

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A TERAPEUTICA COM TECIDOS

V. P. FILATOV — Odessa

Durante a guerra, conquistamos muitos dados novos, enriquecemos nossa escola tanto no terreno pratico como no teorico: aperfeiçoamos a p'astica periocular, resolvemos as questões sobre os enxertos da cornea nos combatentes e criamos novas tecnicas para diversas intervenções oculares etc..

Acentuadamente, no periodo da evacuação. Mencionaremos alguns dados que completaram os materiais sobre esta terapia, publicados antes da guerra em muitas revistas.

A elaboração do problema da terapia pelos tecidos que descrevemos na "Vratchbnoe Dielo" (1937, n.º 11; 1938, n.º 11; 1940, n.º 1) foi por nós continuada no terreno pratico e teorico.

Em primeiro lugar deter-nos-emos na metodica e na tecnica da terapia com tecidos já por nós usada antes da guerra, depois do primeiro periodo que se seguiu á evacuação e, finalmente,, nas suas mais recentes modificações. O nosso processo basico consistiu no transplante de pele de cadaver, conservada 6-7 dias á temperatura de + 2-4.º, numa lesão feita na pele dum receptor. Simplificamos o processo tendo nos convencido de que para o transplante basta fazer uma incisão da pele de sufficiente profundidade e extensão com certa abertura o que não exige seja feita a excisão do retalho cutaneo.

O inconveniente principal do transplante da pele não esterilizada consistia no perigo, teoricamente admitido, da transmissão de uma infecção do doador. Na maioria dos enxertos não verificamos contaminação luetica; isto se explica porque o poder infectante do treponema desaparece após sua permanencia durante 6 dias na temperatura indicada, de acordo com as observações de *Velter-Gleiberman* (do nosso Instituto) e de *Scundina* (da escola de S. S. Iudin). Regeitamos os doadores (cadaveres) com reação positiva de lues; apesar disso, não afastamos a possivel transmissão de outras infecções ocultas com a hetero-pele (e outros hetero-materiais), inclusive a transmissão da brucelose.

Do Instituto Ucrainiano Experimental de Oftalmologia "Academico V. P. Filatov". Traduzido do original russo em "Vratchbnoe Dielo", n.ºs 11-12, pag. 501-510, 1945, por J. Jesuino Maciel, da Academia Nacional de Medicina,

Foi evidentemente mui valioso o fato seguinte por nós fixado: *não somente a ebulição mas a esterilização em autoclave, a 120° durante 1 hora, da pele e outros tecidos conservados no frio, não destroem a ação terapêutica.*

Este fato permite excluir os enxertos de pele (e de outros materiais serosas e mucosas) e resolutamente chegar á *implantação* de tecidos nas bolsas subcutaneas ou sob as mucosas. A *implantação* sob a pele de material não esterilizado foi por nós a princípio empregada, contra minha vontade, e consistiu em introduzir sob a conjuntiva pequenos fragmentos de placenta que não produziram apreciavel reação. A' *implantação* abriu-se então, enormes possibilidades.

Em vista do material autoclavado conservar sua propriedade curativa, convencemo-nos da utilidade do seu emprego nos casos considerados incuráveis com a aplicação de material não esterilizado (casos de coriorretinite miopica, uveítes, pano tracomatoso, ulcera leishmaniotica etc.). Além disso, os ensaios de *N. M. Tarassova* e *V. V. Scorodinskaia*, feitos em ratos brancos, cicatrização de lesões da pele), demonstraram que a ação dos materiais autoclavados não diminuiu mas aumentou.

A tecnica da *implantação* subcutanea dos materiais *conservados e autoclavados* consiste no seguinte:

Fazer com a mão esquerda uma prega cutanea na linha mamilar do torax (ou no ventre, coxa ou nadega); injetar intradermicamente, na base da prega, 1 cc de solução a 0,5% de novocaina; injetar, subcutaneamente, 5 cc da mesma solução, conservando a prega entre os dedos; fazer com escalpêlo uma incisão transversal de 3 cm. até o tecido celular subcutaneo nos limites da bolsa de novocaina, sem libertar a prega; descolar com um grande escalpêlo, deitado sob a prega cutanea, na extensão de 6-7 cm para formar uma bolsa, conservando o instrumento, se possível, no mesmo plano; retirar o escalpêlo (conservando sempre a prega) e fazer uma sutura, introduzindo a agulha distante das bordas da incisão; afastar do centro para o lado do ferimento uma pelota de tecido; introduzir com firmeza no fundo da bolsa o fragmento de pele autoclavado de 6-8 cm. (*) recebido do assistente numa pinça anatomica, relaxando ligeiramente a prega para dar lugar ao implantado: aproximar com os dedos as bordas da incisão antes de retirar a pinça para evitar a saída do implantado e completar a sutura, amarrando os fios. Fazer, se necessario, sutura suplementar. Quando feita com cuidado, a operação é pouco sangrenta. Curativo fechado. Pode-

(*) As medidas indicadas são da pele autoclavada; no autoclave a pele retrae-se quase 2 vezes.

se também fazer 2-3 pontos com extremidades longas e amarra-las ainda a chumaços de gaze. Tirar os pontos entre 6-7 dias. A operação pode ser feita em ambulatorio.

A conservação da pele com tecido celular subcutaneo (e de outros materiais) faz-se durante 6-7 dias e 2º-4º acima de zero. Autoclavar 1 hora a 120.º Usar placa de Petri. Se a esterilização for feita em ventosa, tampona-la com gaze.

A pele (com tecido celular subcutaneo) é obtida ou de doador vivo ou de cadaver. Preliminarmente, lava-se a pele do cadaver com solução alcoólica de sabão ou alcoo-eter. Manter permanente a temperatura da geladeira. A esterilização da pele em autoclave faz-se no dia da operação ou na vespera. Pode-se manter a pele na ventosa bem tamponada e conservada na geladeira, como reserva. Preparam-se os demais tecidos do mesmo modo. A placenta e o cordão umbelical, é claro, obtêm-se nas maternidades. Os hetero-tecidos (pele, olho e outros órgãos) são obtidos nos matadouros ou dos animais de laboratorios. Quando se esteriliza a pele com tecido celular subcutaneo, a gordura funde-se e envolve a pele sem prejudica-la. Pode-se separar o tecido subcutaneo antes da esterilização. Não há necessidade de previa reação de Wassermann.

Procede-se do mesmo modo com outros materiais. Se necessario, repetem-se as transplantações com intervalos de 2-3 semanas. Não é preciso implantar os materiais proximos aos focos da doença porque a questão sobre a maior eficacia da implantação dos tecidos quando feita junto ao foco ainda não foi definitivamente resolvida.

Quanto á origem, os materiais podem ser homo (de cadaver ou de doador vivo), autogeneos ou heterogeneos. Para evitar os fenomenos allergicos nas repetidas implantações deve-se empregar diversas especies animais (carneiro, vitelo, cabra, coelho etc).

Os materiais heterogeneos que comecei a empregar em 1938 justificam-se inteiramente na pratica, porem não recomendaria, por considerações teoricas, usá-los mais de três vezes pelo temor da toxicidade dos protides heterogeneos. Não me ocuparei aqui com a tecnica da implantação sob a conjuntiva ocular, porque já foi publicado no "Boletim de Oftalmologia", 1944 e no meu livro "Enxertos de cornea e tecidoterapia", 1945.

O segundo método de terapia com tecidos, muito usado antes da ultima guerra, consistiu em injeções subcutaneas de extratos aquosos de tecidos conservados no frio e de injeções de alguns liquidos biologicos.

Nesta tecnica foi introduzida uma modificação essencial: *os extratos foram fervidos e autoclavados a 120.º*. Graças á termoresistencia dos estimuladores biogenicos pode-se tindalizar os extratos quando se não disponha de autoclave. A tecnica atual de preparação dos extratos aquosos é a seguinte: conservar a 2.º-4.º acima do zero os tecidos animais (pele, placenta, testiculo, musculo, baço, olho, nervo, cerebro, etc.) triturar-los num grál e a cada 10 gramas de massa juntar 100 cc de agua distilada; deixar 1 hora á temperatura ambiente (rencia em banho-maria) até ferver (1-2- minutos) e filtrar em gaze; aquecer de novo o filtrado até ligeira ebulição filtrar em papel e distribuir em empolas de 1.2 cc; esterilizar em autoclave 1 hora a 120.º. Conservar as empôlas na geladeira. Fazer o contrôle bacteriologico pelos processos comuns. Às vezes forma-se na empôla um deposito que não tem significação, se o extrato conservar-se transparente. Quando turvo o conteúdo, deve-se desprezar a empôla. Este fenomeno se quebrar a ponta da empôla. Injeta-se o extrato por via subcutanea na dose de 1-4 cc, diariamente ou em dias alternados, 25-30 vezes durante o tratamento. Após um mês de repouso, pode-se repetir o tratamento. A injeção é, em geral, indolor, se dolorosa, injeta-se previamente 1cc. de solução de novocaina a meio por cento.

Os extratos preparados pelo processo indicado quase não contém prótides. Como veremos abaixo, os coagulantes quimicos (acido tricloroacetico, acido tungstico) precipitam a quente totalmente, os prótides dos extratos.

Os ensaios de *Scorodinskaia* ptoaram que estes extratos conservam sua ação como estimuladores biogenicos que resistem á temperatura de 120.º e não são fermentos. Como os extratos fervidos contém quantidades mínimas de prótides, podemos tambem usar extratos de hetero-materiais, sem perigo de reações alergicas.

Devemos incluir como importante material da tecidoterapia as folhas verdes das plantas. Já antes da guerra, eu e meus discipulos, *Skriptochenko* e *Scorodinskaia*, constatamos que os extratos aquosos de folhas de aloe quando preparados com folhas frescas (ensaios de rapida regeneração da epitелização da cornea, cicatrização de ulceras tuberculosas e dados clinicos). Fizemos com *Nazarenco* ensaios no mesmo sentido com plantas. Durante a evacuação, o emprego de folhas de plantas estendeu-se e aprofundou-se, cabendo-nos a primazia nesse dominio. Injeções subcutaneas de extraços de folhas conservadas de aloe nos deram evidentes resultados, tanto na clinica como nos experimentos. Certificamo-nos de que os extratos de folhas de aloe podem ser autoclavados. Pode-se fazer tambem a implantação subcuta-

nea de fragmentos de folhas de aloe (conservadas na obscuridade 15 dias a 6.º-10.º acima de zero) e esterilizadas em autoclave.

Método de emprego do aloe: As folhas, postas numa placa, permanecem na obscuridade 12-15 dias, a +6.º-10.º Depois, são reduzidas a pequenos fragmentos com tesoura e triturados em grál; juntam-se 50 cc de agua destilada para cada 10 g de massa e deixa-se a mistura 1-2 horas á temperatura ambiente. Em seguida, ferve-se
ferencia em banho-maria. Cõa-se em gaze e ferve-se, de novo, ligeiramente. Por fim,
se o controle bacteriologico e conserva-se na geladeira. A atividade conserva-se, em média, durante 4 meses. () deposito na empôla não tem significação se o extrato conservar-se transparente; quando turvo, deve-se regeitalo. Na ausencia de autoclave, pode-se esterilizar as empôlas por tindalização ou pasteurização repetida.

Emprega-se o extrato subcutaneamente, em dias alternados ou diariamente na dose de 1-4 cc; se necessario, com aplicação previa de 1 cc de novocaina a 0,5%. Cada tratamento de 25-40 injeções com 1 mês de intervalo.

Para implantação subcutanea toma-se um fragmento de folha (conservada na obscuridade 15 dias) de 6-8 cm². A folha deve ser previamente autoclavada e privada dos espinhos. A implantação pode ser repetida com intervalos de 3-4 semanas.

Os ensaios e observações clinicas demonstram a formação de estimuladores biogenicos tambem em outras fôlhas verdes de plantas (tanchagem, ervilha, cevada) quando conservadas na obscuridade. Assim, com injeções de extrato de folhas de ervilha conseguimos curar a ulcera leishmaniotica.

A formação de estimuladores biogenicos nas folhas de plantas tem grande valor, sobretudo pratico.

Não nos deteremos aqui nos detalhes da metodica e da tecnica de outras formas de tratamento com tecidos mas lembraremos o emprego que fizemos: 1) de liquor recolhido em cadaver humano conservado no frio; 2) de humor aquoso de gado, autoclavado; 3) de oleo de peixe que age por via intramuscular não somente pelas vitaminas mas tambem como estimulador biogenico em que se transforma ao atravessar o figado do peixe (bacalhau e outros) no processo de sua elaboração. Para as injeções, empregar agulhas de 6-7 cm de comprimento. Não se deve injetar o oleo no tecido celular subcutaneo para evitar a formação de infiltrados e o local

de eleição é a região glútea. Na clinica infantil é muito comodo o uso de microclismas de óleo de fígado de peixe (1/2-1 colher das de chá); de microclismas de extratos aquosos, obtidos por ebulição de placenta, musculo, aloe e de outros materiais, na dose já indicada; 4) de sangue autogeno conservado, por via subcutanea; de sangue homologo (de doadores vivos ou conservados, de cadaver), por via subcutanea; 5) de materiais conservados e autoclavados em pó (placenta, diversos tecidos homologos, folhas de aloe e de outras plantas) para aplicação local ou servir á preparação dos extratos, de emulsões para enteroclismas e de pomadas; 6) os materiais conservados, empregados por via oral (especialmente o aloe) produziram em certos casos efeito curativo. Esta via de aplicação está dependendo do estudo da dosagem. Não obstante, obtivemos efeito salutar nas doenças ginecologicas, na ulcera gastrica etc..

Assim, resumindo o que acima foi dito, podemos dar uma noção geral da metodica da terapia em tecidos.

O emprego de materiais conservados e esterilizados, de origem animal ou vegetal, é um método de tratamento extremamente simples, ao alcance de cada estabelecimento terapeutico e tambem de cada medico, nas regiões as mais afastadas.

Tem ele por base a conservação dos tecidos do homem e de outros animais em baixa temperatura (+ 2.^o-4.^o) e de folhas (em particular de aloe) na obscuridade, em baixa temperatura. Suas principais modalidades são: injeções subcutaneas ou endovenosas de extratos aquosos (esterilizados) e as implantações subcutaneas de tecidos (não é necessario fazê-las proximo ao foco).

*O efeito terapeutico
tados com os quais começamos em
eficazes.*

Agora vamos nos ocupar com a tecidotterapia na clinica. Nas minhas publicações anteriores e nos artigos de meus discipulos e continuadores foi reunido abundante material sobre o emprego da terapeutica com tecidos das doenças oculares e não oculares. Enumerando essas contribuições deter-nos-emos somente em algumas, acrescentando o que de novo foi conseguido durante a evacuação.

Eis a serie de doenças nas quais foram obtidos efeitos salutaes, não raro notaveis, com tecidotterapia: blefarites, blefarites recidivantes, conjuntivite primaveril, tracoma, opacidade da cornea transplantada, ceratite pa-

renquimatosa, tuberculose da cornea, ceratite escrofulosa, ceratite rosacea, ceratite herpetica, mancha da cornea, pano tracomatoso, ulcera purulenta da cornea, ceratocone, inflamação do sistema vascular, opacidade do corpo vítreo, inflamação simpática, retinite pigmentar, coreoretinite miopica, atrofia do nervo optico, glaucoma.

Ocupar-nos-emos de algumas doenças desta lista.

A eficacia da tecidotterapia no pano tracomatoso está seguramente comprovada; mais de uma vez observamos o restabelecimento com prevenção de recidivas e melhora do processo conjuntival. Centenas de casos de tracoma foram observados por mim, *Skorodinskaia, Kostenko, Shcin, Buchmitch, Goldfeld, Grinchpon, Ber, Barg, Erchkovitch, Zbarski, Brodski, Kalfa, Vasserman* e outros. Empregamos com grande sucesso repetidas compressas ao mesmo tempo que injeções de extratos e implantações de materiais e autoclavados sob a pele ou sob a conjuntiva. Naturalmente, pode-se associar a tecidotterapia á outros métodos de tratamento.

No grupo das ceratites, as *parenquimatosas* (em casos de lues congenita), *tuberculosas, escrofulosas* e as *herpeticas* constituem as modalidades mais indicadas para a tecidotterapia. Numerosas observações foram feitas por mim, *Skorodinskaia, Brodski, Andreeva, Velter, Kopp, Kachuk, Kalfa* e particularmente valiosos dessa terapia. Os numerosos casos do nosso Instituto e do Hospital de evacuação deram-nos prova indiscutivel do valor da tecidotterapia nas *uveites e na opacidade do corpo vítreo*. Mui valiosos foram os resultados por nós obtidos nessas doenças em combatentes. Indubitaveis sucessos obtivemos mesmo em alguns casos de *inflamações simpáticas*. Nas uveites a tecidotterapia era o nosso processo basico de tratamento mas, quando necessario, era ele associado a outros métodos — autohemo-osmoterapia, medicações específicas etc. (*Filatov, Spivakovski, Mojarovskaia, Dainovskaia, Kamenietzkaia, Khorochina, Rosovskaia, Alexandrovitch*). Assinalados resultados foram obtidos na *retinite pigmentar*. Foram tratados com tecidos mais de 180 casos desta retinite, quase sempre “incuravel” e observamos que, na maioria dos casos, ha maior ou menor melhora, traduzida quer pelo aumento da acuidade visual quer pelo aumento do campo visual; a adaptação á obscuridade frequentemente eleva-se (medida ao adaptometro); numa serie de casos verificou-se até o desaparecimento da hemeralopia, observada durante alguns meses. Estes efeitos no processo degenerativo da retina revelam a profunda influencia que a tecidotterapia produz na nutrição das células (*Filatov, Verbitskaia, Skorodinskaia*).

Centenas de casos de corioretinite miopica, em maior ou menor grau, foram tratados pela tecidoterapia com bons resultados (*Filatov, Velter, Dragomirski, Zactz, Sskorodinskaia, Vurgaft* e outros). A melhoria traduziu-se também pelo aumento da acuidade visual com diminuição ou desaparecimento do escotoma e o restabelecimento da capacidade de ler ou com a reabsorção da hemorragia ou da opacidade do corpo vitreo. Cheguei á conclusão de que em quase todos os casos houve maior ou menor melhora que, ás vezes, foi bem apreciável.

A tecidoterapia projetou um raio de luz também no tratamento da *atrofia do nervo optico*, de etiologia diversa (entre outras a tábica). Disponho de centenas de observações de casos de tabes com atrofia do nervo optico, tratados com sucesso pela tecidoterapia. Embora fossem em pequeno grau o aumento da visão e a melhora do campo visual (não raros surpreendentes), podemos fazer a seguinte reflexão: se ha 15 anos era insignificante o numero com melhora da função, agora observarmo-la na maioria dos casos (*Buchmitch, Kachuk, Skorodinskaia, Afanassieva, Volokitenko* e outros).

Mencionaremos aqui a incontestavel ação benefica da tecidoterapia como medicação paliativa na regulação da pressão no *glaucoma* (nos casos de menor sucesso com a pilocarpina). Assinalaremos também o efeito benefico da tecidoterapia na *atrofia traumatica do globo ocular* em início, ação que se manifestou pelo seu estacionamento e pela melhora da projeção da luz o que, pela iridotomia ou iridectomia, possibilita a melhora da visão ao traumatizado (*Filatov, Erchkoitch*). Nas *cataratas* em início os resultados ainda não foram suficientemente estudados, porem não deixam de despertar interesse. Numa serie de casos de *hipertonia do fundo do olho* observou-se melhora bem como em casos de *retinite albuminurica*.

Mencionaremos também a *melhora da função normal do olho* (aumento da acuidade visual e da sensibilidade ás cores) como fenomeno concomitante da tecidoterapia que tem grande valor fisiologico (*Filatov, Buchmitch*).

O carater deste artigo não nos permite documentar nossas asserções sobre o valor curativo da tecidoterapia em oftalmologia. Nossas observações são numerosas e figuram nos meus e nos trabalhos dos meus discipulos. Aos interessados indico as coletaneas dos trabalhos do "Instituto Experimental Ucrainiano" (1936, 37, 38, 39, 40), o "Mensageiro de Oftalmologia" e outras revistas e meus livros "Tecidoterapia", 1943 e "Transplante da cornea e tecidoterapia", 1945.

A terapeutica com tecidos foi recebida pela minha escola com sadio otimismo. Trabalhamos no sentido de intensificar sua eficiencia e associar-la a outros métodos.

Afóra a oftalmologia, os tecidos como terapeutica foram empregados em outros dominios da patologia.

Reproduzirei do meu livro "Tecedoterapia", 1943 a lista das doenças nas quais essa terapeutica foi empregada já antes da guerra, com maior ou menor sucesso, por mim e diversos colégas: 1) *Lupus*, 2) *Tuberculose do laringe*, 3) *Tuberculose pulmonar*, 4) *Tuberculose experimental dos animais*, 5) *Goma ulcerosa*, 6) *Úlceras* da perna, inclusive as atroficas, 7) *Lepra*, 8) *Úlcera gastrica*, 9) *Úlcera do duodeno*, 10) *Cancer da pele*, 11) *Cicatrizes*, 12) *Contratura de Dupuytren*, 13) *Furunculose*, 14) *Acne vulgar*, 15) *Lupus, rubor*, 16) *Esclerodermia*, 17) *Psoríase*, 18) *Radiculites, nevrites*, 19) *Neurodermites*, 20) *Distúrbios do metabolismo do açúcar*, 21) *Asma brônquica*, 22) *Ginecopatias*, 23) *Limitação e distúrbios do movimento após traumatismos e luxações*, 24) *Artrites crônicas e artropatias*, 25) *Contraturas das articulações por processos supurados e outros*.

(As doenças nas quais a tecidoterapia deu resultados bem nitidos estão sublinhadas.)

Durante a guerra foi acumulado por mim, meus discipulos e sucessores, novo e valioso material.

Assim, o tratamento com tecidos foi muito eficaz nas úlceras rebeldes dos combatentes. Nestes casos, além das minhas, disponho das observações de Skorodinskaia (injeção de extrato de aloe) Erchkovitch, Kachuk, Kolt-pakov, Chramenko, Kovalski (injeções de extrato de pele) Gologorski e outros. Muito bons resultados foram obtidos nas úlceras osteomielíticas quando a tecidoterapia era acompanhada de intervenções cirúrgicas.

Nas úlceras do estomago, Iu, Iú. e E. Iu. Kramarienco, Lomchakov, Kremov, Mechtchaninov e outros obtiveram bons resultados.

Sucessos apreciáveis foram alcançados nas cicatrizes da *contratura* da mandíbula (minhas observações) e em outras regiões (*Filatov, Chmulin*). A tecidoterapia, produzindo a reabsorção das cicatrizes, torna-se muito vantajosa quando associada á ortopedia.

Os sucessos da terapeutica com tecidos nas *nevrites dos combatentes* foram assinalados por mim e por Kementzakaia e Grinchpon. A compa-

ração dos nossos dados com o abundante material de Dunie sobre o qual ele e eu fizemos, antes da guerra, uma comunicação á Sociedade Médica de Kharkov permite-nos considerar maravilhosa a ação desta terapeutica nos processos inflamatórios do sistema nervoso periférico (inclusive na causalgia. Alguns casos de *lupus*, sujeitos á tecidotterapia, comprovaram sua ação salutar, confirmada por *A. A. Feldman*. Tivemos alguns casos de cura de *lupus* que não recidivaram durante 3-5 anos de observação.

Em colaboração com *Gulbassurova* e *Scorodinskaia* fiz observações sobre a influencia da terapia com tecidos no *tifo exantematico* em doentes recolhidos no Hospital Civil dos evacuados. Foram feitas injeções de humo: aquoso de olhos de boi conservados e clisteres de extrato de placenta conservada. O tratamento refletiu-se mui benéficamente no estado do sistema nervoso (em comparação com doentes de controle): o periodo febril reduziu-se, em media, de 2-3 dias; a queda da temperatura começou antes e decorreu mais gradualmente do que em geral.

L. K. Korovitzki, na sessão destinada a comemorar uma data historica, relatou os bons efeitos obtidos no tratamento do *tifo exantematico* com o extrato de aloe o que confirma os nossos dados a respeito.

A terapia com tecidos merece, pois, a maior atenção.

Observei com *Konokhor* a eficacia da terapia com tecidos no tratamento do *tifo abdominal*, da *brucelose* (nevrites) e da *pelagra*.

A' lista acima das doenças em que foram observados os bons efeitos da tecidotterapia devemos acrescentar ainda outros estados morbidos.

Assim, esta terapia foi eficaz na hipertonia, na nefrosonefrite (*Schmullian, Velter*) e na epilepsia essencial (*S. A. Bakkal* e *L. L. Papadato*); *Erechkoitch* empregou-a tambem com sucesso da epilepsia traumática.

O emprego da tecidotterapia na *lepra* é bem interessante. Já em 1938, com *Shevalav* e *Klopienko*, notei a ação salutar da terapia com tecidos nas úlceras leprosas e nos lepromas, efeito que foi tambem obtido por *Lepekhor*. Em 1943 fiz no Leprosario uma serie de observações com *Chubin*, *Skorodinskaia*, *Mukhamietov*, *Fiksen*, *Iuchko* e *Kirchfeld*. E' ainda prematuro falar da cura da lepra, porem vimos alguns casos de cicatrização de úlceras e de diminuição de lepromas isolados; o efeito mais expressivo foi o desaparecimento do prurido insuportavel. Foram empregados enxertos de pele, implantações de testiculo e de placenta, e injetados extratos de placenta, de pele e de aloe. Sobre nossos resultados apresentamos detalhado relatório á Seção de Lepra do Instituto de Malaria do Departamento de Defesa

da Saúde Pública. Desse Departamento comunicaram-me terem obtido bons resultados com o emprego de injeções de extrato de pele conservada, preparado pelo meu processo.

Deste modo, a tecidoterapia na lepra foi iniciativa minha e da minha escola.

Finalmente, enorme significação tem a terapia com tecidos na *ulcera leishmaniotica*.

Tive sob minha observação mais de 20 casos desta doença. Aos doentes foram feitos enxertos de pele conservada (homo ou hetero, não esterilizada) na face anterior ou lateral do torax, ou implantação de pele ou placenta conservada ou autoclavada, ou injeção subcutanea de extrato de placenta ou pele conservada (pasteurizadas ou autoclavadas), ou injeção de extrato de aloe, conservado na obscuridade e depois pasteurizado ou autoclavado, ou injeção de extrato de folhas conservadas de ervilha. Em todos os casos a melhora foi muito rapida e a completa cicatrização verificou-se em 1 ½-2 meses. Estes resultados foram confirmados pelas observações de *A. A. Feldman* (6 casos) e de *Skorodinskaia* (8 casos). Em alguns destes casos a ulceração no nódulo foi lenta e os restantes eram formas de leishmaniose com rapida necrose inicial. Pelos nossos dados, a tecidoterapia curou 100% dos casos de leishmaniose cutanea. Pela sua simplicidade este método poderia ter grande utilidade no tratamento em massa dessa protozoose, tão difundida em diversas regiões da Asia Central.

O material acima exposto, sobre o emprego da terapia com tecidos nas mais diversas doenças, testemunha seu valor clinico.

A terapia com tecidos foi indicada não somente no tempo de paz mas tornou-se util tambem no tratamento dos combatentes feridos ou doentes do nosso eroico exercito.

Constater com satisfação que este tratamento já se faz em diversos estabelecimentos terapeuticos pelos meus discipulos e continuadores. A tecidoterapia é empregada com sucesso em Tachkent, na Clinica oftalmologica de *P. F. Arkhangelski*, na Clinica de cirurgia plastica, no Hospital militar Regional, no Instituto de Dermatologia e Venereologia, no Instituto de Veterinaria, no Instituto de Tracoma, em Achkhade (*Vassermann*), na Clinica Oftalmologica em Vologda (*Alexandrovitch*), em Molotov (*Morosov*), em Ufa (*Brodski*, *Spabkiq*, em Lipetzki (o cirurgião *Pdpor*, com 540 casos). Nos pontos afastados da periferia, comprovaram o valor do método: em Ulan-Uda, *Nikiforova* tratou com grande sucesso 700 casos, na região de Amur, *Mamuchin* curou 150 casos etc.

Nos laboratórios do Instituto Ucrainiano de Oftalmologia em Odessa bem como no seu laboratório em Tachkent (instalado no Posto científico-experimental de veterinária de Uzbek, sob a direção de *A. P. Musserakaia*) e também em diversos outros laboratórios (*Blagoveshtchenki, Kovaulski* e outros) foram feitos muitos ensaios experimentais sobre tecidoterapia (*Pulchkovskaia, Ioff, Papienko, Ianek, Mutchnik, Fattelberg, Chesterikov, Rosenfeld, Rapoport, Helclova, Iaciovskaia, Lignitz, Gliberman, Bajenov*. Neste artigo não posso fazer uma exposição sistemática dessas investigações.

Baseado em dados clínicos e pesquisas de laboratório foi elaborada a hipótese da tecidoterapia que consiste, sucintamente, no seguinte:

1. Afastados do organismo do animal ou vegetal, os tecidos sujeitam-se à ação de fatores do meio que entram os processos vitais de reconstrução bioquímica. Em consequência desta reconstrução elaboram-se nos tecidos substâncias que são estimuladores dos processos vitais. Os referidos estimuladores biogênicos, quando introduzidos no organismo, excitam seus tecidos. Aumentando o metabolismo celular, os estimuladores elevam sobremaneira a atividade fisiológica do organismo que, se doente, terá seu poder regenerador e capacidade de luta com a doença reforçados.

2. Os estimuladores biogênicos forniam-se também em certos organismos colocados em estados desfavoráveis mas que não são destruídos pelas condições do meio graças a reconstrução biológica destes organismos. Esta reconstrução talvez possa desempenhar um papel na evolução do processo. Como condição desfavorável do meio, exigindo a reconstrução do organismo e ulterior elaboração dos estimuladores, considero também o estado moribundo do organismo. O aparecimento dos estimuladores exerce um papel no processo do restabelecimento; com o aparecimento imediato dos estimuladores biogênicos explico as crises das doenças infecciosas.

3. Os fatores do meio que produzem o aparecimento dos estimuladores biogênicos podem ser muito variados. A conservação de tecidos animais em temperatura relativamente baixa e de folhas na obscuridade foram os fatores mais estudados. Teoricamente, podemos esperar o aparecimento desses estimuladores também por ação dos raios ultravioleta, dos raios de Roentgen, de agentes químicos, de ações traumáticas, elevação de temperatura etc..

O desenvolvimento dos estimuladores biogênicos sob a influência de fortes mas não mortais condições do meio representam, na minha opinião a lei geral da natureza viva.

Partindo desta generalização, ensaiei provocar em folhas verdes a formação de estimuladores, conservando-as em condições desfavoráveis, isto é, privando-as de luz. Convenci-me que essa conservação aumenta as propriedades curativas do aloe e provoca essas propriedades nas folhas de ervilhas, de cevada, de pita, de tanchagem etc.. Foi esclarecido que os estimuladores que se formam nos tecidos animais e vegetais não são específicos para os tecidos em espécies correspondentes mas para o reino animal e o vegetal. Assim, os estimuladores das plantas agem sobre os organismos vegetais e animais e os estimuladores dos tecidos animais atuam sobre as plantas e os animais. Sobre isto nos ocuparemos mais adiante.

4. Os estimuladores biogenicos são produtos das células que lutam pela sua existencia. Os tecidos que os produzem durante as condições de conservação estão indubitavelmente vivos. Pela conservação em temperatura relativamente baixa, os tecidos mantêm-se longo tempo vivos. Lembremos a anabiose de Bakhmetev e os ensaios do biologo *Morozov* que provam a capacidade vital dos tecidos resfriados. A estes dados posso juntar uma serie de fatos obtidos por minha escola.

1. O transplante homoplastico da cornea, conservada no frio, conseguiu-se no homem com conservação da transparencia e a manutenção de sua vitalidade durante alguns anos; tais observações foram feitas ás centenas.

2. O transplante homoplastico de olhos de coelhos foi conseguido nos ensaios de *Velter*, mesmo com a conservação no refrigerador durante 30 dias, do olho do doador.

3. Os ensaios de *Bajnova* com cultura de cornea conservada no frio (mesmo a 25.º C. abaixo de zero) revelaram inteira vitalidade de suas células.

4. Em tecidos (cornea, epiplon, pulmão e outros), conservados no frio (2.º-4.º acima de zero), verificaram-se fenomenos de multiplicação das células, registrados em relação á temperatura (ensaios de *Pupenko*, orientados por mim). Estes fenomenos duraram cerca de 6-8 dias.

5. Nos ensaios de *Putchkovskaia* sobre a regeneração do epitelio da cornea de coelho, o o'ho foi mantido a + 37.º e + 15.º, logo depois de extirpado. Ampliando os ensaios de *Putchkovskaia* (completando-os com o problema por mim sugerido a *Karpov*), *Skorodinskaia* constatou que se destaca o epitelio do olho isolado e se conserva esse orgão á temperatura de cerca de 3.º acima de zero, os fenomenos de regeneração se manifes-

tam, mas somente nessa temperatura. A regeneração, porém, não começou dentro das primeiras horas, como nos ensaios de *Putchkovskaia*, mas somente após 5-6 dias de permanência do olho na temperatura mencionada. Isto torna-se compreensível porque durante este tempo acumula-se quantidade suficiente de estimulantes biogênicos que forcem a multiplicação das células mesmo no frio; o mesmo foi observado nos ensaios de *Pupenko*.

6. A composição química dos estimuladores biogênicos ainda não foi suficientemente estudada mas descobriram-se testes vitais sobre sua ação (efeitos de regeneração, aceleração do crescimento dos tecidos em cultura, feitos de restabelecimento, intensificação de funções fisiológicas etc.).

Somente aos pontos 2, 3, 4 e 5 da hipótese é necessário fazer alguns crescimentos e esclarecimentos.

Quando lancei a terapia com tecidos, de preferência nas clínicas e sob fundamento biológico-experimental, (em 1933 e especialmente em 1936), uma série de cientistas ocupou-se com o estudo do aparecimento dos estimuladores nas condições experimentais em laboratório.

Aplicando o estudo sobre os hormônios das feridas de *Heberland* a bioquímica da cicatrização das feridas foi esclarecido que as células ainda vivas dos tecidos das feridas elaboram o ácido traumático (do grupo dicarboxílico) que é um energético agente estimulante da multiplicação das células. Este ácido já foi sintetizado e tem por fórmula $\text{HOOC} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH})_8 - \text{COOH}$. Ele foi extraído por *English* e *Bonner*, *Hagen Smith*, de tecidos vegetais em 1939.

É bem possível que nas condições de conservação formem-se ácidos análogos. *D. A. Tskverkalov*, no Laboratório do Instituto Ucrainiano de Otolmologia, constatou que as folhas de aloe, conservadas na obscuridade, absorvem menos que as frescas, a julgar pela capacidade de fixar o iodo. O óleo do gambúzia, na opinião de *Tskverkalov* tem índice de iodo diferente se o peixe é mantido no aquário em diversas temperaturas (a + 36.º é maior que a — 14.º).

Os estimuladores biogênicos, como foi mencionado acima, não são prótidos nem fermentos e suportam a temperatura de 120.º, durante 1 hora. A admissão do caráter ácido não contradiz este fato. Deve-se assinalar que depois de autoclavados, os extratos agem mais ativamente (ensaios de *Tarassova* e *Skorodinskaia*). Que os estimuladores biogênicos criam-se em condições diversas torna-se evidente pelos trabalhos de *Loofburov*, *Cook*, *Fardon* e outros que, em ensaios com levedos demonstraram que se for-

mas substâncias estimulantes sob a ação de traumatismos, raios de Roentgen e ultravioleta. Existem substâncias ativas nas frações não saponificáveis do óleo de peixe (o que coincide com meu ponto de vista sobre o óleo de peixe e a interpretação dos estimuladores biogênicos, exposta por mim há cerca de 10 anos).

A. V. *Blagovetchenki*, partindo da fórmula do ácido traumatinico, encontrou teoricamente ácidos orgânicos que se comportaram como estimuladores de vegetais.

A hipótese da terapêutica com tecidos permite formular uma série de questões que estão sujeitas a pesquisas.

A' cada agravação das condições de vida do organismo, se sua intensidade não ultrapassa certos limites, aparece um fator que responde com uma reestruturação bioquímica que lhe permite a formação de reguladores dos seus processos vitais. Não desempenhará esta reestruturação bioquímica um papel de evolução e mutação dos processos que se subordinam às leis da hereditariedade de Darwin e se expressam posteriormente nos processos externos?

Em seu artigo "Evolução bioquímica das plantas dependentes das alterações qualitativas dos fermentos" (Sucessos Atuais da Biologia, XI, 1939) *Blagovetchenski*, citando a opinião de *Darwin* de que alterações na estrutura e na cor podem ter determinadas consequências sobre as trocas químicas nos sucos nutritivos dos tecidos, mostra a distinção dos sinais bioquímicos que ainda se conservam morfologicamente inalterados. Todas as alterações fisiológicas estão ligadas aos processos do metabolismo tomados em conjunto e visam resolver o problema da variação do metabolismo como fator na luta pela existência, possível somente pelas vias comparativo-fisiológicas e bioquímicas. Na minha opinião a história do desenvolvimento do aspecto morfológico de um caráter é precedida da elaboração da *prehistória* da característica bioquímica (ou biofísica), da fixação da hereditariedade e da seleção, o que pode terminar pelo aparecimento até do aspecto exterior da característica. Sendo lentos os processos de ação dos fatores do meio sobre o organismo, o aparecimento das variedades e das espécies será feito lentamente. Pelas rápidas e energéticas ações de quaisquer fatores do meio, o organismo é forçado a conduzir toda sua vida bioquímica em outras vias, elaborando, sob a forma de processo agudo, estimuladores diferentes daqueles nos quais evoluíram até aquele momento os processos vitais do organismo. E então na sua descendência pode ter lugar o fenômeno "imprevisível" da variedade e da mutação. A própria

capacidade do organismo de reagir por meio da reestruturação bioquímica elabora-se durante o processo da evolução precedente. E a resistencia de um dado organismo á influencias prejudiciais do meio está subordinada a uma maior elasticidade da sua estrutura bioquímica. Não me aprofundarei nas questões do darwinismo mas desejaria adicionar á teoria da evolução os fatos concernentes á doutrina dos estimuladores biogenicos.

Isto não seria esclarecido com o ponto de vista do aparecimento de drosofilas de azas manchadas sob a influencia de raios de Roentgen? As substancias ativas que aparecem nos tecidos conservados denominei de produtos de conservação ou “produtos de sobrevivencia”. Porem, quando estes estimuladores formam-se em virtude da ação de influencias prejudiciais externas (e, possivelmente, tambem internas) do meio, então poder-se-ia chamá-los de um modo geral, “substancias de resistencia”.

Tais substancias podem ser pesquisadas em muitos fenomenos biologicos. Não se formarão elas nas plantas estioladas?

A’ noite, as plantas crescem mais intensamente que durante o dia. Isto não significa que os processos sinteticos, necesarios á formação de substancias nas células, surgem e decorrem sob a influencia de reguladores que se elaboram na obscuridade e que estimulam as plantas mais fortemente do que aqueles nelas existentes do protoplasma vivo pela participação dos estimuladores formados na obscuridade.

Não se ocultará nos estimuladores a causa do crescimento intenso das sementes e brotos, resfriados durante seu desenvolvimento, como resposta á ação impiediente do frio?

A hipótese dos “estimuladores biogenicos” pode explicar tambem a estimulação dos processos de reprodução dos animais sujeitos á temperaturas baixas. Assim sendo, o axolotle privado por curto tempo (5-7 dias) de alimento e de luz no frio (2.^o-3.^o acima de zero), uma vez recuperadas suas condições otimas começa a eliminar ovulos que são aproveitados para estudos nos laboratórios experimentais de embriologia.

Spir, sujeitando culturas de tecido a baixas temperaturas só obteve a estimulação do processo de reprodução das células na zona de crescimento quando restabeleceu as condições otimas da cultura (citado por *Ioffe*, *As. tauror* demonstrou que as mais altas temperaturas subletais estimulam a segmentação das células do ovario do bicho da seda; o mesmo tambem se obtem com temperaturas baixas. Há exemplos de estimulação da atividade fisiologica e da reestruturação morfologica por insuficiencia de oxigenio e

alterações na pressão osmótica. *Rumiantsev* assinalou o aparecimento de substâncias oriundas da fome que aceleram o crescimento das culturas.

A vibração mecânica ou a picada com alfinete produzem a segmentação do ovulo não fecundado de ouriço do mar. A cauda amputada do axolote (*Vorontsov* e *Liozner*) foi mais rapidamente regenerada quando se processou ao mesmo tempo a regeneração das extremidades amputadas. Ioff, no meu laboratório, demonstrou a influencia dos estimuladores dos tecidos conservados no crescimento, regeneração e desenvolvimento dos girinos.

Tomando em consideração os estimuladores biogênicos pode-se esclarecer o estudo dos "organizadores mortos" (*Schteman*, *Goldtreter*, *Balinski*).

Admitimos a possibilidade de ampliar a hipótese dos estimuladores biogênicos (fatores de resistência) afim de explicar o efeito terapêutico da lama e da utilidade da adubação do terreno com folhas fermentadas, graças á presença nelas de estimuladores biogênicos. Pode-se explicar do mesmo modo o efeito terapêutico dos raios de Roentgen no cancer com o emprego de pequenas doses pelo método de *Malet*? É bem verossimil que muitos efeitos terapêuticos sobre o organismo resultem da "reestruturação" com o aparecimento de estimuladores (raios ultravioletas, fome, frio, sangria, medicação específica da lues etc.). Pela nossa terapia os estimuladores são introduzidos sob a forma de preparados.

Talvez esta hipótese possa ser aplicada ao esclarecimento dos fatores de influencia sobre os enxertos (estabelecidos por *Mitchurin* para plantas).

A respeito da natureza, química dos estimuladores biogênicos *A. V. Blagavechtchenski* manifestou-se do modo seguinte: "Quando as células vivas animais e vegetais estão em condições que lhes não possibilite a atividade necessaria ao seu desenvolvimento filogenético, processa-se nella uma coordenação dos seus diversos processos fermentativos. Nos casos mais simples, isto é, por queda da temperatura, o coeficiente termico de *van Hoff* varia ora para os processos hidrolíticos e sintéticos, ora para os de oxido-redução. Isto pode dar lugar ao aparecimento nas células de produtos de transformação secundaria dos aminoácidos graxos, alcooes e açucars. Estas substâncias, depois de restabelecidas as condições normais na vida da célula, ou quando introduzidas noutro organismo, pode combinar-se a prótidos inertes e ativá-los e nos casos de fermentos já ativados, eleva-los aos mais altos potenciais energeticos o que, por exemplo, provou-se nos nossos ensaios com a elevação das qualidades dos fermentos nos brotos resfriados de pepinos e outros vegetais. No nosso ponto de vista, o problema dos "fatores de resistência" nos conduz a admitir a formação nas condi-

ções letárgicas, de substâncias de diversidade possivelmente ilimitada que ativam a parcela protídica dos fermentos e elevam a qualidade destes, como que regenerando as células do organismo.

Neste sentido é extremamente interessante o ensaio feito no nosso Laboratório por I. I. Tchicallo. Nesse ensaio foi constatado que a proteinase (gossípiana) dos brotos do algodoeiro não readquire a atividade perdida por longa conservação e que não reage á ação do sulfureto de hidrogenio, o ativador normal dos prótidos deste tipo.

A' mistura deste fermento (gossípiana) com a globulina do tecido celular da semente I. I. Tchicallo juntou extrato de brotos de algodoeiro resfriado e não resfriado, preparados como habitualmente (eliminação dos prótidos por esterilização). Os resultados obtidos são os seguintes (aumento por mg de azoto aminado) :

Aumento do azoto dos aminogrupos livres

	no 1.º dia	no 3.º dia	no 4.º dia
C o n t r o l e	0,00	0,03	0,07
Adição do extrato de planta não resfriada	0,05	0,15	0,23
Adição de extrato de planta resfriada	0,29	0,45	0,63

A ação ativante dos “fatores de resistência” está aqui claramente expressa. Estes ensaios foram confirmados também por outros fermentos.

Os dados de Tchicallo com a colaboração de Blagovschchenski talvez esclareçam alguns dos aspectos (não todos) da ação dos estimuladores biogénicos no organismo, especialmente se encararmos esta questão á luz dos conhecimentos de Engelgardt sobre o papel dos prótidos como fermentos.

Finalmente, é necessario fortalecer a hipótese da tecidoterapia não somente com ultteriores pesquisas mas também cotejá-la com os dados enunciados por A. A. Bogomolets e sua escola (autocatalizadores de Medvedeva), com as conclusões do trabalho de Kovalski sobre os hormônios das feridas e as elucidações de diversos autores no dominio da biologia.

A hipótese dos estimuladores biogénicos encontrou aplicação tanto na medicina humana como na veterinaria. Esta hipótese foi bem aceita no Instituto de Seleção do algodoeiro Kanach, e outros). Baseado nesta hipótese, o colaborador do Instituto de fomento do algodoeiro Kokuev fez no meu relatório, comigo e Skorodinskaja, ensaios com maceração de sementes de algodoeiro em extrato de aloe. Os resultados obtidos foram muito valiosos: a vegetação das sementes maceradas ultrapassou a das sementes de

controle tanto em crescimento como em maturação e fertilidade. A estimulação do crescimento do milho foi obtida com extrato de aloe por *Skriptchenko* e por *Lubentsov* com extrato de folhas novas de cevada; *Blagovechtchenski* com ácidos por ele obtidos conseguiu um grande aumento na produção de batatas. Baseado nestes dados, o Comissário do Povo da República De Uzbez, criou uma comissão especial para continuar estes ensaios. Comissão analoga foi instituída na região de Odessa. A comissão constatou a indubitável influencia estimuladora dos extratos das folhas conservadas na obscuridade sobre o enriquecimento da produção das sementes das estações agricolas e o aumento das colheitas.

Por mim e meus discipulos *Skorodinskaia* e *Scriptchenko* foi verificado que os extratos de tecidos animais também influem no crescimento das plantas. Deste modo, os estimuladores biogenicos não têm especificidade. Deve-se admitir que a reestruturação bioquímica com eliminação de estimuladores não é uma propriedade muito remota do metabolismo da matéria viva.

A terapia com tecidos levou-nos além dos limites da oftalmologia. Isto é natural porque a oftalmologia está ligada a toda medicina e tais liames nunca poderá ela romper. De outro lado, inumeras vezes a oftalmologia contribuiu vantajosamente para o desenvolvimento da medicina geral e também, parece-nos, para os seus sucessos parciais (oftalmoscopia, morfologia da inflamação, nervo otico e o enxerto da cornea como exemplo da possibilidade da hemoplastia no homem). A oftalmologia como disciplina, logo que se criou, obedeceu a uma exata concepção teorica "*Tudo que influe no todo, influe na parte e vice-versa.*"

Por isso cada doença do organismo influe nos órgãos da visão. Cada doença dos órgãos da visão influe em todo organismo. Este aforismo foi enunciado por um dos fundadores da oftalmologia. *Ber*, há mais de um século, no seu manual de doenças dos olhos, editado em 1830. A terapia com tecidos que nasceu com o transplante da cornea projetou-se além dos domínios da medicina.

Parafraseando as palavras de *Ber* direi: cada um dos principios gerais basicos da ciencia deve refletir-se no processo de cada uma de suas multipas disciplinas e, reciprocamente, os sucessos de cada especialidade devem exprimir um progresso não somente de toda medicina como também das ciencias em conjunto.

Dar-me-ei por satisfeito se a tecidoterapia — a nova criação da oftalmologia com suas solidas provas e suas hipóteses — exercer influencia no desenvolvimento de quaisquer dos dominios da ciencia considerada como organismo vivo e indivisivel.