas, na grande maioria dos casos). Na coloração vital o corante se apresenta no estado coloidal, e, sua introdução na corrente circulatória, propicia a adesão do mesmo às moléculas proteicas do plasma. Devido a essa adsorção, podemos explicar o porque da não captação da maior parte do corante. Os macrófagos conseguem, apenas, pequena parcela do corante introduzido.

A adsorção, então, consiste numa tentativa de equilíbrio elétrico entre as partículas coloidais do corante e as moléculas das proteínas sanguíneas.

Quanto maior for a tensão superficial da fase dispersora, mais fácil a adsorção, que é fenômeno reversível. Ao inverso do que ocorre às reações químicas em geral, a adsorção prefere as baixas temperaturas.

Diversas experiências parecem demonstrar que células do sistema RE formam anti-corpos.

Os antígenos são, na sua quase totalidade, proteínas de grande peso e tamanho moleculares, de que resulta acentuada área para a superfície das mesmas. Está demonstrado que o grau de antigenicidade depende da grandeza dessa superfície, portanto, o estado coloidal favorece o mecanismo de produção da imunidade. Pequenas moléculas que, sozinhas, não possuem poder antigênico, adquirem-no ao se adsorverem a partículas de carvão, kaolin, etc.

Como veremos a seguir, antígenos puderam ser marcados e acompanhados até sua penetração celular o que demonstrou caber ao RE, senão todo mecanismo, ao menos uma fase na produção de anti-corpos.

Para evidenciar a possibilidade de formação de anti-corpos no RE necessitaríamos, a rigor, destruir todas as suas células, o que é inviável. Os experimentadores procuram aproximar-se dessa destruição através do emprego de altas doses de corantes vitais ou matéria em partículas microscópicas, com o que bloqueiam as células do sistema. O que ocorre, entretanto, é uma temporária diminuição de suas atividades seguida, pouco depois, de completa recuperação celular.

Verificações do consumo de oxigênio do fígado e baço, por intermédio do aparelho de Warburg, quando bloqueadas suas células por corantes vitais, demonstram o restabelecimento do consumo após curta fase de decréscimo do mesmo.

Tentativas foram feitas para a demonstração, em culturas de tecidos, da capacidade de produção de anti-corpos, pelos macrófagos. Carrel admitiu francamente êsse fato, mas Rous não pode confirmá-lo.

A produção de anti-corpos nos gânglios foi demonstrada por McMaster e Hudack em 1935, injetando antígeno nas orelhas de coelhos e verificando os anti-corpos que apareciam naqueles gânglios.

Interessante comunicação foi a de Oakley relativa à produção de anti-corpos no local de aplicação de antígeno. Verificou-o em músculos e pele e, nêsse sentido, estamos realizando investigações.

Os linfócitos são, para alguns autores, capazes de produzir anti-corpos (Ehrich e Harris) enquanto outros, como Fugaeus, julgam os plasmócitos possuidores de tal predicado.

Em 1906, Pick e Obermeyer verificaram a possibilidade de incluir o iodo na molécula de muitas proteínas que adquiriam qualidades antigênicas diferentes da proteína primitiva.

Dessa descoberta derivam os trabalhos de Landsteiner que, em 1923, estudava e aperfeiçoava o processo, sintetizando as azoproteínas.

Diferentes radicais foram unidos a diferentes moléculas proteicas e, finalmente, a junção de corantes às mesmas pro-

porcionou investigações sobre a fixação de antígenos nas células do RE.

A união desses grupos prostéticos se realizaram em aminoácidos cíclicos da molécula proteica, mais tarde verificado ser, quase sempre, a tirosina. A quantidade desta pode, até, ser calculada pela quantidade de iodo necessária à reação (Boyd e Hocker, 1934).

Para que se realize a união do corante à proteína, torna-se indispensável a diazotização daquele. Na fig. 1, explicamos a reação, tomando, como exemplo, a anilina.

Numerosas foram as combinações de corantes a proteínas obtidas após os trabalhos de Landsteiner, mas, com o advento dos isótopos, foram empregados antígenos em cuja molécula se inseria elemento radio-ativo (Kampton e Haurowitz, 1950). Esses mesmos autores puderam separar, por ultra-centrifugação, organelas de células hepáticas, isto é, mitocôndrias nas quais identificaram antígenos rádio-ativos. Evidentemente não distinguiram entre as que pertenciam a hepatócitos ou macrófagos hepáticos (células de Kupffer).

McMaster e Kruse usaram, em 1951, injeções de azoproteína azul a fim de constatarem a localização desse antígeno no organismo. Observaram que o mesmo se depositava nas células do RE. Já em 1939, Sabin havia empregado uma azoproteína vermelha demonstrando a predileção que tinha em se depositar nas referidas células.

Essa azoproteína, assim depositada, desaparece logo que os anti-corpos surgem no sangue insinuando, pois, uma relação patente entre os mesmos.

Coons e Harward provocavam o aparecimento de anti-corpos e marcavam-nos com material fluorescente. Ligavam a molécula do anti-corpo ao isocianato de fluoresceína e, fazendo cortes histológicos por congelação do tecido em que se localizara o antígeno, cobriam-nos com a solução de anti-corpo. A localização do antígeno era demonstrada por fluorescência, à microscopia sob luz ultra-violeta.

O eritrócito morre depois de 120 dias de vida, conforme demonstram estudos realizados com material radio-ativo. A decomposição dessa célula origina a bilirrubina e a hemosiderina provenientes da hemoglobina. A primeira vai ser eliminada pelas vias biliares mas a segunda, provida de ferro, terá esse elemento armazenado nas células do RE do baço,

medula óssea e fígado onde aguardarão a formação de novas nematias.

Não está definitivamente assentado se a hemátia se decompõe dentro ou fora do macrofago, mas o que espanta é atacarem apenas as células vermelhas que estão para morrer.

Essa capacidade de dispor das nematias ou de seus produtos de decomposição, também se verifica nas áreas em que se extravasa o sangue (hemorragias).

Os primeiros estudos relacionados à coloração vital ocular foram realizados em 1913 por Kados, discípulo de Aschoff. Valeu-se de injeções endovenosas no coelho, empregando os corantes azul de tripan e carmim-lítio, constatando células que tomavam o corante, na conjuntiva, glândula lacrimal, trato uveal, tecido intersticial do nervo óptico, esclerótica (pequena quantidade), notando a ausência do fenômeno na córnea e retina; às células, assim coradas, denominou-as cromófilas.

Schanudigel, pouco depois, empregava o azul de pirrol e o de tripan em coelhos, através diferentes vias, chegando à conclusão de que a via endovenosa oferecia os melhores resultados na demonstração do RE ocular. Notou a abundante representação do sistema no trato uveal, com exceção da íris, cuja metade anterior era desprovida de macrofagos.

O emprêgo do rato, nesses estudos, foi realizado, pela primeira vez, nas experiências de Blotvogel, em 1921, que injetava azul de tripan no dorso desses animais cada dois dias, durante duas semanas. Concluiu da capacidade macrofágica do epitélio pigmentar da retina, das células bipolares e ganglionares, além da influência da idade no fenômeno, notando que nos ratos mais jovens, a coloração vital era mais rápida e intensa.

Os estudos de Volterra concentraram-se, principalmente, no componente de fibras reticulares do sistema RE, descrevendo-as, até, em torno dos capilares e células adiposas. Notou esse autor que a córnea, por ser avascular, estava desprovida desse retículo membranoso.

Em 1927 surgiu o trabalho de Castello que, repetindo os estudos da coloração vital com o carmim, ainda no coelho, concluiu pela supremacia uveal na coloração vital ocular, que atribuiu à maior vascularização da membrana.

O estudo mais completo, até então, deve-se a Farina, em 1921. Fêz uso de vários corantes e de diversas vias de intro-

dução para os mesmos, valendo-se, além disso, do coelho e do rato para seus trabalhos.

Instilando corantes vitais na conjuntiva, verificou a inutilidade do processo, desde que intato o epitélio. Concluiu, ainda, da inferioridade das vias sistêmicas de introdução para estudo do RE ocular, contrariando a opinião de Schanudigel, anos antes.

Farina admitiu que os macrófagos do RE ocular, como sucede aos pertencentes a outros setores do organismo, nem sempre representavam os que existiam antes de irritações locais de variada natureza. Poderiam ter se originado de macrófagos pré-existentes que se houvessem multiplicado ou representar elementos que haviam emigrado do sangue.

Em 1929, Baquis repetiu os estudos de Volterra, agora investigando todo o olho. Concluiu pela existência de fibras reticulares até na retina, acompanhando os vasos que nela se espraíam. Destacou o desenvolvimento do retículo no trato uveal, não o encontrando na córnea.

Em 1931 surge o trabalho de Acardi e Fontana que, após revisão dos estudos até aquela época feitos no RE ocular, realizaram experiências em que se utilizaram de vários corantes e diferentes vias, entre as quais a retro-bulbar e subconjuntival. Concluíram da necessidade de se empregar mais de um corante vital em tais estudos, já que certos macrófagos se coravam melhor com uns que com outros corantes.

Sculica, em 1929, estudou o RE ocular submetendo suas diversas membranas ao efeito de agressores químicos e mecânicos diversos. Barletta, em 1931, fazia iridectomias nos animais em que praticava a injeção de corantes vitais com que provocava aparecimento de elementos RE em maior número e em zonas nas quais antes estavam ausentes (córnea).

RETICULO ENDOTELIAL DA MEMBRANA UVEAL

Planejamento da experiência

Nosso interesse em estudar a camada uveal, sob diferentes ângulos, levou-nos, necessariamente, ao sistema RE dessa membrana ocular. Entretanto, apenas pudemos iniciar a tarefa, pois muitas são as facetas pelas quais pretendemos encarar o referido agrupamento celular.

As referências ao RE ocular praticamente cessaram na terceira década do século atual; daí para cá, encontramos apenas alusões lacônicas e sem cunho de originalidade.

A literatura européia, que foi pioneira e tão abundante no início do século, cedeu lugar à americana, onde surgiram excelentes trabalhos tais como os de Sabin, Krauser e McMaster, Haurowitz e Crompton, Dixon e colaboradores, Berry e alguns outros. Apesar dessa contribuição do ponto de vista geral, não houve aplicação das mesmas no campo ocular.

De início pretendíamos rever as experiências realizadas com corantes vitais, já que a literatura especializada que possuíamos, então, era insuficiente e, por vêzes, contraditória. A' medida que recebíamos trabalhos publicados sôbre o assunto, iam-nos certificando das concordâncias e discordâncias de nossos achados.

Iniciamos as experiências empregando o carmim e o azul de tripan, para o que dividimos os coelhos em dois grupos, um para cada corante. Preferimos coelhos albinos, que nos facilitariam o exame da uvea, pois que, sem pigmento. Utilizamo-nos da via endovenosa.

A preferência pelo coelho deveu-se a vários fatores, entre os quais podemos assinalar: comodidade oferecida para o trabalho, facilidade de manutenção, animal de preço razoável, além de qualidade oculares apreciáveis, tais como, glôbo ocular de bom tamanho, facilidade de encontrarmos variedades albinas, trato uveal, praticamente, semelhante ao do homem.

O olho do coelho mede, em média, 15 mm de comprimento ântero-posterior e 18 no sentido transversal. O cristalino, quase um glôbo esférico. Os processos ciliares são longos e delgados e se insinuam entre o cristalino e face posterior da íris. Além disso, apresentam espaços, verdadeiros cistos, entre os mesmos e a íris que podem gerar confusão no espírito de observadores menos avisados. A musculatura lisa endo-ocular é pouco desenvolvida.

Outra peculiaridade dos olhos dêsse animal está nas fibras mielinizadas da retina, um feixe de cada lado do disco optico, aqui, normalmente excavado. Ainda na retina temos a notar a predominância dos bastonetes sôbre os cônes.

Inspirados no trabalho de Gordon e Katsch, em 1949, passamos a empregar o acetato de cortisona em coelhos submetidos ao emprêgo endovenoso de corantes vitais, cujo detalhe vai na descrição das experiências. Organizamos, assim, mais dois agrupamentos de coelhos, um em que se empregava o azul de tripan e outro, o carmim, ambos sob efeito de cortisona intra-muscular, em suspensão.

Aquêles autores referiram-se à intensificação do processo de fagocitose em animais submetidos a injeções de extra-

tos totais de supra-renal bem como a diminuição dessa intensidade quando os referidos animais eram adrenalectomizados. Pensamos, pois, na possibilidade dessas alterações correrem por conta da presença ou não da cortisona, sabida a influência do hormônio nas células de origem mesenquimal, daí nossa resolução de empregá-la.

Sabemos que a cortisona consegue bloquear processos inflamatórios alérgicos entre os quais se situam muitas uveítes, um dos objetivos finais de nossos estudos. Ora, os fenômenos alérgicos estão ligados ao binômio antígeno-anticorpo e, desde que vários estudos recentes revelam localização de antígeno em células RE, o estudo das mesmas no trato uveal poderia nos abrir caminhos para conhecimentos importantes. Interessaram-nos, pois, publicações que versavam sobre uso de azoproteínas, entre os quais destacamos os de Landsteiner, Sabin e Kruse-McMaster. Os últimos autores conseguiram marcar células macrofágicas com êsse material.

Posteriormente, surgiu o trabalho de Harvard e Coons que consistia no emprêgo de anticorpo ligado ao isocianato de fluoresceína e cujo contato com o antígeno dentro da célula, determinava a fluorescência nos locais em que êste último se encontrasse.

Haurowits e Crampton e, a seguir, Dixon e colaboradores fizeram uso de antígenos com iodo radioativo em suas moléculas (I181) proporcionando mais uma arma de investigação imunológica.

Tínhamos, assim, uma série de possibilidades de trabalho e, como não podia deixar de ser, iniciamo-lo pelas azoproteínas, nessa segunda fase de nossas investigações. Deixariamos os estudos sorológicos para outra etapa, em que a colaboração alheia se tornará indispensável, limitando-nos, apenas, à localização da azoproteína na célula e inferindo, dessa situação, a existência de poder antigênico da mesma, à luz das experiências de Sabin e Kruse-McMaster.

Tivemos, pois, que formar novo agrupamento de coelhos, o da azoproteína. Não usamos a cortisona nesse agrupamento, já que nas experiências com corantes vitais pareceu-nos de pouco efeito na fagocitose.

Além do emprêgo sistêmico, procedemos ao uso local dos corantes vitais, o que foi feito em injeções subconjuntivais e intra-camerulares. Num dos olhos do animal utilizávamos, apenas, o corante, enquanto que no outro adicionávamos o mesmo à hialuronidase. Visávamos facilitar a penetração do mesmo, sabido que aquela enzima decompõe mucopolissacarídeos existentes na substância fundamental dos tecidos conjuntivos.

Desejamos, ainda, empregar detergentes, seguidos do corante, aproveitando-nos de conceitos emitidos por Berry e colaboradores, que, como sabemos, fizeram uso de vários detergentes e chegaram à conclusão de que o Triton N-100 era o mais útil na intensificação da fagocitose do micrófago, pois, se valeram de neutrófilos para a experimentação. Infelizmente, só conseguimos a substância quando terminamos as experiências, o que nos levou a transferir o emprêgo da mesma para ocasião posterior.

Material empregado nas experiências

O carmim é um corante que se obtem de insetos do gênero *Eriosoma*, popularmente denominado cochonilhas. Comercialmente é vendido de mistura a aluns e constitue o mais antigo corante vital.

O preparo da suspensão de carmim, geralmente conhecida por carmim-lítio, faz-se da seguinte maneira:

Carmim (rubrum optimum)	5 g
Sol. saturada de Carbonato de Lítio	100 cc

A mistura é filtrada e colocada em frascos ampôlas para esterilização em autoclave. Essa suspensão a 5 % pode ser diluída à vontade, o que deve ser feito em água destilada, nunca em sôro fisiológico que determinaria a formação de grumos capazes de provocar embolias.

Em nossas experiências usamos suspensões a 5 % injetadas em volumes de 10 cc, portanto, 0,5 g. por via endovenosa e diàriamente.

Quando o emprêgo do corante era subconjuntival ou intra-camerular, o volume era de 1/2 cc; nêste último caso retiravamos, primeiro, igual volume de aquoso. Nos olhos em que usavamos a hialuronidase, a suspensão de carmim era misturada ao pó da enzima e injetávamos 1/2 cc da mistura.

O azul de tripânio é corante sintético do grupo benzidínico, de reação ácida, precisamente o sal sódico do ácido toluidinadiazo-diamino-naftol-dissulfônico.

As suspensões se preparam no momento de emprêgo. Dissolve-se, então, o corante em água destilada esterilizada, pelas mesmas razões apontadas ao tratamento do carmim, nas proporções entre 0,5 a 2 %.

Numa suspensão a 2 %, justamente a que empregamos em nossa experimentação, cada cc contem 0,02 g de corante.

Utilizamos-nos de suspensões do acetato de cortisona Merck em injeções de 1 cc contendo 25 mg do hormônio. As suspensões permitem a lenta absorção da substância que mantém concentrações sanguíneas adequadas, durante 24 horas, não sendo impossíveis os efeitos de acumulação nestes casos (Goodmann e Gilmann).

As injeções eram diárias e foram iniciadas 2 dias antes do início dos corantes vitais, pois que do contrário teríamos que empregar doses mais elevadas no primeiro dia, as quais permitiriam, rapidamente, concentrações sanguíneas adequadas, impossíveis com pequenas doses iniciais.

Tentamos controlar o efeito da cortisona mediante a contagem dos eosinófilos circulantes, mas o exame nos forneceu dados contraditórios, provavelmente por defeito de técnica e desconhecimento do hemograma normal do coelho, daí não nos termos fiado nas informações.

Esta substância foi empregada concomitantemente às injeções de corantes, numa tentativa de despolimerizar o ácido hialurônico existente no conjuntivo das camadas oculares e facilitar, quem sabe, a penetração dos mesmos.

Essa enzima, como sabemos, foi descoberta em 1940 por Chain e Gutrie que demonstraram o sistema hialuronidase-ácido hialurônico, isto é, enzima e substrato, respectivamente.

Quando se despolimeriza o ácido hialurônico, consegue-se a diminuição da viscosidade da substância fundamental do tecido conjuntivo o que possibilita a melhor penetração de drogas e de micro-organismos ou seus produtos.

Encontramos a enzima, comercialmente, em ampôlas de 150 unidades turvação, unidade que se baseia na capacidade de turvar suspensões de ácido hialurônico e proteína padrões.

Nossas injeções sub-conjuntivais de hialuronidase e corante vital continham, aproximadamente, 35 unidades turvação.

Os animais eram sacrificados em diferentes períodos da experiência a fim de verificarmos a influência do fator tempo em tais fenômenos.

Determinava-se a morte, ou por meio de pancada violenta na região da nuca, ou por estrangulamento. O último processo visava garantir coroides de vasos plenos de sangue. Na última série em que usamos azoproteína o sacrifício se fazia por injeção da ar na veia marginal.

Depois de mortos, os olhos eram, imediatamente, colocados em formol a 10 %. As inclusões foram feitas em parafina, por não julgarmos necessário o método de congelação nessa fase de nossa investigação.

Quando o corante vital havia sido injetado sistemicamente, removíamos órgãos sabidamente ricos em células RE (fígado, baço, medula ossea), dos quais realizávamos exame histológico.

Os cortes eram corados pela Hematoxilina-Eosina e simplesmente, pela eosina, neste caso aumentando o contraste entre os grândulos de corante e núcleos celulares. Outros cortes não recebiam coloração e, depois de desparafinizados, eram montados entre lâmina e lamínula e observados no microscópio de fase. Em dois olhos foram retiradas as retinas e coroides, as quais, distendidas entre lâmina e lamínula, foram examinadas, também, neste último tipo de microscopia.

Devemos a Zernick em 1934, a aplicação dos princípios de contraste de fase emitidos anos antes por Conrady e Rheinberg.

Com êsse tipo de microscopia podemos provocar retardo em alguns raios luminosos, geralmente da ordem de $1/4$ de comprimento de onda, graças à introdução de placas especiais nos planos focais da objetiva e condensador.

O processo nos permite diferenciar, entre si, organizações celulares de índices de refração diferentes, aumentando-lhes o contraste.

Outros agrupamentos foram formados com animais submetidos a injeções de azoproteína. Já vimos que as azoproteínas se devem a Landsteiner que conseguiu a síntese de muitas dessas cromo-proteínas. Vimos que essa nova proteína ganha qualidades antigênicas diversas da possuída pela proteína original.

A azoproteína usada neste trabalho foi preparada com ovalbumina e Azul de Evans. Infelizmente, não obtivemos a gama globulina bovina que parece dar melhores resultados do ponto de vista sorológico.

O Azul de Evan (Evans Blue), também denominado T-1824, é substância solúvel nágua, no álcool, nos alcalis e nos ácidos, aos quais empresta a coloração azul. Suporta esterilizações sob pressão de 15 libras durante 30 minutos.

Adiciona-se 960 mg (1 milimol) de corante a 6 cc de sol. N/1 de HCl que se dissolvem em 10 cc água resfriada a 10 graus centígrados. Adiciona-se, então, 1.1cc de sol. N/1 de nitrito de sódio que foi dissolvido em 4 cc água, permanecendo a mistura em repouso por 20 minutos, tudo debaixo da temperatura de 10 graus C.

Juntamos, depois, 0,15 cc de nitrito de sódio que tinha por finalidade impedir as reações entre moléculas do corante,

além de apressar a reação. O pH dessa solução foi levado a 7,5 mediante a adição de HCl (N/1) — 2 cc.

O corante diazotizado foi, então, misturado a 100 cc de solução de ovalbumina a 6 %, do que resultava volume total de 144,25 cc.

A fim de não injetarmos misturas de azoproteína e corante não combinado à molécula proteica, que iria confundir o observador, impunha-se a purificação da azoproteína. Tal etapa foi executada por dois processos, precipitações repetidas no álcool e cromatografia.

Cinco precipitações em álcool a 75 % determinaram a formação final de líquido quase incolor super-natante e precipitado quase preto que, dissolvido nágua, proporcionou solução azul escuro.

Foi feita centrifugação na razão de 4.000 rotações por minuto, capaz de separar o precipitado do solvente. Aquele foi, então, dissolvido nágua. O precipitado resultante foi dissolvido em sôro fisiológico, filtrado em algodão e colocado em saco de celofane para se dializar contra água destilada, na geladeira, durante 2 dias, mudando-se a água 3 vezes por dia.

Removido todo álcool, nova diálise foi executada, agora contra solução fisiológica contendo 2 cc de sol. N/1 de Na OH por cada litro.

Terminada a dialização, o produto foi centrifugado e ao mesmo se adicionou mertiolato na concentração de 1:5000, como preservativo.

O produto era um líquido azul violeta bem escuro, mas límpido.

Outra porção de azoproteína foi purificada cromatograficamente. No tubo cromatográfico foram colocados 6 gramos de polpa de papel Whatman para cromatografia. A solução de azoproteína impura foi juntada à solução de sulfato de sódio a 12 % de modo que a cada cc daquela mistura se tivesse o suficiente de sulfato para fazer 20 cc. O sulfato iria fixar o corante ao papel deixando passar a azoproteína em estado puro.

Aqui cabem algumas palavras sobre esse método de análise. O primeiro estudo sistematizado relacionado à cromatografia devemos-lo a Runge, em 1850. Quando certos pigmentos, por exemplo, se encontram dissolvidos em determinado solvente que deixamos atravessar uma coluna feita de material capaz de reter esses corantes, pode acontecer que uns sejam adsorvidos antes dos outros, determinando a formação

de faixas coloridas, cada côr pertencendo a determinado pigmento. O processo, foi, por isso, denominado cromatografia, muito embora nêle se incluam, atualmente, separações de substâncias não coloridas, por adsorção ou fenômenos elétricos.

Interessa-nos, no caso, a cromatografia por adsorção em papel, processo que foi usado na purificação de certa porção de nossa azoproteína, ou seja, ovalbumina unida ao azul de Evans diazotizado. A polpa de papel adsorvia o corante porventura não unido à proteína, enquanto que o sulfato de sódio carregava a azoproteína, arrastando-a até o bequer colocado abaixo da coluna.

Vemos, assim, que, nêsse tipo de cromatografia, deve haver material capaz de adsorver uma das substâncias da mistura ao mesmo tempo que a outra é arrastada por solvente apropriado.

Conforme já dissemos, a êste trabalho seguir-se-ão outras publicações nas quais descrevemos os efeitos de outras azoproteínas utilizadas noutras vias de introdução além da provocação do choque e fenômeno de Arthus em animais sensibilizados a essas cromoproteínas. O comportamento do RE sob diferentes agentes agressores experimentais será assunto doutro trabalho.

CASUÍSTICA

1.º GRUPO
CARMIN SIMPLES
SISTÊMICO
 Uso endovenoso do
 corante

Suspensão a 5%

Cada 10 cc contêm 0,50 g de corante

Cada cc contêm 0,05 g de corante

**N.º Dados experi-
 Ident. mentais**

Exame post-mortem

- 1 10 cc diário durante 5 dias
 Animal sacrificado no 6.º dia
 Total de corante 2,50 g

Trato uveal: macrófagos vitalmente corados em maior número no corpo ciliar. O epitélio ciliar também apresentava grânulos do corante.

Fígado apresentado macrófagos dos sinusóides intensamente corados, o mesmo sucedendo ao baço e medula das costelas.

- 2 10 cc diário durante 3 dias
 Animal sacrificado no 4.º dia
 Total de corante 1,50 g

Macrófagos corados no trato uveal ainda em maior número no corpo ciliar, embora menos numerosos que no caso anterior.

Fígado, baço e medula óssea com corante vital nos macrófagos sinusais.

- 3 10 cc, uma dose
 Animal sacrificado 24 horas após o uso do corante vital
 Total de corante 0,50 g

Não encontramos macrófagos corados no trato uveal. No fígado e baço, algumas células com corante, mas poucas.

Total de olhos 6

2.º GRUPO
AZUL DE TRIPÂNIO
SIMPLES SISTÊ-
MICO

Uso endovenoso do
 corante

Suspensões a 2‰

Cada 10 cc contêm 0,20 g

Cada cc contêm 0,02 g

N.º Dados experi-
Ident. mentais

Exame post-mortem

- 4 5 cc diário du-
 rante 5 dias
 Animal sacrifi-
 cado no 6.º dia
 Total do coran-
 te 0,50 g

Camada uveal com os macrófagos corados em grande número. Predominância do corpo ciliar cujo epitélio apresenta-se com corante.

Fígado e baço, principalmente aquêle, fortemente carregados de azul de tripânio.

- 5 5 cc diário du-
 rante 3 dias
 Animal sacrifi-
 cado no 4.º dia
 Total do coran-
 te usado 0,30 g

Ainda aqui temos o trato uveal com macrófagos carregados de corante, mais abundantes no corpo ciliar.

Fígado apresentando macrófagos cheios de pigmentação azulada. Não foram feitos exames de outros órgãos.

- 6 5 cc. única dose
 Animal sacrifi-
 cado 24 horas de-
 pois de injetado
 o azul de tripânio

Encontramos duas células carregadas de corante junto a capilar do corpo ciliar.

O fígado apresentava macrófagos corados, bem como o baço.

Total de olhos 6

3.º GRUPO

CARMIN E CORTISONA SISTÊMICOS
 Uso endovenoso do corante e intramuscular da cortisona

Suspensões de carmin a 5%
 Acetato de cortisona intramuscular
 1 cc contendo 25 mg

N.º Dados experimentais
Ident.

Exame post-mortem

- | | |
|---|--|
| <p>7 10 cc carmin diário durante 5 dias
 Cortisona 25 mg diário iniciadas 2 dias antes do emprêgo do corante. Animal sacrificado no 6.º dia</p> | <p>Trato uveal com células macrofágicas com pigmento. Maior número dêsse elementos no corpo ciliar.
 Fígado e baço com células carregadas de carmin.</p> |
| <p>8 10 cc do corante diàriamente durante 3 dias
 Cortisona diàriamente 25 mg
 Animal sacrificado no 4.º dia</p> | <p>Camada uveal apresentado macrófagos pouco numerosos mais notados no corpo ciliar.
 Fígado e baço com essas células trazendo pigmento.
 Idem na medula das costelas.</p> |
| <p>9 10 cc de carmin apenas em um dia
 Cortisona 25 mg
 Sacrificou-se o animal no 2.º dia</p> | <p>Ausência de macrófagos corados em todo trato uveal.
 Fígado com macrófagos cheios de corante. Não pudemos examinar os outros órgãos.</p> |

Total de olhos 6

4.º GRUPO
AZUL DE TRIPÂNIO E CORTISONA
SISTÊMICOS

Uso endovenoso do corante e intramuscular da cortisona

Suspensões de azul de tripânio a 2%

Acetato de cortisona intramuscular 1 cc contendo 25 mg

**N.º Dados experi-
Ident. mentais**

Exame post-mortem

- | | |
|--|--|
| <p>10 5 cc de azul de tripânio a 2% mais 25 mg de cortisona diariamente durante 5 dias
Animal sacrificado no 6.º dia</p> | <p>Abundantes macrófagos no trato uveal, sempre predominando o corpo ciliar que tem, além disso, seu epitélio corado pelo azul de tripânio.</p> |
| <p>11 5 cc de cortisona a 2% além de cortisona 25 mg diários durante 3 dias
Animal sacrificado no 5.º dia</p> | <p>Macrófagos com pigmento azul em abundância. Predominam no corpo ciliar.
Fígado, baço, medula das costelas e supra- renais com macrófagos corados.</p> |
| <p>12 5 cc de azul de tripânio e cortisona apenas num dia
Animal sacrificado 24 horas após uso do corante</p> | <p>Os macrófagos não foram evidenciados na uvea mas apresentam-se corados no fígado e baço, únicos órgãos examinados além do olho.</p> |

Total de olhos 6

5.º GRUPO
CARMIM SUB-CON-
JUNTIVAL
 Injeções sub-conjun-
 tivas com e sem
 hialuronidase

$\frac{1}{2}$ cc de suspensão a 5% contendo
 0,025 g de corante

**N.º Dados experi-
 mentais**

Exame post-mortem

- | | |
|---|---|
| 13 $\frac{1}{2}$ cc no olho direito do animal repetido cada 3 dias por 4 vezes | Não encontramos macrófagos uveais corados, apenas na epiesclera e conjuntiva eram abundantes. |
| 14 $\frac{1}{2}$ cc no olho direito cada 3 dias por 2 vezes | Exame negativo para o trato uveal, mas positivo para a conjuntiva e epi-esclera. |
| 13 $\frac{1}{2}$ cc no olho esquerdo cada 3 dias repetido 4 vezes mas adicionando-se 35 unidades de turvação de hialuronidase | Maior difusão do corante que conseguiu destacar maior número de macrófagos da conjuntiva e epi-esclera. |
| 14 $\frac{1}{2}$ cc no olho esquerdo cada 3 dias por 2 vezes adicionada de 35 unidades de hialuronidase | Também maior difusão do corante que não atingiu o trato uveal. |

6.º GRUPO**AZUL DE TRIPÂNIO SUB-CONJUNTIVAL**

Injeções sub-conjuntivais de azul de tripânio

1/2 cc da suspensão a 2% contendo 0,01 g

N.º Dados experimentais

Exame post-mortem

- | | | |
|----|--|--|
| 15 | 1/2 cc no olho direito repetido 4 vezes cada 4 dias. | Não conseguiu corar macrófagos uveais. |
| 16 | 1/2 cc no olho direito repetido 2 vezes com intervalo de 3 dias | Exame negativo, apenas corados os macrófagos conjuntivais e epi-esclerais. |
| 15 | 1/2 cc no olho esquerdo adicionado de 35 unidades de turvação de hialuronidase 4 vezes intervalados por 3 dias | Maior intensidade na coloração macrofágica da conjuntiva e epi-esclera. Indentificados macrófagos corados no c. ciliar, muito poucos. Idem na parte posterior da íris. |
| 16 | 1/2 cc no olho esquerdo 2 vezes intervalado por 3 dias | Nada corado na uvea, apenas a conjuntiva e epi-esclera. |

NOTA: Nas aplicações sub-conjuntivais, sacrificamos os coelhos 3 dias após a última injeção.

7.º GRUPO
USO INTRACAME-
RULAR DE CORAN-
TES VITAIS

**N.º Dados experi-
 Ident. mentais**

Exame post-mortem

- | | |
|--|--|
| <p>17. ½ cc de suspen-
 são de carmin
 depois de retira-
 do igual volume
 de aquoso
 2 injeções espa-
 çadas por 5 dias</p> | <p>Criptas irianas com pigmento.
 Alguns macrófagos na raiz da íris.
 Trabeculado com aglomerado de pig-
 mento.</p> |
| <p>18. ½ cc de suspen-
 são de azul de
 tripânio seguindo
 a mesma técni-
 ca acima
 2 injeções espa-
 çadas por 5 dias</p> | <p>Maior número de macrófagos
 irianos marcados pelo corante. Tra-
 beculado cheio de pigmento, em
 grumos.</p> |

Total de olhos 4

8.º GRUPO
AZUL DE TRIPÂ-
NIO 2%
Endovenoso em ani-
mais sob cortisona

**N.º Dados experi-
Ident. mentais**

Exame post-mortem

22 Injeção diária de azul de tripânio endovenoso 10 cc durante 5 dias
Animal sacrificado 24 horas depois da última dose

Corante nos macrófagos do trato uveal, predominando no corpo ciliar e em tórno dos capilares coróideanos.

Fígado, baço e medula óssea das costelas com macrófagos carregados de corante.

23 Injeção diária de azul de tripânio endovenoso 10 cc durante 5 dias
Animal sacrificado 48 horas depois da última dose

Macrófagos do trato uveal carregados de corante, que apresenta a mesma situação do exemplo acima.

Total de olhos 4

9.º GRUPO

Azul de tripânio endovenoso dissolvidas 150 unidades turvação de hialuronidase em 1 cc da suspensão do corante a 2%

N.º Dados experimentais Ident.

Exame post-mortem

- | | |
|---|---|
| <p>24 Coelho sacrificado 24 horas após injeção endovenosa de 10 cc do corante</p> | <p>Fígado com macrófagos carregados de corante parecendo-nos que no mesmo grau dos animais pertencentes aos grupos em que se utilizou apenas o corante simples endovenoso. O trato uveal apresentase com substância fundamental azulada, não tendo identificado macrófagos com corante.</p> |
| <p>25 Injeção de corante 10 cc adicionada da hialuronidase</p> | <p>Macrófagos do trato uveal sem corantes, mas os dos sinusóides hepáticos apresentam-no.
Não notamos a coloração azulada assinalada no coelho anterior.</p> |
| <p>Sacrificado 24 horas após uso de 1 dose</p> | <p>Talvez que a enzima determinando maior dispersão do corante, dificulte a fagocitose.</p> |

Total de olhos 4

10.º GRUPO
AZOPROTEÍNA
ENDOVENOSA

Cada cc contendo 45 mg de azo-
proteína, aproximadamente

**N.º Dados experi-
Ident. mentais**

Exame post-mortem

- 19 Injeção de 8 cc da solução aplicada na veia marginal da oreilha do coelho repetida 2 dias. Total 720 mg.
Animal apresentou diarreia no primeiro dia.
Corou-se vermelho-violeta poucos minutos depois da 2.º injeção.
Sacrificado 24 horas após a última dose.
- 20 As mesmas doses foram usadas e mesmo número de injeções.
- 21 Nesse coelho empregamos a azo-proteína purificada pela cromatografia e que era muito diluída.

Presença de macrófagos contendo corantes, no corpo ciliar, íris e córioide, predominando nos processos ciliares.

Fígado com seus macrófagos apresentando o corante, o mesmo com referência ao baço. Na supra-renal, assinalamos macrófagos corados.

Macrófagos com grânulos de corante no corpo ciliar e raros na córioide e íris.

Fígado, baço e medula das costelas apresentando células RE marcadas.

Resultados negativos

Total de olhos 6

11.º GRUPO
GRUPO
AZOPROTEINA
ENDOVENOSA

Cada cc contendo, aproximadamente, 45 mg de azoproteína (azovalbumina).

**N.º Dados experi-
 Ident. mentais**

Exame Post-mortem

- 22 Injeção de 8 cc susp. de azoproteína repetida diariamente durante 3 dias.
 Animal sacrificado 24 horas após a última dose.
 Total de azoproteína empregada: 1.080 mg.
- 23 Injeção de 8 cc na veia marginal diariamente por 3 dias. Sacrifício do animal 24 horas depois.
- 24 Injeção de 8 cc de susp. de azoproteína o animal sacrificado 24 horas depois.
- Exame histológico revelou vários macrófagos hepáticos carregados de grumos de corante admitidos como azoproteína. No trato uveal apenas raros macrófagos com êsse material o exame executado em 30 cortes de cada olho. (Contadas 10 células marcadas em tôda série e mais da metade em processos ciliares, somente 3 na coroide).
- Nos 29 cortes do olho direito e 30 do esquerdo apenas contamos 8 elementos macrofágicos no corpo ciliar carregados de cromoproteína. Controle feito com exames do fígado que revelava macrófagos carregados de grânulos da cromoproteína.
- Os resultados oculares foram negativos. Apenas o fígado apresentava macrófagos marcados.



Fig. 1 — Processo ciliar mostrando aglomerados de azul de tipânio em macrófagos de coelho que recebeu doses do corante por 5 dias consecutivos. Fotografia de corte corado apenas pela eosina a fim de diminuir a confusão de uma lâmina de núcleos corados, em fotografia preto e branco. (Pan Photo Leitz 10 x 12).

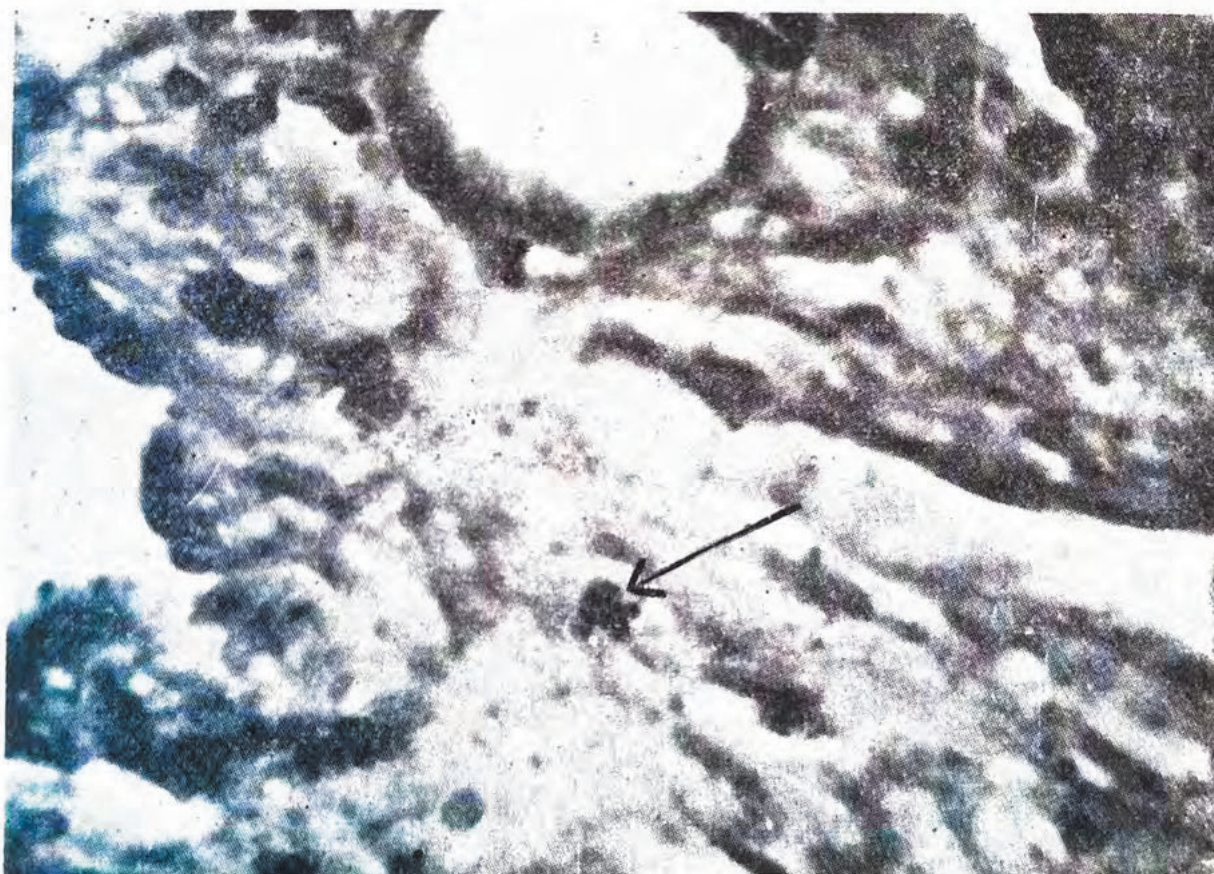


Fig. 2 — Corpo ciliar de coelho submetido a doses diárias de azul de tripânio durante 5 dias consecutivos assinalando-se macrófago carregado de corante em grânulos grossos. (Pan Photo 45 x 8) Leitz

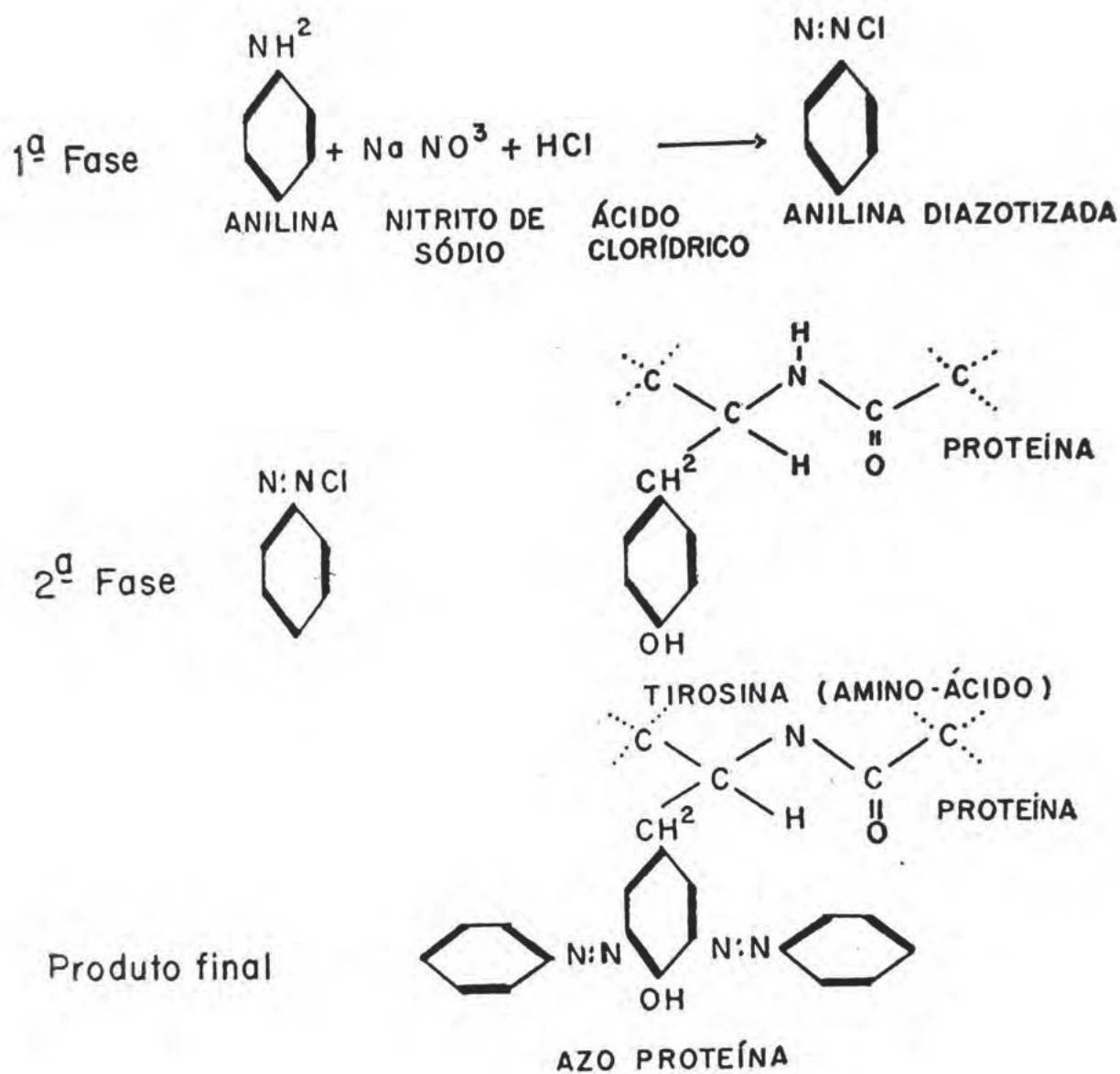


Fig. 3 — Esquema de preparação das azoproteínas tomando a anilina como exemplo.



Fig. 4 — Corte de fígado de coelho que recebeu duas doses de azoproteína mostrando os grumos da cromoproteína nas paredes dos sinusoides que o controle HE revelou estarem nos macrófagos sinusais (células de Kupffer). (Eosina, Pan Photo Leitz 10 x 12)

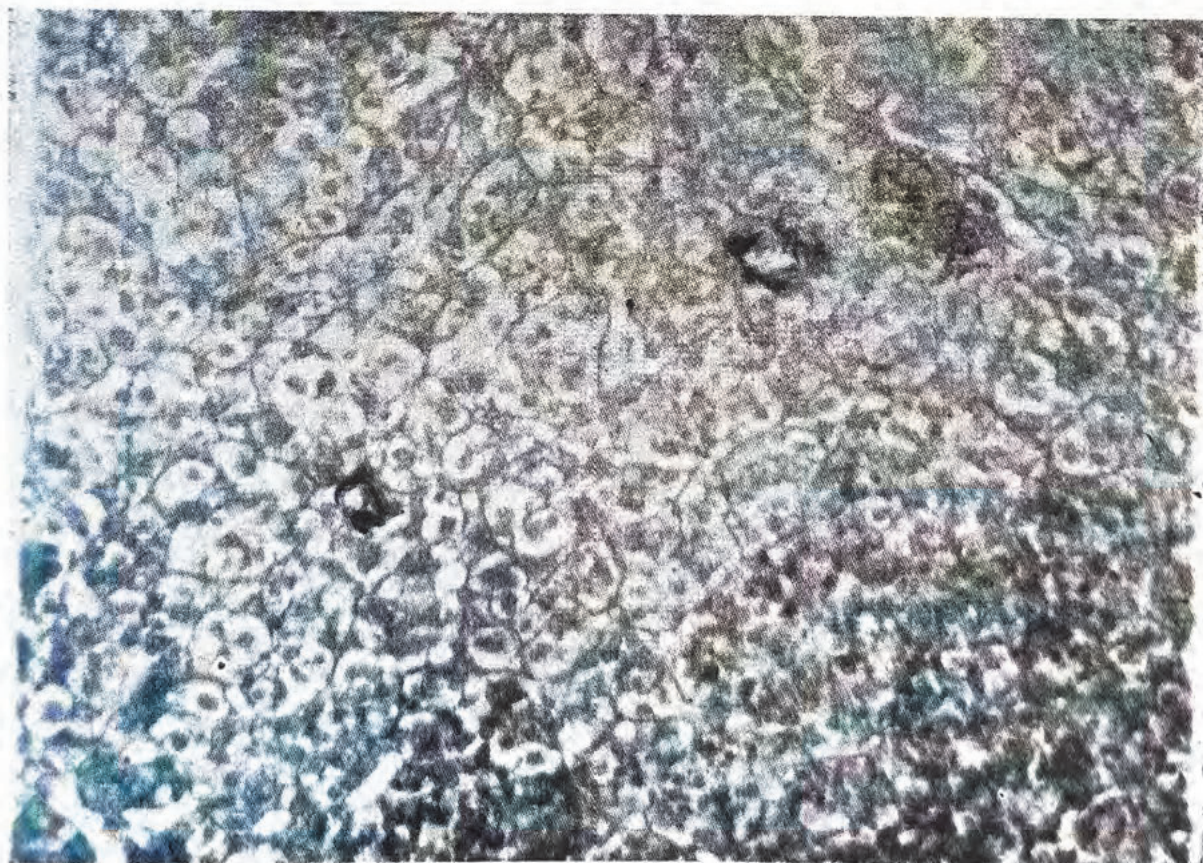


Fig. 5 — Supra-renal de coelho submetido a duas doses de azoproteína. Notar duas áreas com macrófagos apresentando carregamento de cromoproteína. Eosina (45x8, Pan-photo Leitz).

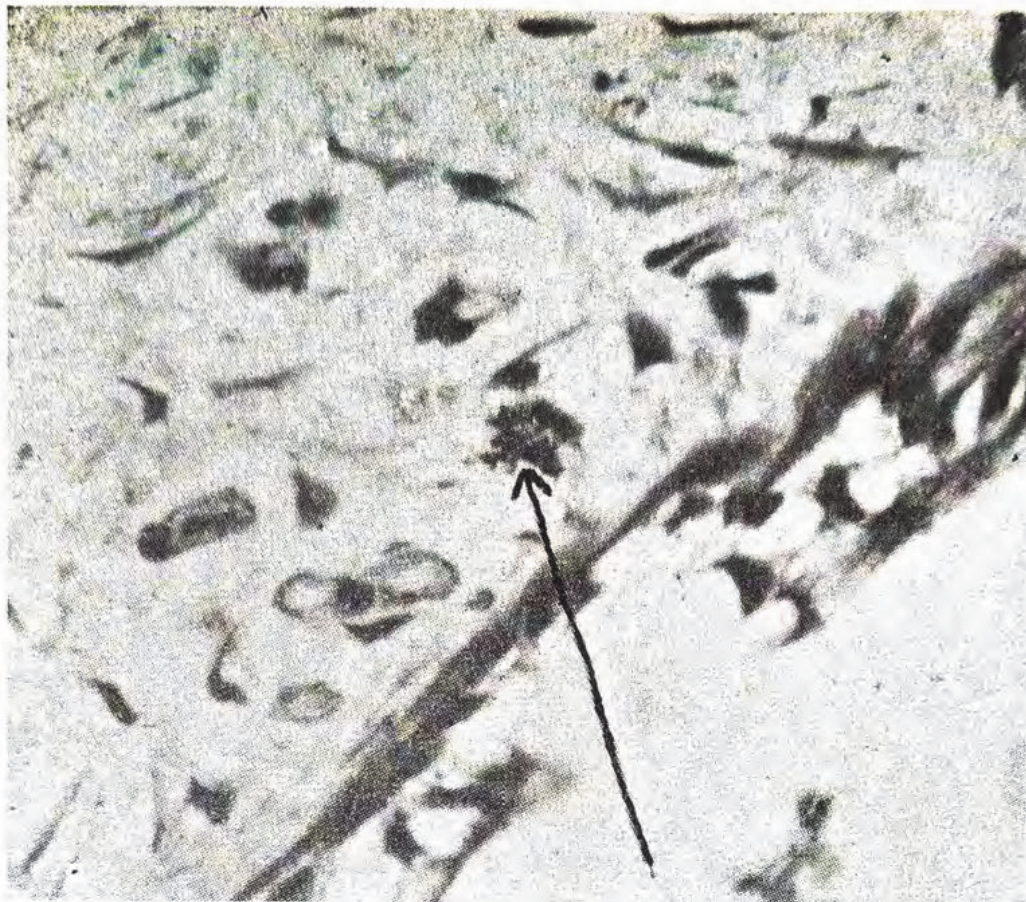


Fig. 6 — Corte através corpo ciliar de coelho submetido a duas doses de azoproteína mostrando dois macrófagos juntos com grânulos da cromoproteína em seus protoplasmas (HE, Panphoto Leitz 10x12)

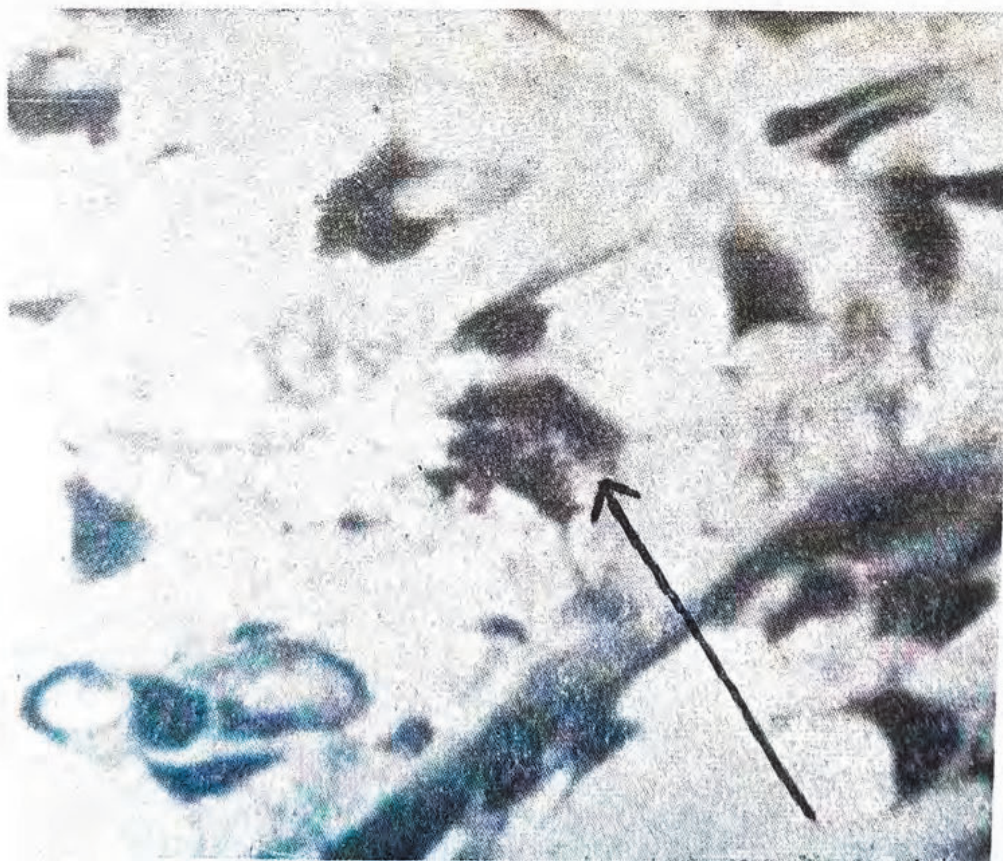


Fig. 7 — Corte anterior em maior aumento (Pan-photo Leitz 45x8)

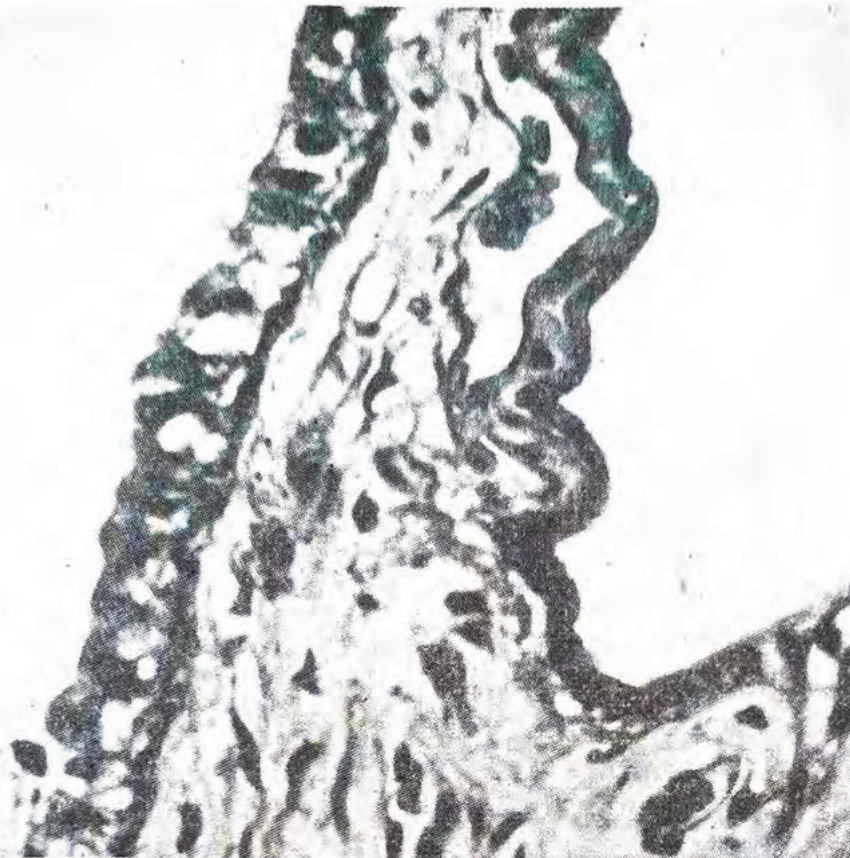


Fig. 8 — Macrófago com pontilhado de azoproteína em seu protoplasma em corpo ciliar de coelho submetido a duas doses de cromoproteína. Hematoxiliana Eosina (10x12. Pan-photo Leitz).

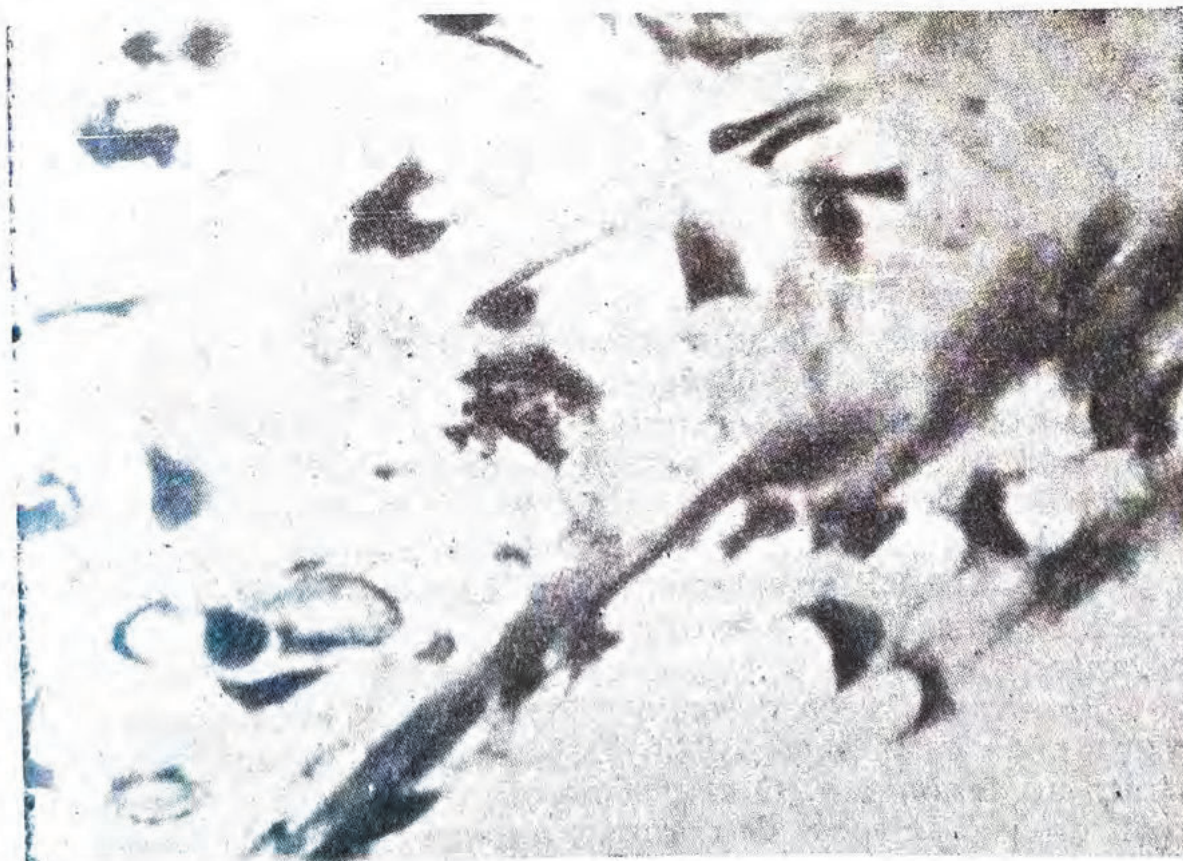


Fig. 9 — Dois macrófagos juntos apresentando grânulos de azoproteína em seus protoplasmas — corpo ciliar de coelho. Hematoxilina eosina (45x8 Pan-photo Leitz).

COMENTARIOS E CONCLUSÕES

Tivemos a impressão de que o azul de tripânio se deixava captar mais facilmente pelos macrófagos que o carmim. Da literatura se depreende, aliás, que os corantes benzidínicos possuem essa qualidade em grau mais acentuado que os demais.

Entre uma injeção de corante vital e o aparecimento do mesmo, nos macrófagos uveais há período de latência maior que o verificado noutros órgãos, tais como o fígado, nos quais a captação se inicia prontamente. O fato se explicaria pelo maior contato do sangue, cheio de corante, com os sinusoides desse órgão, nas paredes dos quais estão os macrófagos. Já no trato uveal, tal como ocorre nos tecidos conjuntivos, em geral, o corante terá que atravessar a parede capilar a fim de alcançar as células RE desses locais.

Coelhos sacrificados 20 horas após injeção de carmim ou azul de tripânio, não apresentam elementos corados na uvea, o que não sucedia ao fígado, que apresentava as células dos sinusoides cheias de corantes.

Uma única injeção de corante vital foi insuficiente para evidenciar os macrófagos uveais, apesar de termos empregado doses elevadas (0,5 g de carmim e 0,2 g de azul de tripânio). A' medida, porém, que sacrificávamos o animal após numero crescente de injeções, verificávamos mais intensa coloração das células RE. E' que o corante injetado se adsorve, em sua maioria, às proteínas do plasma das quais é captado pelos macrófagos com dificuldade, a maior parte do corante sendo eliminada. Devemos o fato, já sabemos, à capacidade adsorvente das proteínas do plasma para com os corantes.

O sistema RE dos órgãos de pronta captação, tais como o fígado, o baço e medula ossea, possuem células de enorme capacidade para dispor de micro-organismos que invadem a corrente circulatória. Cabe-lhes a maior parte dessa função e somente quando o germem é muito virulento, ou quando se sobrecarregaram os macrófagos desses locais (bloqueio) é que células RE doutros setores vão participar dessa função (Wright). O RE uveal começa a captar corantes quando aqueles órgãos já apresentam seus macrófagos carregados de corante.

Blotvogel havia descrito coloração vital no epitélio pigmentar da retina, em 1923. Depois dele não mais se referiram ao fenômeno. O exame de olhos de coelhos nos quais realizamos 5 injeções de corante, apresentavam pigmento no epitélio ciliar. Essa camada epitelial pertence, já o sabemos da embriologia, à retina que nesse local deixou de desenvolver qualidades sensoriais.

Temporariamente, as células hepáticas e o epitélio do túbulo renal apresentam corante dentro das mesmas, quando eliminam o excesso do mesmo. Esse fenômeno foi uma das razões que levou Aschoff a considerar a coloração vital mais interessadamente contribuindo para a concepção do sistema que estamos relatando.

Aproveitamos para dizer que, teóricamente, todas as células são capazes de fagocitar corantes, desde que as condições do meio para isso contribuam. Doses elevadas e repetidas em grande número poderão determinar, por exemplo, coloração vital de fibroblastos.

Os primeiros macrófagos a se apresentarem carregados de corante nessa membrana ocular são os que se situam no corpo ciliar. A' medida que aumentamos o número de injeções os macrófagos "corados" aparecem noutras porções do trato uveal, mas o corpo ciliar mantém sempre a dianteira no número de fagocitos "corados", seguido da coroide, a maioria se encontrando em torno dos capilares, principalmente, nos processos ciliares.

Schamudigal referiu-se ao fato de as porções anteriores da íris apresentarem-se desprovidas de macrófagos. Em nossas observações, também, constatamos uma menor frequência dos mesmos nas áreas apontadas quando a via de introdução era a venosa. Talvez isso se deva à peculiaridade dos vasos dessa região, com a adventícia muito espessa e capilares, com basal muito desenvolvida, que dificultaria a passagem do corante.

Usamos injeções de acetato de cortisona de 25 mg. diariamente, que precederam de dois dias à primeira aplicação do corante. Com isso visávamos atingir concentrações sanguíneas capazes de efeitos de hiper-cortismo. A dose de 25 mg. diários para animais de peso aproximado de 1.000 g seria, se calculássemos dose proporcional para homem de 60 quilos da ordem de 1.500 mg.

Os trabalhos de Ragan sobre a influência da cortisona nos tecidos de origem mesenquimal, mais a demonstrada influência da mesma em certos aspectos da formação de anticorpos, descritos por Dougherty, levaram-nos a pensar dos possíveis efeitos que o uso concomitante desse hormônio poderia determinar nos fenômenos de coloração vital.

O emprêgo da cortisona, contudo, não determinou resposta diversa dos casos em que apenas usamos o azul do tripano ou carmin.

O emprêgo de injeções sub-conjuntivais de corantes vitais foi executado, simplesmente, ou acompanhado da hialuronidase. Sabemos, que essa enzima fluidifica a substância fun

damental conjuntiva e o cimento entre as células epiteliais ou endoteliais. Pensamos, então, das vantagens que adviriam do emprêgo dessa enzima, juntamente com o corante.

A experiência evidenciou que essa mistura não surtia efeito na demonstração do R E uveal; apenas os macrófagos da conjuntiva e epi-esclera apresentavam mais intenso fenômeno de fagocitose. Concluimos, pois, que a via sistêmica é superior à via de aplicação sub-conjuntival para demonstrar células R E uveais.

O volume de corante aplicado, à primeira vista diminuto, torna-se apreciável se compararmos o mesmo ao volume do olho, (8cc) cujo R E uveal queremos demonstrar. Ora, as aplicações sistêmicas de 10 cc (no máximo, usamos 50 cc no total) foram capazes de corar macrófagos de todo organismo cujo volume aproximado é da ordem de 1.000.000 cc.

O emprêgo de corantes vitais com hialuronidase pela via sistêmica endo-venosa, não conseguiu apressar a deposição do corante como se conclui dos três animais sacrificados 12 horas após a injeção. Apresentavam raros macrófagos corados no corpo ciliar. O corante usado foi o azul de tripan a 5%.

A injeção de 1/2 cc de corante vital na câmara anterior do olho, resultava na deposição do corante no trabeculado, determinando, também, aparecimento da suspensão no canal de Schlemm e nas criptas irianas. Na raiz da íris pudemos constatar macrófagos corados, em pouco número; o resto da membrana uveal nada revela.

A experiência adquirida com o preparo e uso da azoproteína nos animou a prosseguir com a utilização de uma série de novos antígenos marcados que, provavelmente, trarão conhecimentos de grande utilidade à compreensão de fenômenos patológicos uveais. As dificuldades encontradas não foram poucas e, muito embora não tivéssemos podido empregar a azoproteína em maior número de casos, os resultados obtidos nos satisfazem já que, apenas, pretendíamos demonstrar a localização desse antígeno em células R E uveais.

Utilizámo-nos da via venosa para introdução da azoproteína no desejo de propiciar "iguais oportunidades" aos elementos macrofágicos. Em outra publicação veremos os efeitos da aplicação carotídea desta substância.

Os trabalhos de Landsteiner, de Sabin e de Kruse-McMaster evidenciaram, amplamente, a capacidade antigênica dessas azoproteínas.

Tínhamos o propósito de empregar azoproteína formada com gama globulina bovina a qual não obtivemos em tempo

para essa primeira experiência, daí termo-nos valido da ovalbumina que unimos ao Azul de Evans. A mesma foi, em parte, purificada pela cromatografia, e, em maior quantidades, através de precipitações alcoólicas repetidas.

Um dos aspectos que chama a atenção no emprêgo dessas cromoproteínas está na sua rápida captação pelos elementos macrofágicos que, segundo Kruse, 5 minutos após injeção, são encontradas nos macrófagos do fígado de ratos. Animais sacrificados 8,24 e 48 horas após única injeção apresentavam os macrófagos carregados de azoproteína (Kruse).

Sabin utilizou uma azoproteína vermelha que localizou no RE, verificando, ainda, que, à medida que os anticorpos aumentavam no plasma, diminuíram os depósitos celulares da cromoproteína em causa. Quando o título de anticorpos era máximo não encontrava indícios de antígeno nessas células. Essa correlação vinha reforçar conceito que atribue aos macrófagos participação no mecanismo da imunidade.

Burnet e Ferner, em 1949, referiu-se ao acúmulo de macrófagos e de outras células em tórno de áreas submetidas à ação de sensibilizantes. Pensou, então, na possibilidade desses macrófagos originarem anticorpos contra agentes sensibilizantes, tal como faziam contra antígenos sem essa característica.

Embora ainda não se tenha chegado a acôrdo quanto à identidade ou independência entre os mecanismos da imunidade e da alergia, parece haver entre os mesmos grande relação. Assim, o emprêgo de antígenos marcados de variada natureza, poderá proporcionar conhecimentos fundamentais à compreensão de fenômenos como as uveítas ditas alérgicas. Além disso, a sintenização de polipeptídeos marcados, talvez nos revele ainda mais a intimidade dos fenômenos de sensibilização.

O exame do trato uveal de coelhos em que empregávamos a azoproteína (azo-ovo-albumina em que o corante diazotizado foi o T 1824), revelou a presença de raros macrófagos, principalmente no corpo ciliar, carregados de granulos finos e aglomerados mais grossos de corante arroxeadado no protoplasma dessas células que admitimos como azoproteína. Esses animais apresentavam a urina de coloração normal, o que não sucede aos submetidos a corantes vitais, que apresentam-na inicialmente, colorida.

Empregamos duas injeções de 8 cc cada uma, em dois dias seguidos, na veia marginal do coelho. A primeira reação que se verificava era uma vaso-dilatação imediata (efeito histamínico) normalizada 20 minutos depois. Alguns ani-

mais, ao fim de 10 horas, apresentavam-se diarreicos, assim se conservando até a morte.

A razão de empregarmos doses relativamente elevadas, em torno de 100 mg, se juntarmos as duas doses, estava no desejo de garantirmos a positividade de nossos resultados nesta primeira tentativa, após esforços tão grandes para obter a azoproteína em aprêço.

A captação mais rápida verificada com as azoproteínas, talvez, se explique por constituírem material metabolizável capaz de ser assimilado ao protoplasma dos macrófagos. Talvez sirvam para a sintetização dos anticorpos, pois que desaparecem das células à medida que aumenta o título dêstes no plasma, no dizer de Sabin e Kruse.

Ao findarmos esta exposição julgamos haver encontrado campo para muitas investigações no R E uveal. Esperamos que, por ocasião da defesa desta tese, novos resultados estejam coligidos, completando e ampliando informações aqui emitidas, que outro não é nosso desejo senão contribuir para estudo do trato uveal.

S U M A R Y

This paper was presented by the author in June, 1956 to the Dean of the National School of Medicine — University of Brazil, Rio de Janeiro, in order to be admitted in the contest for the position of Adjunct Professor of Ophthalmology of the same School.

The author discusses our present knowledge of the Reticulo Endothelial System of the eye and reports some experiments he did in the rabbit in order to know how the use of vital dyes in animals submitted to cortisone or to the use of same substances dissolved in hydase solutions would affect the phagocytic power of RE cells of the uveal tract. He also employed an azoprotein for the study of the RE cells of the uveal tract as a preliminary to the study of uveitis in which he is working at the moment. The azoprotein referred to in this paper was synthesised by coupling the Evans blue, after diazotisation, with ovalbumin. The cromoprotein was purified in part by repeated precipitations in alcohol, the other portion by chromatography.

The author is going to publish very soon, in this journal, his second paper on the subject, covering the use of others azoproteins in the study of experimental uveitis by provoking sensibilization phenomena, as part of a series of papers to be written on that matter, with the employment of other traceables substances.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- | | | |
|------------------------------------|--|--------------------------|
| ACARDI, V. e
FONTANA, G. | Boll. d'Oculist.: 1931,10,1309 | RE ocular |
| ANDERSON, A. | Pathology: Saunders, 1953 | |
| ASCHOFF, L. | Lectures on Pathology: Hoeber, 1924 | |
| BAQUIS, M. | Bol. Oculistica: 1929,8,342 | RE ocular |
| BENNET, A e colaboradores | Phase contrast Microscopy: Wiley, 1951 | |
| BENSLEY, B. | Practical Anatomy of the Rabbit: Blakiston, 1950 | |
| BERRY, L. e colaboradores | J. Bacteriology: 1949,57,603 | Detergentes e fagocitose |
| BJORNEBOE, M. e colaboradores | Bull. Johns Hopk. Hosp.: 1950,86,131 | Cortisona |
| BOUFFARD, G. | Ann. Inst. Pasteur: 1906,20, 539 | Corantes vitais |
| BOYD, W. | Fundamentals of Immunology: Interscience, 1949 | |
| BOYD, W. e
HOOKER, S. | J. Immunology: 1941,27,125 | Imunidade |
| CAMERON, G. | The physiology of the cell: Boyd, 1952 | |
| CAPPEL, D. | J. Path. Bacteriology: 1930,33,175 | Corantes vitais |
| CAPPEL, D. | J. Path. Bacteriology: 1929,32,629 | RE |
| CARPENTER, P. | Immunology and Serology: Saunders, 1956 | |
| CARREL, A. e
EBELING, A. | J. Exp. Medicine: 1926,44,285 | Macrófagos |
| CARREL, A. e IN-
GEBRIGSTEN, R. | J. Exp. Medicine: 1912,15,287 | Anticorpos
macrófagos |
| CASTELLO, B. | Ann. Ottalm. Clin. Oculist.: 1927,55,607 | RE ocular |
| CHAIN, E. e | J. Exp. Pathology: 1940,21,324 | Hialuronidase |

GUTHRIE, E.		
CLARK, E. R. e CLARK, E. L.	Am. J. Anatomy: 1930 b,46,149	Macrófagos
COONS, A.	Symp. Soc. Exp. Biology: 1952,6,168	Localização antígeno
COONS, A. e co- laboradores	J. Exp. Medicine: 1951,93,173	Localização anti- geno
CRAMPTON, C. e HAUROWITZ, F.	Science: 1950,112,300	
DIXON, F. e cola- boradores	Science 1951,113,274	Localização anti- geno
DOUGHERTY, T. e colaboradores	Proc. Soc. Exp. and Med.: 1944, 56,28	Cortisona
DOWNEY, H.	Hand-book of Hematology: Hoeber, 1938 Volume segundo	
EBBERT, R. e FLOREY, H.	Physiol. Rev.: 1931,11,277	Macrófagos
EHRICH, W. e colaboradores	J. Exp. Medicine: 1949,90,157	Anticorpos
ELLIOT, C.	Bull. Johns Hopk. Hos.: 1926,39,149	Macrófagos coelho
EVANS, H.	Science: 1914,34,443	Corantes benzidínicos
EVANS, H. SCOOT, K.	Carnegie Institute Publica- tion 273	
FARINA, F.	Ann. Ottalm. Clin. Oculist.: 1928,56,440	RE ocular
FERRATA, A.	Le emopatie: Soc. Edit Li- breria, Milano, 1933	
FERRIS, E.	The care and breeding of la- boratory animals: Wiley, 1950	
FENN, W.	J. Gen. Physiology: 1921,5,439,465,575	Fagocitose
FENN, W.	J. Gen. Physiology: 1923,5,311	"
FLOREY, H.	Lectures on General Patho- logy: Saunders, 1954	
FRIEDENWALD. J.	Ophthalmic Pathology: Saunders, 1952	
GASTEIGER, H.	Archv. f. Augenheik: 1934,108,408	RE ocular

GOLDMANN, E.	Beitz. z. klin. Chir.: 1909,64,192	Coloração vital
GOODMANN, L. e GILMANN, A.	Pharmacological Basis of Medical Practice McMillan, 1955	
GORDON, A. e KATSCH, G.	N. Y. Acad. Science: Volu- me de 1949	Cortisona
GREEP, R.	Histology: Blakiston, 1954	
HARRIS, T. e EHRICH, W.	J. Exp. Medicine: 1946,84,157	
JEFFÉ, R.	Physiol. Rev.: 1931,11,272	
KASS, E.	Am. Rev. Biology: 1953,7,361	Cortisona
KRUSE, H. e MCMASTER, P.	J. Exp. Medicine: 1949,90,452	
KYIONO, K.	Die Vitale Karminspeiche- rung: Gustav Fischer, 1914	
LANDSTEINER, K.	The specificity of serological reactions: Harvard Uni- versity Press, 1945	
LEDERER, E. e LEDERER, M.	Chromatography: Elsevier Publishing Co.: 1953	
LEWIS, M. R. e LEWIS W. R.	J.A.M.A.: 1925,84,798	Macrófagos
LIBBY, R. e MADISON, C.	J. Immunology: 1947,55,15	Localização anti- geno
MAXIMOW, A. e BLOOM, W.	Text-book of Histology: Saunders, 1938	
MC CLUNG, C.	Text-book of Microscopy: Hoeber, 1949	
METSCHNIKOFF, E.	Immunity and Infective Diseases Cambridge Uni- versity Press, 1905	
MEYER, K. e RAPPORT, M.	Advanc. Enzimology: 1952,13,199	Localização anti- geno
MORAUD	Archive d'Ophthalmologie: 1934,51,582	RE ocular
MUDD, E. e MUDD, S.	J. Exp. Physiology: 1933,16,625	Fagocitose
MUDD, S. e cola- boradores	Physiol. Rev.: 1934,14,210	"
OAKLEY, C. e co- laboradores	J. Path. Bacteriology: 1951,63,33	Localização anti- geno

PONDERS, E.	J. Gen. Physiology: 1928,11,757	Tensão superficial fagocitose
POVOA, H.	Noções de Anatomia Patológica: J. Comércio, 1931	RE, capítulo XIV
RADOS, A.	Klin. Mbl. Augenheik: 1914,52,421	RE ocular
RIBBERT, T.	Ztschr. f. Al. Physiol.: 1904,4,201	Coloração vital
ROCHOND- DUVINGNEAUX	Les Yeux des Vertébrés: Masson, 1943	
SABIN, F.	Physiol. Rev.: 1922,2,38	Macrófagos
SABIN, F.	J. Exp. Medicine: 1939,70,67	Localização anti- geno
SACHS, B.	Physiol. Rev.: 1926,6,504	RE
SCULLICA, F.	Ann. Ottalm. Clin. Oculist.: 1929,57,15	RE ocular
SHANUDIGEL	Graef. Archiv.: 1931,36,93	RE ocular
SMETANA, H.	Am. J. Pathology: 1947,23,255	Localização anti- geno
THORN, G. e co- laboradores	J.A.M.A.: 1948,137,1005	Cortisona
VOLTERRA	Boll. Soc. Ital. Biol. Experi- mentale: 1929,4,3	RE
WALKER, B. e co- laboradores	Biochemistry and Human Metabolism: W. Wilkins: 1952	Coloides
WILSON, G. e MILES, A.	Principles of Bacteriology: Arnold, 1955	
WRIGHT, H. e CLARK, W.	J. Path. Bacteriology: 1944,56,572	Imunidade

Trabalho da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Med. da
Universidade de S. Paulo Serviço do Prof. Cyro de Rezende

DIABETE E HIPERTENSÃO

MANOEL DE BARROS MATTOS

SERGIO LUSTOSA CUNHA

Médicos Auxiliares

A observação frequente do diabetes mérito associado à hipertensão arterial, fez com que vários autores, não considerassem a retinopatia diabética como uma entidade isolada, mas, decorrência de alterações oftalmoscópicas produzidas pelas hipertensão, sobre um terreno diabético.

Entre outros pesquisadores contrários à essa hipótese Ballantyne (4), acentuou a importância da retinopatia diabética que pode ocorrer sem elevação tensional e além disso com características próprias (microaneurismas; exsudatos brilhantes, confluentes; alterações venosas; etc.) que lhes dão individualidade patológica.

O mesmo autor, (5) estudando as retinopatias hipertensiva e diabética, separou perfeitamente as duas entidades vasculares. As alterações da retinopatia diabética, são observadas no setor venoso da circulação (vênulas e capilares venosos), enquanto que as da retinopatia de hipertensão atingem as arteriolas e pré capilares. Os microaneurismas considerados como patognomônicos da retinopatia diabética, também são observados nos capilares venosos, consequência da fragilidade vascular, que segundo Ballantyne é produzida por acúmulos de lipóides no endotélio da íntima. Os microaneurismas também foram demonstrados anatomo-patologicamente (Ashton (2)) em indivíduos normais, e, em outras entidades vasculares não diabéticas.

As alterações retinianas decorrentes do comprometimento vascular nestas entidades, também permitem a caracteri-

Recebido para publicação em 9-4-57.

zação de cada quadro oftalmoscópico. Os exsudatos duros, brilhantes, coalescentes com predileção para a área macular da retinopatia diabética diferenciam-se perfeitamente dos flocosos, superficiais, da retinopatia hipertensiva. As hemorragias púntiformes, profundas do primeiro quadro são substituídas pelas superficiais em "châma de vela" no segundo. A evolução das perturbações hemorrágicas também têm importância diagnóstica; as hemorragias retinianas do diabético são de reabsorção lenta, tendência à confluência e penetração no vítreo com organização conjuntival posterior (retinite proliferante). O edema da retina e da papila são encontrados exclusivamente na retinopatia hipertensiva.

A associação frequente da hipertensão e diabetes, anteriormente citada, leva a um quadro oftalmoscópico mixto, tido como característico por Bonnet e Bonamour (6) que descreveremos posteriormente.

Aarseth (1) estudando 288 diabéticos, dos quais 121 com retinopatia, encontrou 46,3 % portadores de diabetes e hipertensão. Esta associação têm sido constatada predominantemente nos homens jovens e nas mulheres de mais idade.

Em trabalho publicado com Attadia e Rebocho (10), podemos constatar, que em 72 diabéticos, 30 ou seja 41,6 %, apresentavam hipertensão arterial e dêstes, apenas 6 sem retinopatia.

Sabe-se igualmente que nos diabéticos de longa evolução, estabelece-se uma lesão renal específica, a glomérulo-esclerose intercapilar (doença de Kimmelstiel-Wilson), da qual a hipertensão é um dos principais sinais.

Estabelecida esta premissa, em face de diabéticos com longa evolução, podemos considerar a glomérulo-esclerose intercapilar como causa da hipertensão?

Wilson e colaboradores, em estudo necroscópico de pacientes diabéticos jovens, mal controlados clinicamente e com a doença há muito tempo, verificaram alterações renais diversas como: pielo-nefrite aguda e crônica, arterioesclerose, arterioloesclerose, e, gloméruloesclerose intercapilar.

A êsse conjunto de alterações renais dos diabéticos chamaram nefropatia diabética, que é um dos componentes da síndrome vascular do diabete, juntamente com retinopatia e artériopatia periférica.

Logo, a glomérulo-esclerose intercapilar, encontrada em igual percentagem com a retinopatia constitue um diagnóstico de suspeita, em virtude da mesma sintomatologia clínica produzida por outras afeções renais.

O quadro oftalmoscópico considerado patognomônico da

associação hipertensão e diabète é constituído por alterações essencialmente venosas assim discriminadas:

- a — buquês de capilares néoformados
- b — dilatações e ectasias venosas
- c — nós e laços venosos
- d — embainhamentos das veias por manguitos de cristais.

Descreveremos pormenorizadamente êsses elementos, cuja importância semiológica será acentuada.

a — Buquês de capilares néoformados

Estes agrupamentos de capilares néoformados, são encontrados de preferência no disco papilar, nos cruzamentos artério-venosos, e raramente nos ramos venosos periféricos. O aparecimento desta circulação anômala se verifica em presença da estase sanguínea ao nível da lâmina crivada e dos cruzamentos artériovenosos. Constitue sinal mais marcante desta estase, e que precede à néoformação vascular, o aparecimento de sufusões sanguíneas nos pontos já citados.

Posteriormente à néoformação vascular, observa-se a organização do tecido conjuntivo em véu delicado e transparente, já nos trabalhos de Klien (9)—1938, considerado patognomônico do diabete. A esta retinite proliferante, digamos, diabética, se oporia aquela proliferação conjuntival que se segue às hemorragias recidivantes do vítreo e outros quadros exudativos; nestas, o tecido conjuntivo é o primeiro a aparecer vindo em seguida os vasos néoformados.

b — Irregularidade do calibre das veias

Na retinopatia diabética, as alterações venosas cuja importância têm sido ressaltada há muito tempo, são de uma gama variavel, desde um leve turgor até dilatações e grandes ectasias. No quadro particular em estudo assumem configurações bizarras e características: dilatações moniliformes intercaladas entre trajetos normais — “gôtas pendentes” nos vasos horizontais, e, “ninhos suspensos” nos de disposição vertical.

c — Laços venosos

Nos trajetos venosos, já com as alterações anteriormente citadas, encontramos curvaturas as vezes completas formando verdadeiros laços. A origem destas alterações vasculares seria devida ao edema e hemorragia retinianas que levando à dissociação do tecido, provocariam encurvamento dos vasos;

a organização conjuntiva das hemorragias iria fixar as alças vasculares em posição anômala.

d — Embainhamentos cristalinos

Outro fato de observação constante na associação hipertensão arterial e diabetes é a deposição de verdadeiras bainhas cristalinas em torno das veias. Estes embainhamentos se repetem, em um mesmo ramo venoso, com intervalos variados e são mais encontrados nos cruzamentos artério-venosos e nas proximidades dos laços venosos. Estas alterações foram anteriormente descritas por Hirschberg (8), em 1897, no exame de pacientes diabéticos.

Qual seria a significação real e o prognóstico destas alterações vasculares? Bonnet e Bonamour (6) referem não possuir comprovação anátomo-patológica, porém acreditam com Beauvieux e Pesma que são constituídos por acúmulos de lipídes e depósitos calcáreos. Igualmente não avaliaram da importância dêste sinal.

Após a descrição do quadro oftalmoscópico, os citados AA. depararam com pacientes portadores de hipertensão e diabetes sem os sinais apontados, assim como diabéticos sem hipertonia, apresentando as alterações próprias da associação mórbida. Como explicação possível dêstes fatos referem a eventualidade de uma fase de involução tensional em pacientes anteriormente hipertensos, fato confirmado em alguns, pelo estudo dos antecedentes pessoais. Em conclusão, chamam a atenção do clínico e do oftalmologista, para um tipo especial de diabete mérito associado à hipertensão arterial, acompanhado de um quadro oftalmoscópico característico: retinopatia-diabético-hipertensiva. O encontro dêste quadro fala a favor de uma forma grave de diabete, de sombrio prognóstico para a visão e de bastante reserva quanto à sobrevivência do paciente.

De algum tempo para cá, temos procurado estes achados fundoscópicos na vigência da associação diabética mérito e hipertensão arterial, tendo em vista constatação dos sinais descritos como característicos, assim como temos observado a evolução dos mesmos. O reduzido número de casos e a necessidade de um maior tempo de observação nos faz deixar para posterior publicação, com a respectiva documentação fotográfica, o nosso próprio material de estudo.

RESUMO

Os AA. acentuam a individualidade da retinopatia diabética. A comum associação do diabete mérito com a hiper-

tensão arterial poderá produzir um tipo mixto de retinopatia caracterizada por alguns sinais descritos e publicados a primeira vez por Bonnet e Bonamour. Este quadro é caracterizado por: 1 — capilares néo-formados na papila ou nos cruzamentos artériovenosos.

2 — dilatações e ectasias nas veias.

3 — laços e nós nas veias.

4 — embainhamentos cristalinos das veias.

Estes sinais acima descritos caracterizariam uma especial e grave forma de diabete mérito com um mau prognóstico para a visão e sobre a vida do paciente. Os AA. observaram vários casos nos quais estes sinais eram evidentes e que após um maior tempo de observação e com a respectiva documentação fotográfica deverão ser publicados.

SUMMARY

The AA. emphasize the individuality of diabetic retinopathy. The common association of diabetes mellitus and hypertension will produce a type of mixed retinopathy characterised by several signs described and published the first time by Bonnet and Bonamour. This picture is characterised by: 1 — new formed capillaries on the disk or arterio-venous crossings; 2 — dilatations and ectasies of the veins; 3 — laces and knots of the veins; 4 — crystalline sheathings of the veins.

These signs above described are characteristic of a special serious form of diabetes mellitus with a bad prognosis for vision and patient's life. The AA observed some cases in which these signs were evident and with a better follow up and photographic documentation will be published in a following paper.

BIBLIOGRAFIA

- (1) — Aarseth, S.: Cardio-vascular-renal disease in diabetic mellitus. Acta Med. Scand. Suppl. 281. Oslo 1953.
- (2) — Ashton, N.: Retinal microaneurysms in the non diabetic subject. Brit. J. Ophth. 35:189-212, 1951.
- (3) — Ashton, N.: Vascular changes in diabetes. — Brit. J. Ophth. 33:407, 1949.
- (4) — Ballantyne, A. J.: Loewenstein, A.: Retinal microaneurysms and punctiform hemorrhages. — Brit. J. Ophth. 82:593-599, 1944.

- (5) — Ballantyne, A. J.: Retinal changes associated with diabetes and with hypertension. — Arch. Ophth. 33:97, 1945.
- (6) — Bonnet, P.: Altérations de la rétine en rapport avec les affections générales. — Masson Ed. Paris, 1947.
- (7) — Gifford, E. S.: The unsolved problem of diabetic retinopathy. Med. Clin. North. Amer. 39:1671-1683, 1955.
- (8) — Hirschberg, V : Dtsch. Med. Wschr 51:1180-1890. Cit. Muller (11).
- (9) — Klien, B.: Retinitis proliferans. — Arch. Ophth. 20:427-436, 1938.
- (10) — Mattos, M. B. e col.: A significação clinica da retinopatia na síndrome vascular do diabete. — Rev. Hosp. Clin. 11:83-91, 1956.
- (11) — Muller, H. K. e col.: Manifestações oftalmológicas nos distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono: sobre a retinopatia diabética — Arq. Bras. Oft. 17:127-172, 1954.
- (12) — Rénard, G.: Considérations sur la pathogénie de la rétinite diabétique. — Arch. d'Ophtal. 10:180-184, 1950.
- (13) — Wilson, L. e col.: Diabetic nephropathy a clinical syndrome. — New England J. Med. 245:513-517, 1951.