

FACULDADE DE MEDICINA E CIRURGIA DE SÃO PAULO

DIRECTOR DR. ARNALDO VIEIRA DE CARVALHO

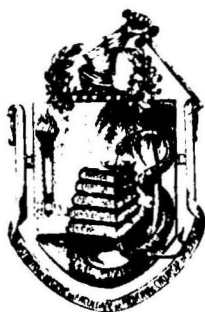
INSTITUTO DE HIGIENE BOLETIM N. 3

DIRECTOR DR. SAMUEL T. DARLING, PROFESSOR DE HIGIENE

Intoxicação pelo Betanaphтол no Tratamento da Uncinarirose

POR

WILSON G. SMILLIE M. D.



Publicado sob os auspícios do Governo do Estado de São Paulo
e da Fundação Rockefeller, Estados Unidos

Intoxicação pelo betanaphthol no tratamento da uncinariose

por

WILSON G. SMILLIE, M. D.

(Laboratório de Higiene da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo)

O betanaphthol é um phenol da serie da naphthalina, largamente usado em certas moléstias da pelle, assim como desinfectante intestinal. A dose, geralmente recommendada para uso interno, é de 0,2 a 0,5 grammas. A referida droga é de uma utilidade especial, visto ter um alto coefficiente carbólico; e, na dosagem recommendada, ser considerada como innocua para o doente. Os pharmacologistas em geral affirmam que a droga não é desdobrada em grande extensão, no intestino nem é ali absorvida; e, sim excretada inalterada nas fezes.

Nestes ultimos annos, descobriu-se que o betanaphthol é uma substancia util no tratamento da uncinariose. Do ponto de vista theorico, si a droga, é eficiente e não toxica, tornaria-se uma esplendida addição ao arsenal anthelmintico, visto preencher muitos dos requisitos para um bom vermifugo.

Exemplos: tem uma formula chimica conhecida, pôde ser prompta e economicamente preparada no estado puro, e, desse modo, a dosagem pôde ser facilmente regulada. É um composto estavel, tendo sido considerado sem, pre como levisimamente toxico para quem o toma na dosagem geralmente recommendada.

As propriedades anthelminticas da droga têm produzido, porém, alguma desillusão. Embora não tendo sido largamente estudada a sua eficiencia, o conec-to geral da opinião tem sido que o betanaphthol, em pequenas doses, de 0,5 a 1,0 grammas, não se presta a remoção de grande porcentagem dos ancylostomas existentes num caso grave de ancylostomose, e tem mostrado pouco ou nenhum effeito contra outros parasitas intestinaes. (1) Bailey, Darling e Hacker, numa pequena serie de experiencias comparativas, cuidadosamente conduzidas, verificaram que um só tra-

amento com 40 grãos 2,6 grammas de betanaphthol não removeu mais do que 26,7% dos angios, com os restantes não houve symptomas tóxicos.

(II) Hackett tratou 1.114 casos de ancylostomose com betanaphthol, usando uma dose de 4,5 grs. para adultos com dose proporcional para crianças. Repetiu o tratamento uma semana mais tarde, e, no fim de mais duas semanas, fez exame de fezes em todos os casos. Verificou que só 22% dos casos tinham sido curado pelo betanaphthol. Dois casos houve, na serie, que revelaram symptomas tóxicos. Foram registados summariamente como "casos de forte depressão, com syncope". Não houve casos fataes. Refere-se elle, tambem, a uma communicação pessoal do Dr. Libano, de Bello Horizonte, que teve, em sua clinica, dois casos de hematuria fortissima, apóz a administração de betanaphthol na uncinariose.

(III) W. F. F. Kerr, de São, tratou 90 prisioneiros com 90 grãos 6,0 grms. de betanaphthol fazendo preceder e seguir-se ao medicamento um purgante salino: houve tres casos fataes, devidos, como elle suppõe, á febre hemoglobinurica; si bem que elle suppõe que o anthelmintico provocou o accesso de hemoglobinuria. Todos os casos fataes tinham tido, havia pouco a malária, e na região prevalecia a febre hemoglobinurica. Todos os tres casos revelaram symptomas sérios dentro de 24 horas apóz a administração do betanaphthol, e todos morreram nas 24 horas que se seguiram. A efficiencia anthelmintica da droga nessa serie não foi estudada. O. C. Low, em suas observações sobre o relatório de Kerr, citou um caso tratado com 4 grs. (6 grãos) de betanaphthol, dando, como resultado, "lethargia, estado semi-comatoso e escarros sanguíneos". Affirmou crer que a hemoglobinuria, nos casos fataes de Kerr, não foi de febre hemoglobinurica mas directamente devido ao betanaphthol. R. C. Cockin, commentando o relatório de Kerr, citou uma serie de 1400 casos de ancylostomose tratados por elle, com betanaphthol, nas Indias Occidentaes. Não se refere á dose. Houve cinco casos em que

appareceram symptomas urinaes identicos aos observados na febre hemoglobinurica, demorando, porém, o exame spectro copico da urina, que se tratava de hemato-porphyrinuria. A urina clarificou-se dentro de 24 a 48 horas, não havendo casos fataes.

IV) Bayma e Alves desenvolveram um novo methodo para o tratamento da uncinariose com betanaphthol, no qual usam doses muito maiores do que as anteriormente usadas. Seus casos foram tratados no hospital, sob cuidadosa fiscalisação. Recommendam elles um purgante salino preliminar, e, no dia seguinte, dão seis grammas de betanaphthol em doses separadas: uma grammia de 15 em 15 minutos, até completarem-se as seis. Esse tratamento é repetido em tres dias successivos, com uma dose total de dezoito grammas da droga. Dá-se um purgante salino final, duas horas depois da ultima capsula de betanaphthol no ultimo dia de tratamento. Os autores registam, com esse methodo de tratamento, 85% de casos curados, não havendo mais resultados com taes doses elevadas.

V) Gonzaga e Lima, trabalhando sob a direcção do Dr. Neiva, do Serviço Sanitario de S. Paulo, alteraram levemente o tratamento Bayma-Alves, afim de tornal-o mais pratico para a clinica em larga escala. Omittem o purgante preliminar e dão seis grammas de benaphthol de uma só vez, logo de manhã, repetindo o tratamento por tres dias successivos. Os pacientes são submettidos a uma dieta leve durante o tratamento, dando-se um purgante salino duas horas depois da ultima dose de betanaphthol. Relatam ter tratado 400 casos por esse methodo, todos de infecção grave, obtendo 73,5% de curas. São entusiastas pelo uso da droga e recommendam-na como altamente efficiente e innocua para a eliminação das uncinarias. Não verificaram nenhum symptoma toxico grave, embora alguns pacientes sentissem cephalalgia, dor abdominal, leve albuminuria, e hematuria mas esses symptomas eram benignos e passageiros. Tres casos desenvolveram diarrhea sanguinea. Julgam provavel que os casos de hematuria citados pelo Dr. Libano, tenham

sido devidos a alguma molestia renal anterior e suggerem que não se deve dar betanaphtol a individuos que têm lesão renal.

O relatório de Gonzaga e Lima era tão animador que parecia, no caso de os seus resultados poderem ser substanciados, ter-se descoberto um methodo ideal para o tratamento da ancylostomose. O thymol e o oleo de chenopodio, outras duas drogas geralmente usadas no tratamento da ancylostomose, têm sido considerados como mais efficazes do que o betanaphtol; mas, seus symptomas toxicos são mais frequentes e graves do que os produzidos pelo betanaphtol, na dosagem geralmente recommendada. Gonzaga e Lima affirmam que, em sua experiencia, o betanaphtol, na alta dosagem que usaram, era, praticamente, atoxico, quasi tão efficiente como o thymol e muito mais efficiente que o oleo de chenopodio.

Afim de verificar a efficiencia e a toxicidade de grandes doses do betanaphtol na uncinariose, emprehenderam-se series de experiencias. Os resultados obtidos em relação a efficiencia do vermifugo serão publicados mais tarde em quadros comparativos, com os resultados obtidos com outros vermifugos. Os resultados toxicos que se seguiram á administração de largas doses de betanaphtol foram tão surprehendentes e importantes, que são registrados reparadamente.

1.ª EXPERIENCIA

A primeira experiencia teve como unico fim verificar a efficiencia do betanaphtol nos casos graves de uncinariose. Foi feita num grupo de colonos, numa fazenda de café, perto de Ribeirão Preto, no Estado de S. Paulo. Foram escolhidos, dentre os colonos, vinte e nove trabalhadores de diversas edades, havendo numero quasi igual para ambos os sexos. Foram escolhidos dezenove adultos e dez creanças, sendo estas de seis a quatorze annos. Antes do tratamento, foi examinada a urina em cada caso, afim de que individuos que soffressem dos rins não tomassem o medicamento. A media de hemoglobina, no gru-

po, era de 63,2% (Hemoglobinometro de Dare). Não havia casos de anemia aguda. Seguiu-se o tratamento usual recommendado por Gonzaga e Lima, a saber: uma dose de seis grammas de betanaphtol em tres manhãs successivas, sendo a dose final seguida, d'ahi a duas horas, de um purgante salino. As creanças, deu-se a dose proporcional, recommendada pelos referidos autores, como se segue:

5 a 10 annos	3 grs. por dia
10 a 15 annos	4 grs. por dia
15 a 20 annos	5 grs. por dia
20 a 50 annos	6 grs. por dia

Não foram tratadas creanças de menos de cinco annos. O medicamento usado foi o betanaphtol sublimado de Mallinckrott: lote novo, cuidadosamente conservado em envoltório fechado e escuro e a administração se fez toda de uma vez, em capsulas duras de gelatina, com um pouco de agua. Observou-se uma dieta leve durante o tratamento.

Os symptomas produzidos foram benignos e passageiros. Quasi não houve vomitos, si bem que, em regra, houve nauseas e mau estar abdominal. Esses symptomas duraram de uma a duas horas, e não foram fortes. Um menino de seis annos vomitou cinco ou seis vezes na manhã do segundo dia de tratamento, mas, á tarde, estava bom outra vez. Muitos dos pacientes trabalharam na roça durante o tratamento, excepto na manhã do ultimo dia, quando se deu o purgante. Todas as manhãs recolhia-se a urina de cada paciente. Um caso revelou um ligeiro vestigio de albumina no terceiro dia, e outro teve um ligeiro vestigio de albumina na urina nos tres dias de tratamento. Nenhum dos casos foi de urina altamente colorida, turva ou sanguinea. As conclusões dessa primeira experiencia foram que o betanaphtol em doses de dezoito grammas, só é levemente toxico. É importante notar que não havia casos de malaria nessa fazenda, nem havia menção de um unico caso de malaria no valle desde ha muitos annos. Não havia, no grupo tratado, casos de augmento do baço evidentes, e todos

os pacientes afirmam que não tinham tido ataque de febre intermitente havia pelo menos dez annos.

2.ª EXPERIENCIA

Afim de se obter maior serie de casos, emprehendeu-se nova experiencia em outra fazenda de café, em condições um pouco differentes. Nesta colonia, foram tratados trinta pessoas, sendo dezenove adultos e onze creanças. Ao passo que o primeiro grupo tinha sido composto quasi inteiramente de colonos italianos, o segundo era composto de brasileiros, mulatos e negros. Alguns dos do grupo tinham tido malária havia dois annos e havia um ou dois casos de anemia aguda. A média de hemoglobina do grupo era de 69,0 "... Como na experiencia anterior, a dose de betanaphthol foi de dezoito grammas para os adultos, 6 grammas em tres dias successivos, com dose graduada para as creanças. Os effeitos toxicos da droga não foram graves. Nos apontamentos tomados lê-se o seguinte:

"O facto mais notavel a respeito do tratamento é a inteira ausencia de symptoms. O tratamento está sendo feito duraute uma colheita trabalhosa, e a maior parte dos pacientes trabalhou na roça durante os tres dias da medicação."

Houve, contudo, uma excepção á regra geral: um menino de dez annos, mulato, o caso n.º 25, que manifestou symptoms alarmantes no primeiro dia de tratamento.

Casa N. 25

O caso n.º 25 era um menino mulato, pouco desenvolvido e mal nutrido, filho de um colono que morava mais no interior, numa grande fazenda de café. Apesar de sua fraqueza era obrigado a trabalhar o dia todo na roça. Era fraco, pallido e apathico. Tinha tido, tres annos antes, malária muito forte, que o prendera ao leito durante quatro meses. Desde então, nunca esteve bom, embora não tivesse calafrios nem febre. Sentia-se o baço a dois dedos abaixo do rebordo costal,

estava firme e não era doloroso á pressão. O exame da urina foi negativo quanto á presença de albumina pela reacção com o acido acetico.

Deram-se a esse menino 4 gra. de betanaphthol, ás 7 horas da manhã de 12 de Março de 1919. Depois do tratamento teve elle muitas nauseas e dores abdominaes, vomitando duas vezes. Durante a tarde teve tres evacuações abundantes e pastosas, sentindo-se logo sufficientemente alliviado para brincar no terreiro com seus amigos. Á meia noite despertou com fortes dores abdominaes, nauseas e febre. Na manhã seguinte, ao ser examinado, queixou-se de forte dôr abdominal e vomitou frequentes vezes. Tinha o abdomen molle, excepto na região do baço, onde havia espasmo muscular. O baço estava firme, sendo encontrado a quatro dedos abaixo do rebordo costal, e era muito doloroso á pressão. O pulso era lento e regular, não havendo febre. A urina era escura, mas não continha sangue fresco.

A 14 de Março, quarenta e oito horas após o tratamento, o menino peiorou. Durante a noite, a urina tornou-se muito vermelha e escassa. A urina expellida nessa manhã era escura e turva, mas sem a côr vermelha de sangue. A pesquisa de albumina na urina pela reacção desta ao acido acetico deu resultado fortemente positivo. Os vomitos tinham cessado, mas a dôr abdominal tornára-se mais intensa. O quadrante superior esquerdo do abdomen tinha-se tornado extremamente doloroso á pressão, e os musculos dessa região estavam rigidos. A margem inferior do baço só com difficuldade podia ser determinada, sendo encontrada a, approximadamente, 8 centimetros abaixo da extremidade costal. O orgão estava muito duro.

Durante as vinte e quatro horas seguintes o menino peiorou muito. Estava notavelmente abatido com a face mirrada e encovada. Visivelmente soffria bastante. Estava deitado constantemente sobre o lado direito, com as pernas encolhidas sobre o abdomen e com a respiração curta, superficial, difficil

e penia. O quadrante superior esquerdo do abdômen tornou-se tão doloroso que o menino gritava mal se lhe tocava na pelle. Os outros quadrantes do abdômen não eram dolorosos a pressão. Não foi possível apalpar o fígado, nem havia sensibilidade aumentada nessa região. Devido a sensibilidade e rigidez do quadrante superior esquerdo, não se podia apalpar o baço, e, mesmo a percussão não foi satisfatória, embora fosse possível determinar a margem inferior do baço bem abaixo do umbigo. A temperatura do menino tinha-se elevado a 39,2° C.; as pulsações, na média, eram de 120 por minuto e a respiração subia a 34 por minuto. A conjunctiva manifestava um começo de icterícia. A urina era escassa, mas não sanguinolenta. A reacção, quanto a presença de albumina, foi fortemente positiva. Parecia enunciar a ruptura do baço.

No dia seguinte, quatro dias depois do tratamento, houve uma leve melhora: havia menos dor abdominal e menos prostração. A temperatura era de 37,5° C.; o pulso, 120 e a respiração, 30 por minuto. As respirações eram superficialles, mas menos penosas. Todo o abdômen estava tenso, com notavel rigidez em todo o quadrante superior esquerdo. A apalpação do baço era impossível, mas a borda superior foi determinada pela percussão no sexto espaço intercostal, na linha axillar anterior, e a margem inferior abaixo do nível do umbigo. A icterícia tinha augmentado levemente. A urina era escassa e turva, com traços de albumina. A cor da urina tinha clareado consideravelmente nas ultimas 24 horas.

Desde esse dia, o menino apresentou uma melhora rapida, com o desaparecimento da icterícia, a ausencia de albumina na urina e diminuição do tamanho do baço. A sensibilidade á pressão e o espasmo muscular no quadrante superior esquerdo do abdômen desapareceram no fim do sétimo dia e, no decimo dia depois do tratamento, o menino já brincava pelo terreiro. Tinha perdido muito peso. O baço ainda era um pouco doloroso á pressão e achava-se a tres dedos abaixo da extremidade costal. Um esfregaço do san-

gue tirado a 16 de Maio, quatro dias após o tratamento pelo betanaphthol, apresentara uma apparencia notavel, cujo característico principal era a formidavel regeneração das cellulas vermelhas do sangue. Em cada trez ou quatro cellulas vermelhas encontrava-se uma muito grande e profundamente basophila. Havia duas ou tres normoblastos em cada campo microscopico (immersão em oleo) e os nucleos desses normoblastos eram de todas as formas imaginaveis. As cellulas brancas do sangue também tinham augmentado consideravelmente de numero, apresentando ao exame microscopico com lente fraca, a apparencia observada numa leucemia. A contagem differencial das cellulas brancas do sangue deu o seguinte:

Leucocytes	64 %
Cellulas transitionae	24 "
Lymphocytes	11 "
Eosinophils	1 "
Cellulas vermelhas nucleadas	17 % das cellulas brancas.

Foi observado um unico myeloblasto e nenhum myelocyte.

Não foi possível fazer um cuidadoso estudo clinico desse caso, visto o menino morar num valle inacessivel, a muitas leguas da estrada de ferro e onde só se podia ir á cavallo. Assim sendo, não foi possível fazer uma analyse cuidadosa da urina, nem a contagem das cellulas brancas e vermelhas do sangue e a contagem differencial diaria das cellulas, coisas de muita importancia. Contudo, com os dados que obtivemos, pode-se estabelecer claramente a diagnose: *dilatação aguda do baço consequente a destruição de erythrocytes*, causada pela administração de 4 grammas de betanaphthol.

Esse caso mostrou que o betanaphthol, apesar de ser geralmente innocuo, pôde, contudo, dadas certas condições, ser muito toxico, produzindo formidavel destruição das cellulas vermelhas do sangue. Ao mesmo tempo, levantou-se a questão sobre si é possível deixar de haver, em todos os casos tratados pelo betanaphthol, certa destruição do sangue,

mesmo não chegando a mesma, talvez, a um grau tão forte que produza symptomas objectivos. E', tambem, um facto bem estabelecido que a malária torna as cellulas do sangue menos resistentes em certos individuos, parecendo possivel que a malária anterior tenha tido, neste caso alguma relação com a reacção das cellulas ao betanaphthol. São pontos esses que não podem ser estudados no trabalho rotineiro duma campanha contra a ancylostomose, e, sim, requerem uma fiscalização hospitalar e experiencias de laboratorio cuidadosamente conduzidas. Consegui isso, graças a bondade do Dr. Pedroso, pathologista do hospital da Santa Casa, de S. Paulo, e á do Dr. Pereira Gomes, da secção ophthalmologica, que me permittiu tratar os casos de ancylostomose na sua enfermaria.

3.ª EXPERIENCIA

A 3.ª experiencia foi planejada com o fim de seguir, de perto, as mudanças que podem occorrer no sangue em todos os casos tratados pelo betanaphthol. Escolheram-se dez homens dentre doentes que soffriam de trachoma ou outra molestia dos olhos. Todos os casos provinham do interior do Estado de S. Paulo e, sem excepção, eram de trabalhado-

res nas fazendas de café. As principaes nacionalidades representadas eram de italianos e brasileiros. Fez-se a anamnese e o exame physico de cada doente antes do tratamento, sendo empregados tambem os seguintes processos de laboratorio: exame microscopico de fezes, contagem das cellulas vermelhas e brancas do sangue, calculo da hemoglobina, aparelho de Dare, contagem diferencial do sangue e exame da urina. O methodo de tratamento pelo betanaphthol foi o recommendado por Gonzaga e Lima, como já foi descripto na 1.ª e 2.ª experiencia. A droga usada era de um lote differente do que foi usado nas experiencias anteriores: era uma preparação de Park & Davis, já misturada com carvão vegetal e acondicionada, em doses de meia gramma, em capsulas de gelatina.

Foram recolhidas e lavadas todas as fezes, contando-se os vermes. Examinou-se diariamente, durante sete dias, um especimen de urina; e, durante dez dias, fez-se, um dia sim e outro não, a determinação da hemoglobina, o calculo das cellulas vermelhas e brancas do sangue e o calculo differencial das cellulas brancas. Encontra-se no Quadro I, um summary das observações feitas sobre esse grupo.

QUADRO I

Summary das observações nos dez casos tratados com betanaphthol na terceira experiencia

N.º	Idade	Nacionalid.	Hemoglob.	Baço	Malaria anterior	Exame de fezes	Uncinarias Ancy. Necat.
1	16	Italiano	76	0	não	++	9 137
2	16	"	35	2 dedos	6 annos antes	++	0 48
3	15	"	69	palp.	não	não foi feito	5 31
4	20	"	77	0	"	"	1 145
5	19	"	64	2 dedos	"	"	0 70
6	21	Hespanhol	65	0	"	"	30 611
7	22	Italiano	70	3 dedos	"	poucos ovos	0 3
8	38	Brasileiro	70	0	2 annos antes	"	1 7
9	19	"	52	palp.	não	++	4 1628
10	35	"	64	1 dedo	2 annos antes	poucos ovos	0 19
Media 22 annos			67%				5,0 209,0

de 1.650.000 m.n. por cubic : e o

Leucocytos	59°..
Cellulas de transição	7°..
Lymphocytos	21°..
Eosinophilos	13°..

O numero elevado de cellulas de transiçao era devido a existencia de malaria em alguns membros do grupo, e o numero elevado de eosinophilos a existencia de infecção uncinaria em todos os casos.

Os symptomas observados em seguida á administração da droga foram muito benignos. Em um caso, houve vomitos, no primeiro dia de tratamento; e dois homens vomitaram no terceiro dia do tratamento após a administração do purgante salino. Dois ou trez queixaram-se de dôr no abdomen, depois de terem tomado o medicamento, mas este symptoma desapareceu depois de uma ou duas horas.

A despeito da falta de sintomas, a urina e os exames de sangue revelaram, contudo, notável destruição das células vermelhas do sangue em um homem: é o caso N. 8.

O caso N. 8 era o de um negro, pequeno e mal nutrido, que estava no hospital com a diagnose de glaucoma. A reacção de Wassermann fôra positiva. Tivera malaria forte, dois annos antes, sem repetição. O exame preliminar da urina fôra negativo, e o do sangue dera o seguinte:

Hemoglobina	70 %..
Numero de cellular vermelhas	4.900.000
' ' ' brancas	5.800

Contagem diferencial

Leucocytos	70 %
Cellulas de transição	9 %
Lymphocytos	13 %
Eosinophilos	8 %

As células vermelhas eram aparentemente normais.

No segundo dia de tratamento, a urina do paciente, logo ao ser expellida, era de cor vermelha clara, transparente, acida, sem albumina e a sua reacção ao guaiaco foi negativa. Deu-se a redução da solução de Fehling; mas o mesmo não se deu com bismutho. O sedimento foi negativo. Notou-se que na urina conservada por algum tempo o pigmento urinario tornára-se muito mais escuro. No dia seguinte o ultimo do tratamento, a urina fresca era de cor vermelha carregada, sendo que as outras caracteristicas dos dias anteriores eram as mesmas. O mesmo pigmento vermelho escuro, que não tinha dado reacção pelo guaiaco, continuou na urina por mais tres dias, desaparecendo gradualmente e não causando, aparentemente, nenhuma irritação nos rins. Um caracteristico constante desse pigmento era tornar-se elle muito mais escuro, quando a urina era conservada por algum tempo. A natureza desse pigmento será discutida mais adiante.

Simultaneamente com as mudanças urinárias, dava-se uma diferença notável na fórmula do sangue total. O número de células vermelhas e o índice da hemoglobina decresciam diariamente, até que, a 3 de maio, quarto dia depois da dose final de betanaphthol, o número de células vermelhas tinha sido reduzido, de 4.900.000, a 2.400.000; e a hemoglobina, de 70 %, a 51 %. O número de células brancas aumentou a princípio e, em seguida, diminuiu. A contagem diferencial das células brancas revelou um aumento notável das células de transição.

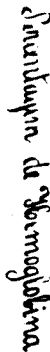
Calculo diferencial das cellulas brancas:

Leucocytes	64 %
Cellulas de transição	74 %
Lymphocytes	16 %
Eosinophils	6 %

As maiores mudanças se verificaram nas células vermelhas do sangue. Houve grande numero de células vermelhas enormes, de formas irregulares e fortemente basofílicas, contendo, muitas delas, grandes grânulos irregulares. Observaram-se muitas células vermelhas nucleadas na proporção de uma para

A pesar dessa notável destruição de cel-

ciente teve alta do hospital. A papeleta N. 1



são, nem foi palpável em nenhuma ocasião.

sangue total.

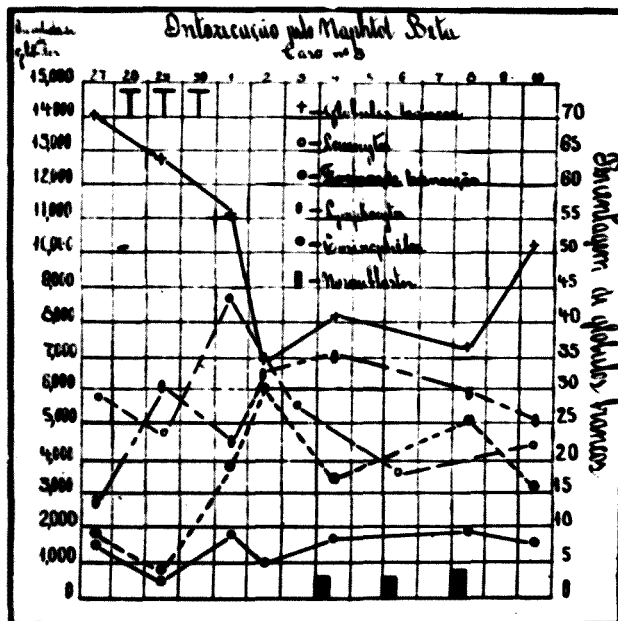
variație corespunzătoare, nu s-a putut realiza și pentru

que em grau muito menos elevado. Sua condição preliminar quanto á formula do sangue fôra a seguinte :

Hemoglobina	67 %
Numero de celulas vermelhas	4.970.000
" " brancas	9.900

A 1 de maio, dia seguinte ao da última dose de betanaphthol, a fórmula do sangue total era o seguinte:

Hemoglobina	62 %
Células vermelhas (por mm. cub.)	3.800.000
" brancas " " "	8.000



Contagem diferencial	
Leucocytos	70 %
Células de transição	9 %
Lymphocytos	17 %
Eosinophils	4 %

As células vermelhas eram aparentemente normais.

Contagem diferencial	
Leucocytos	63 %
Células de transição	14 %
Lymphocytos	11 %
Eosinophils	12 %

Entre as células vermelhas notava-se, ocasionalmente, um erythrocyto muito grande

e de forma irregular, alguns pigmentados, outros, fortemente basofílicos. Observavam-se tres normoblastos.

Esse dia, 1 de maio, foi o da crise, pois o sangue voltou rapidamente as suas características normaes de modo que, oito dias apoz o tratamento, apresentava uma formula praticamente identica a observada no exame preliminar. Nesse caso, a urina nunca conteve pigmento vermelho, embora se tornasse de cor parda escura, quando conservada por algum tempo. As pesquisas quanto a presença de albumina e a reação da urina ao guaiaco foram negativas, mas a solução de Fehling reduziu-se, durante os tres dias de tratamento. Este ponto sera discutido adeante. O menino não apresentou quaesquer symptomas durante o tratamento.

O sangue dos outros oito membros do grupo não apresentou nenhum signal de destruição das cellulas vermelhas. Julgamos, que os Ns. 2 e 10, com hemoglobina baixa e que tinham previamente tido malaria, manifestariam certa destruição das cellulas vermelhas, ou que o N. 9, com anemia grave e com elevado numero de vermes, apresentaria alguma toxemia. Deu-se o contrario. O N. 9, por exemplo, começou a melhorar rapidamente apoz o tratamento, que resultou na remoção de mais de 1000 uncinarias, e, em 10 dias, o numero de suas cellulas vermelhas tinha augmentado, de 3.400.000, para 4.400.000 por mm. cubico.

Houve uma característica commum a todos os 10 casos, a saber, augmento das cellulas transicionaes. A média para o grupo, antes do tratamento, era de 7%, No segundo dia depois da ultima dose de betanaphthol, a média para todo o grupo, era de 14%, e, em um caso, attingiu a 30%, do total de cellulas brancas. No fim de 10 dias as cellulas de transição tinham voltado a média anterior, de 7%. Nos calculos differencias de cellulas brancas, são contados, como lymphocytes, tanto os grandes como os pequenos mononucleares; sendo contadas como cellulas de transição somente as de tamanho muito grande, fortemente basophílicas e de nucleo irregular, de forma alguma tanto semelhante a de um U. Estas cellulas constituem de 1 a 3 por cento dos leucocytes no sangue de adultos normaes, mas augmentam com a malaria.

QUARTA EXPERIENCIA

Na terceira experiencia, tornou-se evidente que a urina de alguns pacientes continha um pigmento que passava de pardo para preto, quando a urina era conservada por algum tempo. A fim de estudar mais cuidadosamente esse pigmento, escolheu-se um segundo grupo de homens, que foram tratados exactamente do mesmo modo descrito na terceira experiencia. O betanaphthol usado não foi do mesmo lote usado na terceira experiencia, e, sim, o betanaphthol sublimado de Mallinckrodt, já usado nas duas primeiras experiencias. O Quadro II dá um resumo da contagem de vermes desse grupo.

QUADRO II. EXPERIENCIA N. 4

Summario das observações nos dez casos tratados com betanaphthol no segundo grupo:

N.º	Idade	Nacionalidade	Hemoglobina	Baço	Malaria anterior	Exame de fezes	Uncinarias.	
							Ancylost. m	Necator
11	22	Brasileiro	65	0	não		4	206
12	23	Italiano	73	0	2 annos antes forte		0	117
13	18	Brasileiro	82	0	6 annos antes		5	235
14	19		62	2 dedos	não		1	230
15	27		72	0	4 annos antes forte	Não havia ovos	1	7
16	35	Italiano	73	0	6 annos antes	poucos ovos	0	3
17	20		78	0	não		76	283
18	24		81	0	não		1	438
19	22	Inglez	80	0	não		0	299
20	37		35	0	não	+ + + +	Perdeu-se parte das fezes	
Média 24,7 annos			70,1				Ancylost. 9,7	Nec. 20

Como na terceira experiencia, foram insignificantes os symptomas resultantes do tratamento, com excepção dos symptomas observados no N. 10, os quaes serão descriptos detalhadamente. Os outros nove individuos não apresentaram vomitos, embora alguns sentissem dor abdominal, que desapareceu logo. Houve um phenomeno constante em todos os casos: um pigmento na urina. Em alguns poucos casos, a urina era vermelha ou pardo-escura logo ao ser expellida; em outros, era transparente e amarella. Admittiam-se, a todas as urinas, cinco centos cubicos de chloroformio, sendo, entao, conservadas por algum tempo. Depois de algumas horas, tornavam-se de cor vermelha pardacenta, sendo que algumas passavam para uma cor preta avermelhada carregada.

Evidentemente, era importante determinar-se si esse pigmento se derivava dos productos da destruição das cellulas vermelhas, ou si era devido a absorpção dos productos de desdobramento da propria droga. Os esfregaços de sangue, nos nove casos, não revelaram variações notaveis, mas é possível haver consideravel destruição de sangue sem que haja variação correspondente na apparencia das cellulas vermelhas do sangue.

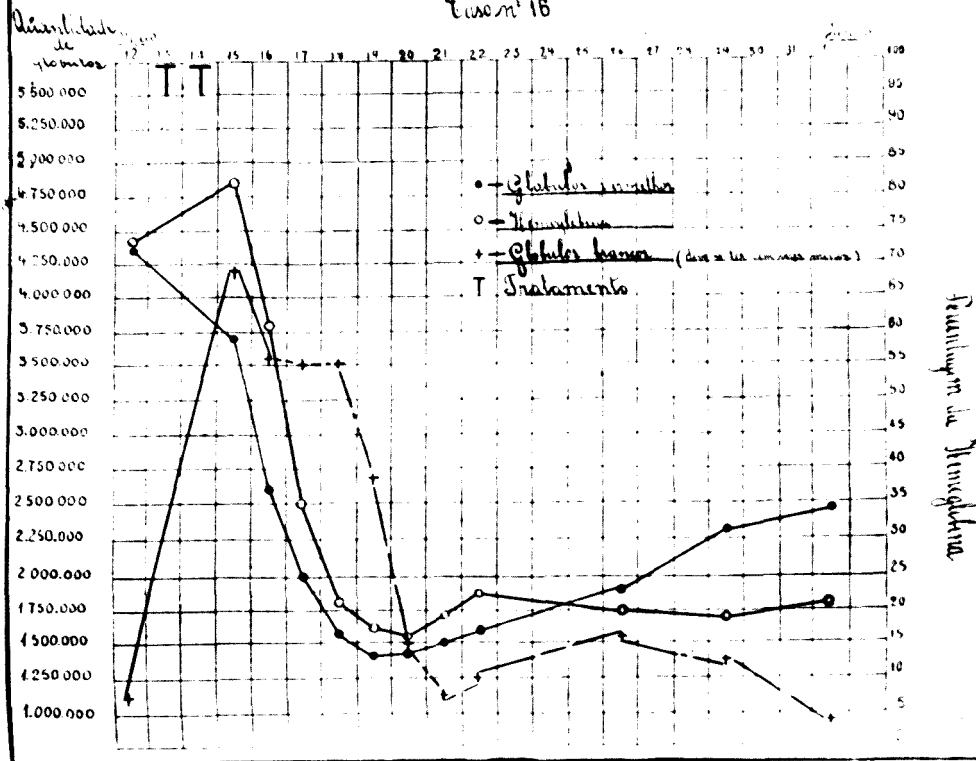
Afim de se determinar esse ponto, fez-se o exame qualitativo das urinas, sendo que as pesquisas, quanto a presença de albumina e de sangue, (pela reacção com o guaiaco) deram resultados negativos. Assim sendo, a oxy-hemoglobina e a methy-hemoglobina não foram mais consideradas como sendo a causa do pigmento vermelho. Os exames espectroscopicos tendo em vista esses pigmentos deram também resultados negativos. Algumas das urinas, logo ao ser expellidas tinham uma cor vermelha de cereja, fazendo suppor hematomorphyrina, e Cockin (3) referiu ter achado esse pigmento na urina de 5 casos por elle tratados com betanaphtol. As urinas eram extrahidas pelo methodo de Salkowski e estudadas espectroscopicamente para a verificação de hematomorphyrina; em caso algum, porém, se descobriu o espectro caracteristico desse pigmento.

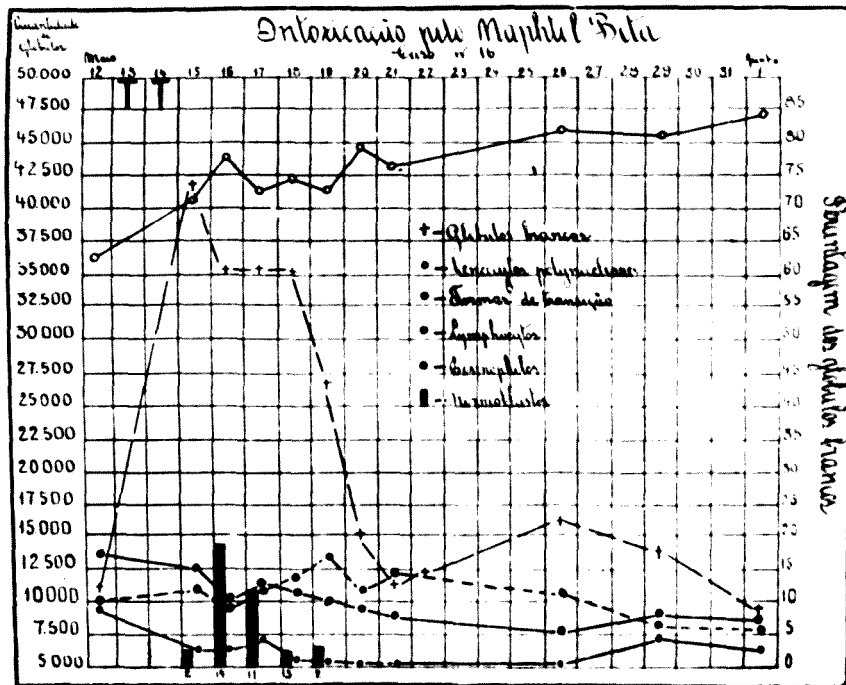
Em qualquer caso em que ha grande destruição de cellulas vermelhas do sangue, o pigmento urobilina augmenta, tanto na urina como nas fezes. As urinas foram extrahidas pelo methodo de Hildebrant e estudadas espectroscopicamente para a verificação de urobilina. Um caso, N. 8, apresentou grande quantidade desse pigmento. O esfregaço do sangue revelou também, nesse caso, uma notavel destruição de cellulas vermelhas, como a se disse no relatório detalhado.

As reacções para a pesquisa dos pigmentos: uroerythrina, uroresina, o sulphato de indoxyl, a melanina e o acido homogentisico (pigmento negro encontrado na alkaptonuria), foram negativas também. Analyse qualitativas posteriores deram reacções fortemente positivas para as substancias pyrocatechina e hydrochinon. Essas duas substancias têm fórmas estruturales chemicas muito semelhantes, e são encontradas, ás vezes, nas urinas normaes sendo derivadas de alimentos vegetaes. São especialmente communs nos casos de envenenamento pelo phenol, salol e outros derivados dos hydrocarburetos. Reduzem a solução de Fehling, mas não reduzem o bismutho e, em solução alcalina fraca, tornam-se de cor escura, passando, finalmente, para a cor preta.

Parece mais provavel, portanto, que a cor vermelho escura das urinas examinadas, no tratamento com betanaphtol, não se deriva da destruição do sangue e, sim, é geralmente devida a pyrocatechina e ao hydrochinon; e que esses pigmentos são derivados da absorpção e do desdobramento do proprio betanaphtol. Applicaram-se ás urinas reacções, para verificar a presença do betanaphtol, que foram fortemente positivas, mostrando que o betanaphtol, quando dado em grandes doses, sem purgantes diarios, não é inteiramente excretado com as fezes, como geralmente se affirma, mas é absorvido, em parte, pelos intestinos e é excretado pelos rins; em parte, inalterado, em parte, na fórma dos pigmentos hydrochinon e pyrocatechina e outros productos de desdobramento.

Antomiasis por Myxidol - Bata
Caso n° 18





As células vermelhas estavam seccionadas e em pedaços quasi impossíveis de reconhecimento. Quasi todas as células eram de forma irregular, parecendo algumas ser apenas uma cápsula; tendo, outra, um contorno com semelhança de uma cápsula e com retração do protoplasma para o interior da célula, em massa granular irregular. Não havia células vermelhas nucleadas; nem myelocytos.

Nas 24 horas seguinte, o doente piorou. A quantidade de urina, nesse periodo foi de 340 c. c.; era um liquido denso, de cor purpura e glutinoso, apresentando uma espuma purpurina quando agitado. O sedimento era bastante, de cor cinzenta, e continha muitos cylindros, mas não continha corpusculos sanguineos. A ictericia augmenta, o baço estava dilatado, e o abdomen, na região da vesicula biliar, estava doloroso a pressão. Os vomitos eram continuos. O indice de hemoglobina e o numero de células vermelhas cahia rapidamente, sendo que a formula do sangue total ainda era peor que a do dia anterior, apresentando grande numero de células esmigalhadas, sem mostras de regeneração. As células brancas eram de apparencia normal. Conservou-se o paciente agasalhado, dando-lhe estimulantes e, subcutaneamente, uma solução salina physiologica.

17 de Maio. O paciente estava mais ou menos no mesmo estado, si bem que os vomitos fossem menos fortes. A urina, nas ultimas 24 horas, tinha subido a 640 c.c. com os mesmos caracteristicos anteriores, a não ser que havia menos sedimento e menor numero de cylindros. A ictericia tinha augmentado, e a vesicula biliar estava, agora, dois dedos abaixo da extremidade costal e era muito dolorosa á pressão. O baço não era doloroso á pressão e estava só um dedo abaixo do rebordo costal. O indice da hemoglobina tinha cahido a 35%; o numero de células vermelhas, a 2.000.000; e o numero de células brancas era 35.200. A formula do sangue tinha mudado inteiramente. A maior parte dos fragmentos das células vermelhas destruidas tinha desaparecido e as novas

células vermelhas eram de forma regular, sendo que muitas dellas de tamanho uniforme. Viam-se muitas células vermelhas grandes, irregulares, basophilicas algumas dellas de um colorido azul muito carregado (corante de Hasting). Havia abundancia de células nucleadas, 14 para 100 células brancas. Observou-se um myelocyto, mas não se encontraram myeloblastos. O calculo differencial das células brancas não tinha mudado.

No dia seguinte, o estado do doente tornou-se desesperador. Havia suores frios, notavel fraqueza e prostração, falta de ar e dor forte no quadrante abdominal superior direito, devida á grande distensão da vesicula biliar. A ictericia tinha se tornado mais forte, o fígado era palpavel e a vesicula biliar estava 3 dedos abaixo do rebordo costal. O indice de hemoglobina tinha baixado a 22% e as células vermelhas a 1.500.000. As fezes, obtidas por uma lavagem intestinal, eram uma massa negra como carvão, glutinosa e viscosa. A quantidade de urina durante 24 horas chegou a 640 c.c. com as mesmas caracteristicas dos dias anteriores. O unico signal animador era a formula do sangue, pois as células vermelhas destruidas tinham sido em grande parte eliminadas do sangue, havendo, apparentemente, maior numero de células vermelhas em funcionamento. Havia 11 normoblastos por 100 células brancas e observaram-se tres myelocytos, o que mostrava que a medulla dos ossos não tinha soffrido tanto como as células vermelhas em circulação.

19 de Maio. O paciente apresentou alguma melhora, apesar de a hemoglobina ter baixado a 17% e o numero de células vermelhas a 1.425.000. A urina começou a clarear rapidamente, chegando a uma cor parda turva, com muito menos albumina, menos sedimento, e menor numero de cylindros. A formula do sangue total melhorou rapidamente, sendo quasi todas as células vermelhas, bem formadas, bem coloridas, de formas regulares e tamanho uniforme. As células vermelhas nucleadas eram raras e não se viam myelocytos. O calculo differencial não tinha mudado. Havia alguma febre, de 38° a 38,5°C.

e o pulso subiu a 110 — 116. A ictericia tinha aumentado levemente e a vesícula biliar ainda estava muito dolorosa á pressão.

Desde o dia 2º de maio, sete dias depois da primeira dose de betanaphтол, começou a haver uma melhora lenta e muito gradual, com clareamento da cor da urina, de apparecimento da albumina e dos cylindros, diminuição da ictericia e diminuição de tamanho da vesícula biliar. do figado e do baço.

22 de maio. O paciente sente-se muito fraco, abatido, tem nauseas e está somnolento. A urina das ultimas 24 horas tem cor amarella clara, a quantidade — 1550 c.c. e a densidade — 1.007, com os mais leves traços possiveis de albumina, a reacção ao guaiaco foi negativa e ha poucos cylindros no sedimento. O indice de hemoglobina subiu a 22º e o numero de cellulas vermelhas a 1.600.000. O numero de cellulas brancas baixou a 12.000, mas a contagem differencial não variou. A formula do sangue apresentava melhora continua na apparencia das cellulas vermelhas.

Não se podia mais apalpar o baço; a vesícula biliar sentia-se facilmente e era ainda dolorosa á pressão.

29 de maio. Duas semanas depois de tomar o betanaphтол, o paciente melhorava lentamente. As nauseas continuavam bem como notavel fraqueza e desanimo. A ictericia tinha desaparecido, mas a vesícula biliar ainda era palpavel. A urina era negativa. A formula do sangue total era a seguinte:

Hemoglobina	20º „
Cellulas vermelhas	2.300.000
„ brancas	13.000

Contagem differencial

Leucocytes	82º „
Cellulas de transição	6º „
Lymphocyts	7º „
Eosinophils	5º „

As cellulas vermelhas apresentavam leve achromia, e algumas eram pigmentadas (stippling) mas, em geral, tinham uma apparencia completamente normal. Não havia cellu-

las vermelhas nucleadas. O facto mais notavel era a diminuição nos lymphocyts. A percentagem de lymphocyts fóra baixa no exame preliminar e diminuira constantemente.

Discussão.

Os resultados dessas quatro experiencias provam que o betanaphтол, em doses de 6 grammas, dadas em tres dias successivos, pôde produzir efeitos toxicos graves. Esse efeito toxico é semelhante ao produzido pelo benzol, isto é, que elle ataca especificamente as cellulas vermelhas do sangue. Nos quatro casos de envenenamento pelo betanaphтол que foram relatados, a symptomatologia varia muito, mas a pathologia é claramente definida e differe, para os diversos casos, só em grau. A pathologia essencial é simplesmente uma destruição das cellulas vermelhas do sangue, com uma possivel destruição, nos casos graves, das cellulas do sangue em formação na medula ossea. Bunting (7) provocou um estado semelhante em coelhos, por meio de inecções de benzol. O caso n.º 6 da terceira experiencia, por exemplo, apresentou somente uma leve destruição de cellulas vermelhas, com redução no indice da hemoglobina de 5º, apenas, e perda de um milhao de cellulas vermelhas por mm. cubico. Esta perda foi temporaria e n'uma semana o sangue voltou ao normal. Não houve symptoma algum e o envenenamento teria passado inteiramente despercebido no tratamento rotineiro durante uma campanha contra a uncinariose. O caso n.º 8, na mesma experiencia, tambem quasi não apresentou symptomas apezar de haver destruição muito maior das cellulas vermelhas do que no caso n.º 6. Este caso é de interesse especial por demonstrar que: um individuo pode soffrer nma perda de 2.500.000 cellulas vermelhas (de 4.900.000 a 2.400.000) por mm cubico, e uma perda correspondente, em hemoglobina, de 71 a 51 º, dentro do prazo de cinco dias, sem manifestação de fraqueza ou qualquer outros symptomas subjectivos, e sem produção de ictericia, hemoglobinuria ou dilatação do figado ou baço.

O caso n.º 25, o do menino mulato, numa fazenda, apresentou os mesmos efeitos toxicos produzidos pelo betanaphtol, que os casos n.º 6 e n.º 8, apesar de soffrer em grau muito mais elevado, de toxemia. Seus symptomas contrastaram com os factos observados nos outros casos, sendo que as cellulas vermelhas destruidas foram removidas da circulação pelo baço, causando uma distensão formidável desse orgão e quasi dando como resultado a ruptura do mesmo. A regeneração de suas cellulas vermelhas foi muito rapida, fazendo suppor que a droga não prejudicará a medulla dos ossos.

O envenenamento no caso N.º 16 differiu dos outros sómente em grau. Neste caso, todas as cellulas vermelhas em circulação foram praticamente destruidas, e, provavelmente, as cellulas da medulla ossea também foram prejudicadas, visto a regeneração ter sido tão lenta. Acompanhando-se o caso dia após dia, fica-se impressionado pelo parallelismo absoluto entre elle e a symptomatologia de um caso de febre hemoglobinurica. Deste modo, é facil explicar a confusão que Kerr faz dos dois. Kerr (3) tratou 90 casos com 6 grammas (90 grãos) de betanaphtol, e menciona tres casos fataes. Os symptomas foram: hemoglobinuria, vomitos biliosos e ictericia; que appareceram 24 horas depois da administração da droga, com morte nas 24 horas seguintes. Todos esses tres casos tinham recentemente tido malaria.

Não posso explicar o modo pelo qual o betanaphtol destróe as cellulas vermelhas, nem é facil comprehender a razão por que 75 dos casos que tratamos escaparam, sem symptomas apparentes, ao passo que 4 outros foram victimas de sua acção toxica. É suggestivo o facto de que os tres casos em que se deu notavel destruição do sangue tinham tido malaria grave poucos annos antes. Dois dos casos, o N.º 8 e o N.º 18 também tiveram reacção positiva de Wassermann, sendo interessante que a syphilis é, indubitavelmente, o agente etiologico da hemoglobinuria paroxysmica, outra entidade clinica que se assemelha muito em sua symptomatologia, á febre he-

moglobinurica. Comtudo, alguns dos outros casos, nas experiencias terceira e quarta tinham tido malaria forte nos dois ultimos annos, sendo que muitos tinham reacção de Wassermann positiva, entretanto suas cellulas vermelhas não foram affectadas pelo betanaphtol.

Certamente, a intoxicação não foi devida á maior absorção da droga, causada por sua permanencia demorada nos intestinos, pois que todos os casos tiveram de duas a quatro evacuações por dia durante o tratamento, emquanto que o caso N.º 20, só teve uma pequena evacuação diaria nos tres dias do tratamento, e, apesar disso, suas cellulas vermelhas não mostraram variação alguma.

O grau de intoxicação não foi proporcional ao tamanho da dose, pois o menino mulato, caso N. 25, só tomou quatro grammas da droga ao passo que seus companheiros da mesma idade tomaram doze grammas sem ficar incommodados. O caso N. 16, que ficou fortissimamente intoxicado, recebeu só doze grammas, ao passo que a dose que elle destinava era de dezoito grammas.

O grau de anemia anterior nada tem que ver, apparentemente, com a toxidez da droga. Os casos N. 9 e 20 tinham 52 % e 32 % de hemoglobina, respectivamente, com numero correspondentemente baixo de cellulas vermelhas, mas supportaram bem toda a dose de betanaphtol e começaram a melhorar immediatamente após a eliminação de seus vermes. O betanaphtol tem pouco ou nenhum effecto sobre os rins normaes. Verdade é que os casos N. 16 e 25 apresentaram grande quantidade de albumina na urina, com muitos cylindros, mas isso foi devido á eliminação dos residuos da destruição das cellulas do sangue. Logo que esses residuos foram eliminados a albumina e os cylindros desapareceram da urina e a urina das 24 horas voltou ao estado normal.

Conclúes

1. As grandes doses de betanaphtol (18 grammas para adultos), usadas no tratamento de 79 casos de uncinariose,

produziram symptomas toxicos muito graves em dois casos, e, tambem, notaveis mudançãs nas cellulas do sangue em dois outros casos.

2. A acção toxica do betanaphtol, nesses quatro casos, trouxe a destruição das cellulas vermelhas do sangue. A droga ataca especialmente as cellulas vermelhas e as destróe em grande numero, do que resulta anemia aguda, ictericia, dilatação do baço e do figado, dilatação da vesicula biliar, e hemoglobi-nuria. As cellulas brancas não foram modificadas, aparentemente, pela droga. O figado, o baço, os rins e outros organs não foram affectados primaria-mente, mas notavelmente affectados se-
3. Não foram determinados os typos mais susceptíveis á acção toxica do betanaphtol. Em tres dos casos graves de envenenamento tinha havido malaria recente, e é provavel que os casos em que as cellulas vermelhas foram enfra-quecidas pela malaria recente sejam mais susceptíveis de envenenamento pelo betanaphtol.
4. O betanaphtol, em doses de 18 grammas, é tão toxico, que não pode ser recom-mendado para uso geral no tratamento da uncinariose.

BIBLIOGRAPHIA

1. — DARLING, BARBER and HACKER. «Journal of the American Medical Association», 1918, vol. 70, pag. 499.
2. — L. W. HACKETT. «Boletim da Academia Nacional de Medicina do Brasil», 1918, N. 12, pag. 214.
3. — W. F. F. KERR. «Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene of London», 1916, Vol. IX, pag. 82.
4. — BAYMA e ALVES. Publicações do Serviço Sanitario do Estado de São Paulo, 1918, N. S., N. 1, pag. 65.
5. — GONZAGA e LIMA. Publicações do Serviço Sanitario do Estado de São Paulo, 1918, N. S. 1. pag. 1.
6. — SALKOWSKI. «Zeitung f. Physiol. Chemie», 1891, Vol. XV.
7. — BUNTING. «Johns Hopkins Medical Bulletin, 1905, XVI, pag. 222.

—oOo—