

INTRODUÇÃO AO ESTUDO CLÍNICO E TERAPÊUTICO DA INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL

Bases Fisiopatológicas

2.^a Parte (Conclusão) (*)

DR. ATTILIO ZELANTE FLOSI

Assistente extra-numerario de Clínica Médica (Serviço do Prof. Almeida Prado) da Faculdade de Medicina de S. Paulo. Endocrinologista do A. R. C. E. S. P. e da Associação Brasileira de Escritores.

INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL (**)

Com estes conhecimentos fundamentais sôbre o metabolismo mineral e hídrico, podemos agora discutir a patogenese das alterações desses processos metabólicos que ocorrem na insuficiência supra-renal.

Metabolismo Hídrico e do Sódio

Em 1927 BAUMANN e KURLAND (86) e MARINE e BAUMANN (87) demonstraram a diminuição da concentração do sódio no plasma de animais suprarenalectomizados, conseguindo prolongar-lhes a sobrevivência administrando-lhes cloreto de sódio.

Em seguida, LOEB (88) também verificou a diminuição do sódio no plasma de pacientes com a Moléstia de Addison.

Logo depois, o grupo de pesquisadores do Presbyterian Hospital — New York (LOEB, ATCHLEY, BENEDICT e LELAND (89), observaram que simultaneamente à diminuição do sódio no plasma (hiponatremia) havia também um decréscimo da concentração do cloro e do bicarbonato.

Inspirados nos trabalhos experimentais de BAUMANN e colab. (86) verificaram a ação terapêutica do cloreto de sódio na Moléstia de Addison, assinalando ainda a agravação da sintomatologia desses pacientes quando se lhes administravam dietas hipocloretadas. Portanto, consoante esses trabalhos ficava evidenciado que o paciente com

(*) A 1.^a parte deste artigo foi publicada no Vol. XXIX — Ns. 133-34.

(**) Este capítulo se encontra com algumas modificações publicado no trabalho "Contribuição ao estudo da insuficiência supra-renal palúdica — Conceito de distonia palúdica". Trabalho laureado com o premio "Oficial" da Academia Nacional de Medicina (1944).

insuficiência supra-renal necessita de uma quota liberal de cloreto de sódio.

Mas, ainda não se conhecia a causa da diminuição do cloro e do sódio no plasma. LOEB e colab (89) estudaram o balanço eletrolítico do cloro e do sódio em cães suprarenalectomizados e observaram aumento da excreção urinária desses iontes ao lado de hiponatremia e hipocloremia. O aumento da excreção desses iontes se mantinha quase inalterado, mesmo alguns dias após a suprarenalectomia, quando se processava a redução da diurese.

Portanto, ficava assim estabelecida a existência de um balanço negativo do cloro e do sódio na insuficiência supra-renal, pois, a quantidade desses elementos excretada era maior do que a ingerida, o que determinava a diminuição desses iontes no plasma.

Deste modo, ficavam demonstrados os seguintes fatos fundamentais:

a) Na Moléstia de Addison e na insuficiência supra-renal experimental há diminuição do sódio e do cloro no plasma.

b) A administração de cloreto de sódio melhora o estado geral dos pacientes.

c) A dieta hipocloretada acentua os sintomas e sinais da insuficiência supra-renal.

d) Na insuficiência supra-renal há aumento da excreção urinária do sódio e do cloro.

Por outro lado, Gradinescu (90) tinha demonstrado a existência da desidratação na insuficiência supra-renal, o que foi confirmado por vários autores (DONATH, (91) KELLAWAY e COWELL, (92) etc.). Portanto, nessa endocrinopatia, se observava uma verdadeira espoliação hidrosalina.

Em seguida HARROP e colab. (93) e ALLERS e colab. (94), trabalhando independentemente, verificaram ser a quantidade de sódio excretada pelos rins na insuficiência supra-renal maior do que a de cloro. Paralelamente foi observado que se administrando uma quota de sódio maior do que a de cloro, obtinha-se uma ação terapêutica mais pronunciada, associando-se para este fim o cloreto de sódio e o bicarbonato de sódio.

Com efeito, ALLERS e colab. (95) observaram que a administração exclusiva do cloreto de sódio, nem sempre evitava a acidose que pode aparecer na insuficiência supra-renal, o que é facilmente compreensível, pois a espoliação sódica predomina sobre a de cloro. Entretanto, quando se acrescentava à dieta dos animais suprarenalectomizados, além do cloreto de sódio, uma determinada quantidade de citrato de sódio ou bicarbonato de sódio, não apenas se evitava a acidose, como também se prolongava a sobrevivência dos animais.

Na terapêutica da insuficiência supra-renal palúdica empregamos com resultados satisfatórios uma mistura salina contendo cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e citrato de sódio. O efeito dessa mistura salina foi controlado não só pela melhoria dos pacientes como também pela correção dos distúrbios humorais eletrolíticos (96).

Restava esclarecer o motivo dessa espoliação hidro-salina, isto é, a causa do aumento de excreção urinária do cloro e do sódio.

Inicialmente procurou-se vincular o aumento da excreção dessa base extra-celular (sódio) à acidose que acompanharia o hiposuprarrenalismo. Segundo JIMENEZ DIAS (97) haveria na moléstia de Addison uma diminuição da amoniogênese. Ora, como já vimos, um dos meios usados pelos rins para manter o equilíbrio ácido-básico do sangue é a formação de sais amoniacais, isto é, conjugando os radicais ácidos com a amonea que êle mesmo elabora.

Portanto, não se formando a amonea, os iontes básicos (sódio), apesar de serem menos difusíveis que a amonea, seriam eliminados pelos rins em quantidade aumentada, conjugados com os radicais ácidos.

Entretanto, tal hipótese não foi confirmada, pois a diminuição da amoniogênese é discreta e só aparece nos estadios finais da moléstia.

Quanto à outra hipótese aventada que relacionava a excreção dessa base fixa ao aumento dos radicais orgânicos, também não obteve confirmação.

Assim, HARROP (98) em cães suprarenalectomizados não observou aumento do ácido láctico, no sangue; fato idêntico foi observado por LOEB (99) na moléstia de Addison. Nós também não verificamos a existência de acidose em pacientes com a Moléstia de Addison.

Também LOCK e colab. (100) e STHAL e colab. (101) em cães suprarenalectomizados e em pacientes com insuficiência supra-renal não observaram o aumento dos radicais ácidos ou dos sais amoniacais na urina.

Portanto, a perda de uma base fixa não podia estar relacionada à acidose.

Por outro lado, MUNTWYLER e colab. (102) estudando as alterações do metabolismo hídrico na insuficiência supra-renal verificaram ao lado da desidratação um aumento da água intracelular. DARROW, HARRISON e TAFFEL (103) também observaram em cães suprarenalectomizados o aumento de água intracelular nas fibras musculares, ao lado de hiponatremia.

Logo, na insuficiência supra-renal há desidratação de base extra-celular, hiperhidratação celular, diminuição do cloro e sódio no plasma e aumento da concentração desses elementos na urina, mesmo na ausência de acidose.

Vejam, agora, qual a relação existente entre esses vários fatos.

Os interessantes trabalhos de DARROW e JANNET (104) vieram abrir novos horizontes à compreensão patogênica dessas alterações metabólicas. Esses pesquisadores injetaram na cavidade de cães uma solução de glicose isotônica. Esta solução mantém a sua isotonia recebendo iontes da fase extra-celular (principalmente cloro e sódio) e perdendo moléculas de glicose. Pela retirada desse líquido e injeção subsequente de nova solução de glicose consegue-se, paulatinamente, retirar do organismo certa quantidade de cloro e sódio, sem haver uma espoliação hídrica correspondente. Obtiveram com essa

técnica uma espoliação salina solitária observando ao lado de hiponatremia e hipocloremia o aumento da água intracelular. Ora, com esses conhecimentos temos agora meios para a interpretação, pelo menos parcial dos distúrbios do metabolismo mineral e hídrico na insuficiência supra-renal.

Já vimos que na insuficiência supra-renal há um aumento de concentração do cloro e do sódio na urina, o que não está ligado nem à acidose e nem à falência da amoniogênese. Sabemos, por outro lado, que as substâncias de limiar (cloro, sódio, glicose, etc.) apresentam um circuito plasma-nefrón-plasmático. Ora, interrompendo-se esse circuito, por exemplo, pela diminuição da reabsorção tubular, certa quantidade de íons no lugar de voltar ao plasma é excretada na urina.

Com efeito, LOEB (99) admite que na insuficiência supra-renal há uma diminuição da atividade das células tubulares que deixam de reabsorver suficientemente cloro e o sódio, o que determina a maior concentração desses íons na urina e, conseqüentemente, uma espoliação salina, pois, esses íons não voltam em quantidade suficiente para o plasma. Esse balanço negativo acarretará necessariamente uma diminuição do cloro e do sódio no plasma.

RUSSEL e WILHELMI (105) expressam, deste modo, essa condição "the failure of the kidney to deal adequately with electrolytes after adrenalectomy may be related to an underlying failure in the energy-yielding processes of the kidney."

A fase extra-celular perdendo cloro e sódio torna-se hipotônica em relação à fase intra-celular. O restabelecimento do equilíbrio osmótico entre essas duas fases faz-se pela passagem de moléculas de água para o meio de maior pressão osmótica, isto é, para o interior das células.

Deste modo, se processa a desidratação por deslocamento interno da água, o que já foi estudado com mais detalhes nos capítulos precedentes.

Explica-se assim a existência da hiperhidratação celular na insuficiência supra-renal, apesar dos sintomas e sinais de desidratação extra-celular que se nos deparam nessa endocrinopatia.

Esse deslocamento de água se processa com relativa facilidade na insuficiência supra-renal em virtude das alterações da permeabilidade celular que se encontram nessa moléstia, o que foi demonstrado por WINTER e HARTMAN (18) e ANGERER e ANGERER (19).

Em virtude dessas alterações da permeabilidade, a correção da síndrome de desidratação no hiposuprarenalismo apresenta algumas dificuldades. Assim SWINGLE (106) verificou que após a injeção de plasma não há atenuação apreciável da insuficiência supra-renal, pois, esses líquidos abandonam rapidamente o leito vascular ficando retidos na fase extra-celular tissular. O extrato cortical diminuindo essa permeabilidade capilar pode prevenir a rápida passagem dos líquidos para os interstícios celulares.

As injeções de glicose no peritônio ou a introdução de uma solução hipertônica no intestino, provocam nos animais suprarenalectomizados, uma rápida diminuição do conteúdo hídrico plasmático, em virtude do aumento da permeabilidade capilar.

Portanto, em virtude da hipofunção cortical se alteram as propriedades das membranas celulares e a função renal, interrompendo-se o circuitito plasma-nefron-plasmático, o que acarreta a diminuição do sódio e do cloro no plasma, a desidratação da fase extra-celular e o aumento da excreção urinária desses iões.

A desidratação da fase extra-celular significa hemoconcentração, isto é, redução de volemia, aumento do valor do hematócrito, aumento da viscosidade sanguínea e da proteinemia, etc. etc.

Metabolismo do Potássio

Na insuficiência supra-renal, ao lado de hiponatremia, costuma-se observar o aumento da concentração do potássio no plasma, isto é, hiperpotassemia ou hiperkaliemia.

BAUMANN e KUZLAND (86), HASTINGES e COMPÉRE (107), ZWEMER e TRUSZKOVSKI (108), KENDAL (109) e outros pesquisadores observaram após a suprarenalectomia, o aumento do potássio no plasma.

LOEB (88) constatou o mesmo fato na moléstia de Addison, entretanto, observou que a hiperpotassemia é menos constante do que a hiponatremia.

Em seguida, KENDALL e colab. (110) e ZWEMBER e TRUSZKOVSKI (108) demonstraram a grande susceptibilidade dos animais suprarenalectomizados à ingestão de potássio, pois, esse catione acentua ainda a excreção do sódio, agravando, deste modo, o desequilíbrio eletrolítico. As relações entre o potássio e o sódio já foram discutidas nos capítulos precedentes.

Por outro lado, Kendall e Allers (110) observaram que a dieta pobre em potássio facilitava a terapêutica dos animais suprarenalectomizados.

Logo depois, WILDER e colab (111), da Mayo Clinic, verificaram que mesmo a dieta normal contendo cerca de 4 gr. de potássio é prejudicial aos pacientes com insuficiência supra-renal, pois, essa quantidade de potássio é suficiente para agravar o desequilíbrio mineral. Por outro lado, reduzindo-se a quantidade de potássio na dieta tornava-se possível manter os pacientes em ótimas condições com menores quantidades de hormônio cortical ou de sais de sódio, do que as habitualmente necessárias.

Portanto, ficava assim estabelecida susceptibilidade dos pacientes com insuficiência supra-renal ao potássio.

Em seguida, as pesquisas foram orientadas no sentido de se desvendar a causa do aumento do potássio no plasma.

HARROP (112) estudando o balanço do potássio, após suprarenalectomia, observou diminuição da excreção urinária desse catione.

Posteriormente, HARROP (112) e THORN e colab. (113) verificaram que o hormônio cortical aumenta a excreção urinária do potássio e retém sódio, não só em animais suprarenalectomizados como também na moléstia de Addison e mesmo em pessoas normais.

Inicialmente procurou se atribuir a hiperpotassemia à libertação do potássio endocelular, pois, como já vimos o potássio é a principal base intracelular. Entretanto, as pesquisas de Darrow (114), Trszkowsky e Zwemer (115), Hegnauer e Robinson (116) demonstram exaustivamente o aumento do potássio não só no plasma como também no interior das células (fibras musculares e eritrocitos), no decorrer de insuficiência supra-renal.

Restava esclarecer a causa da diminuição da excreção urinária do potássio apesar do aumento de sua concentração no plasma.

HARRISON e DARROW (117) verificaram que os rins de animais suprarenalectomizados perdem a capacidade de concentrar o potássio, fazendo determinações simultâneas dos clearances de várias substâncias (creatinina, uréia, sódio, cloro, potássio e fosfato), em cães normais e suprarenalectomizados. Neste últimos havia sempre um distúrbio da função tubular, caracterizado pela reabsorção diminuída do cloro e sódio e aumento da reabsorção do potássio e fósforo.

Quando a desidratação se tornava intensa, o que acarretava queda da pressão arterial, aumento da pressão oncótica, diminuição da velocidade sanguínea, etc., etc., fatores que prejudicam a filtração glomerular, como já vimos, havia também um decréscimo do índice de filtração do potássio. TALBOTT (apud. LOEB) (98) demonstrou ser baixo o potássio clearance na moléstia de Addison.

Portanto, em consequência da hipofunção supra-renal se altera a função do nefron acarretando uma retenção do potássio.

A susceptibilidade dos pacientes com insuficiência supra-renal à ingestão do potássio é devida, não só ao aumento da excreção urinária do sódio como também à retenção renal desse catiônio.

Entretanto, as pesquisas de LOEB e colab. (118) mostraram não haver estreita relação entre o balanço do potássio e a hiperpotassemia. Portanto, como bem acentua HARTMMAN (119) "renal retention of potassium only partially accounts for the rise in potassium". Realmente, é possível a interferência de outros fatores, como a libertação de potássio por determinados tecidos que seriam os seus "depósitos lábeis". Assim, MARENZI (120) admite ser a hiperpotassemia uma consequência não só da retenção renal do potássio, como também da libertação deste catiônio pelo fígado e coração.

O hormônio cortical regularia a potassemia, fixando o potássio nos tecidos e normalizando a função renal.

Sobre a influência do hormônio medular sobre a potassemia não mais insistiremos.

Seria interessante estudar não só as alterações da potassemia nos animais hepatecto-suprarenalectomizados, como também as variações do potássio hepático após a suprarenalectomia afim de se verificar a possibilidade de libertação do potássio hepático na patogenese

da hiperpotassemia que se observa frequentemente na insuficiência supra-renal.

Em resumo, na insuficiência supra-renal as células tubulares perdem parcialmente a capacidade de reabsorver o cloro e o sódio, de modo que se produz uma eliminação excessiva desses íons (hiperclorúria e hipernatriúria), particularmente do segundo.

Quando essa espoliação salina se prolonga se observa a queda de concentração desses íons na fase extra-celular (plasma e líquido intersticial) que se torna hipotônica em relação à fase celular. O restabelecimento do equilíbrio osmótico entre essas duas fases, faz-se pelo deslocamento intenso de água, o que acarreta a desidratação da fase extra-celular e a hiperhidratação celular. Por outro lado, verifica-se o aumento do potássio no plasma, pois, o rim perde parcialmente a capacidade de eliminar essa fase intracelular, sendo discutida, a sua libertação por alguns tecidos que seriam os seus depósitos lábeis.

Quando a desidratação se torna intensa, a filtração glomerular fica também prejudicada, agravando-se a hiperpotassemia, podendo-se ainda se verificar o aumento do azoto não proteico, fósforo, sulfatos, uréia e cálcio no plasma.

Portanto, na insuficiência supra-renal sóe haver: hiperpotassemia, hiponatriemia, hipocloremia e hemoconcentração.

A existência de casos comprovados de insuficiência supra-renal sem alterações significativas da natriemia ou da caliemia se explicam pelas variações simultaneas de água extra-celular (vide concentração ionica no plasma).

Várias provas funcionais para o diagnóstico do hiposuprarenalismo se fundamentam nesses distúrbios minerais e hídricos (Teste de Harrop, (121), Power, Cutler e Kepler (122), Zwemer (123), Robinson, Power e Kepler (124).

Relações entre as disonias e a sintomatologia da insuficiência suprarrenal

Ainda são muito discutidas as possíveis relações entre o desequilíbrio humoral eletrolítico (hiperpotassemia e hiponatrêmia) e os sintomas e sinais (astenia psíco-física, hipotensão arterial, distúrbios gastro-intestinais, distúrbios neuro-psíquicos, etc.) da insuficiência supra-renal.

Segundo Zwemer e Truszkovski, (125) o fator fundamental na patogenese da insuficiência supra-renal é a hiperpotassemia, acrescentando "the most striking, symptoms encountered in cortico-adrenal insufficiency are anorexia, muscular weakness, low blood sugar, high N. P. N., degenerative changes in the proximal renal tubules, vascular disturbances involving stagnation of the peripheral circulation and anhydremia. "All the symptoms enumerated may be reproduced in normal animals when the blood K level is maintain over comparable periods at levels found in adrenal insufficiency.

MC CANCE (126) observou que a hiponatremia se acompanha de sintomas (astenia, náuseas, etc.) comuns à insuficiência supra-renal. URECCHIA e colab. (127) atribuem a astenia da moléstia de Addison à ação tóxica do potássio sobre a fibra muscular e HARROP (128) e colab. relacionam a fraqueza muscular dos animais suprarenectomizados aos distúrbios dos íons básicos que se processam nas fases extra e intra-celulares.

Mas já vimos como são controversos os trabalhos sobre o metabolismo do potássio principalmente aqueles referentes à ação tóxica desse catione.

Realmente o problema é muito complexo, entretanto, parece-nos pouco plausível que todos os sintomas e sinais de insuficiência supra-renal estão apenas relacionados aos distúrbios do metabolismo mineral, como doutrina Zwemer.

Com efeito, há casos de insuficiência supra-renal sem aumento do potássio ou queda do sódio no plasma (Sodeman (129), Butler (130), UYLDERT e colab. (131), LOEB, (99), FLOSI (96).

Segundo SILVETTE e BRITTON (132) alguns animais suprarenalectomizados apresentam o quadro do assurenalismo sem alterações da natriemia e da potassemia. Após a suprarenalectomia observa-se um aumento da natriemia em peixes (HARTMANN e colab. (133).

Em relação a astenia INGLE (134) acentua "the nature of the asthenia of cortical insufficiency is not know". "The question as to whether there is some fundamental defect in the metabolism of muscle contraction other than those due to lowered carbohydrate stores and circulatory collapse as not been answered.

Quanto à hipotensão arterial não podemos relacioná-la exclusivamente à hiperpotassemia, pois, além da desidratação, interviria, segundo MCGRAVACK (135), o coração, em virtude dos seguintes fatores: — diminuição do glicogênio da fibra cardíaca, deficiência em vitamina B1 e alteração do potencial elétrico ao nível da membrana celular.

Portanto, são inúmeros os fatores que intervêm na patogenese dos sintomas e sinais de insuficiência supra-renal.

Entretanto, não se pode afastar totalmente a influência do desequilíbrio humoral eletrolítico. Com efeito, em algumas observações verificamos que paralelamente a correção do distúrbio mineral e eletrolítico (hiperpotassemia e hiponatremia) havia uma atenuação dos sintomas e sinais de insuficiência supra-renal, empregando-se para isso, o acetato de desoxicorticosterona ou os sais de sódio. Por outro lado, rompendo o equilíbrio humoral eletrolítico, isto é, submetendo o paciente à dieta hipocloretada e rica em potássio verificamos o reaparecimento da sintomatologia dos pacientes.

Uma de nossas observações é muito instrutiva, pois o paciente se queixava de astenia, anorexia, tonturas e apresentava hipotensão arterial ortostática. Apesar da positividade do test de ROBINSON, POWER e KEPLER a natriemia e a potassemia estavam normais.

Portanto, o paciente apresentava sintomas e sinais de insuficiência supra-renal, apesar da não existência de alterações humorais eletrolíticas. Submetido à dieta hipocloretada e rica em potássio, o paciente piorou, isto é, houve uma acentuação dos sintomas e sinais ao lado do aparecimento da hiponatremia e hiperpotassemia. Logo, parece existir certas relações entre o desequilíbrio mineral e a sintomatologia da insuficiência supra-renal.

Mas, a dificuldade da solução deste problema é grande, pois, a correção ou agravação do distúrbio mineral eletrolítico pode se acompanhar de alterações paralelas de outros processos metabólicos. Assim, corrigindo-se as perturbações crônicas tissulares melhora-se as condições da vida celular e paralelamente outros processos metabólicos podem ser regularizados.

Como se estuda apenas as perturbações humorais eletrolíticas fica-se com a impressão que apenas esse metabolismo se encontra alterado. Mesmo a aplicação isolada do acetato de desoxicorticosterona, como medida terapêutica, que, como sabemos, atua somente sobre o metabolismo mineral não prova que o metabolismo dos glicídios não se beneficie também. Assim ALTHAUSEN e colab. (136) demonstram que a absorção intestinal dos glicídios na insuficiência supra-renal não depende do processo de fosforilização, mas sim da hidratação dos tecidos. Ora, o acetato de desoxicorticosterona regularizando o desequilíbrio mineral, melhora, ipso facto, as condições da hidratação tissular.

Em conclusão, ainda não se conhece perfeitamente a patogênese dos sintomas e sinais da insuficiência supra-renal.

Entretanto, a interferência dos distúrbios humorais eletrolíticos parece incontestável, não porém com o significado fundamental que lhe atribue Zwmer (125) e outros pesquisadores, pois, outros distúrbios metabólicos também se processam paralelamente, sendo possível que a regularização das perturbações eletrolíticas possa também condicionar a atenuação desses distúrbios. Deste modo, explica-se como o acetato de desoxicorticosterona que só atua sobre o metabolismo mineral, possa fazer desaparecer, algumas vezes, todos os sintomas e sinais de insuficiência supra-renal.

RELAÇÕES COM A DISONIA PALÚDICA

Entre as perturbações do metabolismo do sódio e do potássio, destaca-se pela sua importância prática, aquelas referentes à disonia palúdica, que, por sua vez, se encontra intimamente correlacionada ao problema da insuficiência supra-renal palúdica.

Por tais motivos, discutiremos, sumariamente, neste trabalho, o problema da disonia palúdica.

Como vimos, na insuficiência supra-renal observam-se alterações significativas do metabolismo hídrico e mineral, havendo conse-

quentemente uma diminuição do sódio e do cloro (hiponatremia e hipocloremia) e aumento da concentração do potássio no plasma (hipercaliemia).

Entretanto, na malária, durante o paroxismo, sóe aparecer um distúrbio mineral eletrolítico, caracterizado também pela diminuição do sódio e do cloro (hiponatremia e hipocloremia) e aumento do potássio no plasma (hipercaliemia), não significando, porém, habitualmente uma perturbação endocrínica.

Com efeito, em 1926 PINELLI (137) observou durante o paroxismo palúdico um aumento da potassemia que voltava, entretanto, espontaneamente à normalidade na apirexia.

Este distúrbio eletrolítico não parece estar ligado à hipertermia em si, pois, em outras moléstias febris, Pirelli não verificou alterações da potassemia. Aliás, as verificações de HONAGA (132), sobre o aumento da potassemia na febre não foram confirmadas também pelos recentes estudos de EDELMANN e colab. (31) que não só empregaram métodos seguros de determinação como também realizaram pesquisas metabólicas bem conduzidas (balanço mineral).

Em seguida, MYAHAKA (138) verificou no acesso palúdico uma diminuição da cloremia, atribuindo tal perturbação eletrolítica à acidose que seria frequente nos paroxismos.

Recentemente, as observações de Pinelli foram plenamente confirmadas em exaustivos trabalhos por ZWEMBER, GOGGESHAL e SIMS (139). Estes pesquisadores verificam na malária induzida humana (*P. vivax*) e em macacos (*P. knowlesi*) um aumento do potássio no plasma durante o paroxismo palúdico, como também demonstraram que essa alteração se processa no calafrio, isto é, quando se completa o ciclo esquizogônico eritrocítico. Esse distúrbio eletrolítico tende a se normalizar na apirexia e, mesmo no momento da elevação térmica máxima ele se encontra atenuado.

Em canários infectados pelo *P. cathemerium*, VELICK e SCUDDER, (140) também notaram o aumento do potássio no plasma quando se completava o ciclo esquizogônico, isto é, quando os parasitas destruíam as hemácias.

Entre nós (141) tais pesquisas foram completadas, verificando-se durante o paroxismo palúdico não somente a diminuição do cloro e o aumento do potássio como também a diminuição do sódio no plasma. Observamos que esse distúrbio mineral eletrolítico também se processa na infecção palúdica, natural autoctone. Tais alterações tendem à rápida normalização espontaneamente, pois, na apirexia não mais encontramos essas alterações a não ser nos casos complicados, mais raros, em que havia simultaneamente uma insuficiência das glândulas supra-renais, demonstrada por provas funcionais especializadas.

Portanto, quando se completa a reprodução assexuada dos parasitas no interior das hemácias, os esquizontes rompem os eritrocitos libertando sais minerais (principalmente potássio) e possivelmente substâncias tóxicas no plasma, constatando-se, neste momento, uma

perturbação humoral eletrolítica caracterizada por hiponatremia, hipocloremia e hiperpotassemia, que espontaneamente tende em condições habituais à normalização, pois logo em seguida, ao calafrio, essas alterações se encontram atenuadas, desaparecendo na apirexia.

Como se trata de um distúrbio iônico que se processa no paludismo, em consequência da própria biologia dos parasitas, propuzemos que fosse designado com o nome de *disionia palúdica*.

A disionia palúdica é um fenômeno constante no paroxismo?

Ainda não há elementos suficientes para se fazer tal asserção, pois, mesmo que o fenômeno se repita habitualmente, é possível que ele não seja sempre revelado pela simples determinação da concentração de um desses elementos no plasma.

Aliás, em publicação anterior, chamando a atenção dos pesquisadores para esse interessante fenômeno, já mostramos a necessidade de se executarem estudos metabólicos mais completos, pois, as alterações da concentração iônica no plasma, seja pelo deslocamento da água plasmática, seja pela fixação desses elementos na fase intersticial tissular, podem tornar variável as manifestações desse desequilíbrio iônico”.

Por outro lado, é possível que a intensidade do fenômeno dependa não só da densidade parasitêmica como também da capacidade reacional do paciente, fator essencialmente individual.

Com efeito, sabemos que a repetição periódica dos paroxismos na infecção palúdica está condicionada ao desenvolvimento do ciclo esquizogônico eritrocítico. Estudos modernos de malariologia têm demonstrado a existência da parasitemia, algumas vezes, elevada sem provocarem a reação febril, pois, com o aumento das forças imunitárias faz-se necessário um maior número de parasitas para que o nível pirogênico seja atingido, de sorte que, não há uma relação definida entre o grau de parasitemia no sangue periférico e a elevação térmica.

Portanto, as reações do indivíduo e a intensidade do quadro clínico dependem de vários fatores, como muito bem acentua CANNON (142) “upon the parasiting potentialities of the infectious agents and the hability of the invased host to restrict their development, their toxic affectas and their tissue localization”.

Logo, existem vários fatores, extremamente diversos, que influenciam a manifestação do quadro clínico. Mas tais fatores são diferentes segundo cada caso em particular, de modo que, se aplica aqui, com grande propriedade, o aforisma “não há doenças mas sim doentes”.

Diante de tais fatos, torna-se plausível a hipótese da diversidade quantitativa das alterações iônicas segundo as condições particulares em que eles se processam.

Por outro lado, não se deve olvidar que a ausência dos acessos, no período de latência, não exclue necessariamente a existência de ciclos esquizogônicos eritrocitos, pois, podem existir parasitemias apiréticas, quando a densidade parasitêmica não atinge o nível pirogênico, de sorte que, para podermos interpretar corretamente os possí-

veis distúrbios eletrolíticos humorais nos impaludados, devemos ter sempre o cuidado de fazermos simultaneamente o controle parasitário no sangue periférico. Assim, poderemos saber se tais distúrbios humorais estão vinculados a destruição das hemácias ou a outras alterações mais profundas, particularmente endócrinas.

Nada há ainda de positivo quando à patogênese da disionia palúdica, no entanto, várias hipóteses podem ser formuladas, numa tentativa de explicação patogênica e, ao mesmo tempo, à guiza de sugestões para novas pesquisas sobre esse interessante distúrbio humoral eletrolítico.

Hipótese mecânica

Já vimos ser o potássio um íon essencialmente endocelular, isto é, ele se encontra em elevada concentração no interior das células em geral, inclusive eritrócitos.

Ora, no fim do ciclo esquizogônico eritocítico, se processa a destruição de grande número de hemácias. Logo, a libertação do potássio hemático determinaria a hiperpotassemia no caláfrio.

Por outro lado, já conhecemos as relações existentes entre o potássio e o sódio, de sorte que, a elevação da potassemia determinaria a hiponatremia.

A febre em si poderia ser causa da hiponatremia (Edelmann e colab.), como já demonstramos.

Aparentemente essa hipótese parece bem fundamentada. Assim, CROSETTI (143) estudando a potassemia na anemia hemolítica encontrou resultados análogos aos de PINELLI (137), concluindo ser a potassemia um índice de hemólise. Por outro lado COLALE (144), lisando as hemácias de coelho "in vivo" verificou um aumento do potássio no plasma diretamente proporcional à intensidade da hemólise. ZWEMER e CULBERTONS (145) observaram na infecção de ratos pelo *Trypanosoma equiperdum* que o aparecimento da elevação do potássio, no plasma correspondia à destruição de grande número de hemácias. Portanto, parece lógico admitir que a destruição de hemácias pelos esquizontes maduros seja a causa da elevação do potássio no plasma.

Entretanto, como bem acentuam ZWEMER, SIMS e GOGGESHAL (139), é pouco provável que a elevação do potássio no plasma no fim do ciclo esquizogônico eritocítico seja apenas consequência de hemólise, pois, ainda não conhecemos a concentração do potássio nas hemácias parasitadas, que provavelmente apresentam alterações da permeabilidade. Portanto, a destruição de hemácias normais, pode acarretar a hiperpotassemia, no entanto, o mesmo não se pode afirmar em relação às hemácias parasitadas.

A hipótese de haver no acesso palúdico, além da destruição das hemácias parasitadas pelos esquizontes maduros, a ruptura de eritrócitos normais, não tem sido confirmada. Os trabalhos de POPA-

TENKO e VULFOVICH (146) demonstram que a diminuição da resistência globular é mais acentuada após a remissão terapêutica do que durante o período de evolução clínica da malária.

Pre tendemos estudar as relações entre a densidade parasitêmica e a concentração do potássio nas hemácias, afim de verificarmos a existência das prováveis alterações da concentração do potássio nas hemácias parasitadas.

Concluindo, achamos que apenas a libertação do potássio das hemácias parasitadas no fim do ciclo esquizogônico eritrocítico não explica suficientemente as elevadas potassemias que tem sido verificadas na disionia palúdica.

E' provável a interferência de outros fatores da libertação do potássio de outros tecidos.

Analisemos, em seguida, as possibilidades.

Teoria de hipersecreção adrenalínica.

SINTON e KEHAR (147), estudando as variações da glicémia no decorrer das várias fases do paroxismo palúdico, chegaram a conclusão de que no caláfrio há um aumento de secreção do hormônio medular (adrenalina).

Por outro lado, clinicamente verifica-se durante o paroxismo, o aparecimento de sintomas e sinais comuns à injeção de adrenalina (elevação brusca e transitória da pressão arterial, taquicardia, tremores, etc., etc.).

Ora, consoante as pesquisas dos autores argentinos (mecanismo simpático-adrenal-hepático de Houssay, Marenzi e Gerschmann), a adrenalina determina o aumento brusco e transitório da potassemia como sóe ocorrer na disionia palúdica. Sobre as relações entre o sódio e o potássio não mais insistiremos.

Portanto, segundo esta hipótese, no fim do ciclo esquizogônico eritrocítico, a destruição de grande número de hemácias determinaria uma descarga adrenalínica com hiperpotassemia e consequente hiponatremia.

Seria interessante estudar as variações da potassemia e da natremia em *Macacus rhesus* inoculados pelo *P. knowlesi*, após hepaterotomia ou em seguida à inibição da secreção medular, com o fim de se verificar a possível influência do mecanismo simpático-adrenal-hepático na disionia palúdica.

Concluindo, julgamos provável a interferência da hiperadrenalinemia, ao lado de outros fatores, na patogênese da disionia palúdica, pois, a argumentação se baseia em motivos que, embora falíveis, são suficientemente fundamentados para consentirem no assentimento judicativo prudente. Porém, a existência real deste mecanismo fica contingente aos resultados das pesquisas posteriores.



MEDICAÇÃO ATUAL DAS

INFECCÕES ESTAFILOCÓCICAS

a THIAZAMIDA é também, pela sua grande polivalência, caracterizada por ação pronta e segura, de indicação imprescindível no tratamento de

Gonococcias - Pneumococcias - Meningococcias
Septicemias - Peste

Infeções das vias urinárias - Moléstia de Nicolas-Favre
Infeções por colibacilos - Escarlatina - Disenteria bacilar



THIAZAMIDA

CORRESPONDÊNCIA: *Rhodia* C. POSTAL 95-B - S. PAULO

Teoria do Choque Histamínico

Em 1919, ABRAMI e SENEVET (148) sugeriram que o paroxismo palúdico é, pelo menos em parte, uma reação anafilática consequente à libertação no plasma de proteínas hemáticas.

VELICK e SCUDDER (140), também assinalam que os sintomas do paroxismo, sob certos aspectos, são semelhantes ao do choque anafilático.

Segundo MASCARO GARCIA (149) a destruição dos eritrócitos pelos esquizontes maduros acarretaria a libertação de substâncias proteicas tóxicas que, através de uma reação alérgica, condicionariam o paroxismo palúdico, o que explicaria as suas semelhanças com o choque histamínico.

Por outro lado, segundo LEWIS (150) quando há lesão celular liberta-se uma substância semelhante à histamina, isto é histaminoide (H — substância) a qual determina o aumento da permeabilidade celular. Ora, alterando-se essa “permeabilidade orientada”, o potássio passa para a fase extra-celular. Os capilares tornam-se mais dilatados, atônicos, permitindo a passagem de proteínas e de um excesso de água para o líquido intersticial tissular, o que determina hemoconcentração sem hiperproteinemia.

Ora, consoante os trabalhos de PHEMISTER e HANDY (151), confirmados pelos de GESSE (152), os eritrócitos hemolisados determinam a formação de uma substância vaso-dilatadora, provavelmente histaminoide.

Mas, justamente no fim do ciclo esquizônico eritrocítico se processa a destruição de grande número de hemácias, logo, possivelmente se formam substâncias histaminoides. Já vimos que tais substâncias acarretam um aumento do potássio no plasma (vide metabolismo do potássio).

Logo mais, veremos as analogias que existem entre tais perturbações e a inflamação serosa, parecendo mesmo que as tais substâncias determinam um processo de inflamação serosa. Aliás, EPPINGER (153) verificou que a histamina provoca a inflamação serosa.

Em conclusão, haveria no caláfrio libertação de substâncias histaminoides em consequência à destruição das hemácias pelos esquizontes maduros. Essas substâncias provocariam o aumento do potássio no plasma e consequente hiponatremia (disonia palúdica).

Entretanto, a vasodilatação periférica e a hemoconcentração, pela perda simultânea de água em quantidade excessiva, deveria determinar hipotensão arterial. Já vimos que mais frequentemente se processa uma elevação da pressão arterial acompanhando a primeira fase do acesso palúdico.

Pretendemos realizar várias pesquisas sobre este interessante problema, injetando sangue de impaludado, colhido no momento da ruptura das hemácias pelos esquizontes maduros, em homens normais voluntários ou neuro-luéticos com escopo terapêutico, estudando,

logo em seguida, as possíveis variações da potassemia e da natremia, que seriam causadas pelas substâncias histaminoides.

Por outro lado, seria interessante dosar a histamina no sangue em fases sucessivas da evolução clínica da malária (Hipótese de trabalho do Prof. J. Regal Pereira).

Em conclusão, a interferência dessas perturbações na patogenese da disionia palúdica é ainda muito discutida, fazendo-se mistér a realização de novas pesquisas para o esclarecimento desse interessante problema patogênico.

Hipótese da inflamação serosa

Já analisamos a importância da parede capilar nas trocas hídras entre o plasma e o líquido intersticial tissular assim como as consequências para o organismo quando se altera a permeabilidade desses vasos acarretando uma perda anormal de água e proteínas.

Inspirado nesses trabalhos sôbre as alterações capilares e a exsudação anormal de líquidos para os tecidos, o anatomopatologista RÖSLE estabeleceu o conceito de inflamação serosa, isto é, neste tipo especial de inflamação, há apenas uma exsudação serosa (água e proteínas) para os tecidos, não havendo a formação da infiltração celular que é comum aos processos inflamatórios em geral.

Em seguida, EPPINGER ampliou o conceito de inflamação serosa, dando-lhe um significado patogênico maior, admitindo ser esse processo inflamatório o substratum patogênico de determinados processos hepáticos difusos. Com efeito, a inflamação serosa, acarretando a desarquiteturação histológica do fígado seria o primeiro estágio de cirrose hepática.

Os trabalhos posteriores da escola Alemã (KAUNITZ, KELLER, SIEDCK, SUKERKANDL, etc. (156) demonstraram que as alterações da permeabilidade não se limitavam apenas aos capilares mas atingiam também as células em geral, estabelecendo uma tendência ao equilíbrio eletrostático graças ao fenômeno de transmineralização, isto é, se processava a difusão do K^+ , Mg e o PO_4 para a fase extra-celular (líquido intersticial e o plasma), donde a hiperpotassemia, ao passo que o Cl^- e o Na^+ penetravam no interior das células acarretando hiponatremia e hipocloremia.

Refletindo o fenômeno da transmineralização, na urina se observa redução da quantidade de cloro, sódio e aumento do potássio. Reduz-se também o quociente Na/Cl , pois a quantidade de sódio que penetra nas células é maior que a de cloro.

KAUNITZ (154) estudando o balanço desses elementos virificou haver um balanço negativo de Cl^- e Na^+ e positivo de K^+ .

Em consequência da perda hídrica anormal há hemoconcentração (redução da volemia, aumento do número relativo dos eritrocitos, etc., etc.), no entanto, não se verifica a hiperproteinemia, pois, a serina migra para o líquido intersticial tissular através das paredes capilares alteradas.

Tais alterações do equilíbrio hídrico, mineral e proteico que se processam na inflamação serosa de Rössle reflete as perturbações da permeabilidade dos capilares e das células em geral.

Com esses elementos já podemos indicar os processos propedeuticos clínicos da inflamação serosa.

- | | | | | |
|--------------------------|---|--|---|---|
| 1.) Alterações capilares | } | hemoconcentração | { | aumento de volume
aumento da % Hb.
aumento do valor
hematócrito, etc. etc. |
| | | Prova de Landis. (156) | | |
| | | Prova da bolha provocada. (156) | | |
| | | balanço do Na ⁺ e Cl ⁻ (negativos) | | |
| 2.) Alterações celulares | { | Determinação do quociente Na/Cl | | |
| | | Balanço do K ⁺ (positivo). | | |

Em seguida, o valor patogênico da inflamação serosa foi se ampliando, admitindo-se mesmo a sua interferência em vários processos mórbidos em que há perdas anormais de água e proteínas. Entretanto, devemos reconhecer que o valor clínico da inflamação serosa tem sido exagerado, pois, antes de ser um fator essencial e primário na patogenese de várias entidades mórbidas, talvez seja apenas um reflexo de alterações gerais mais simples.

Devemos ainda acentuar que apesar da analogia aparente entre a inflamação serosa generalizada e a insuficiência supra-renal não há absolutamente identidade entre elas.

Realmente, em ambos os casos ao lado do síndrome de hemoconcentração encontramos alterações iônicas plasmáticas (hiperpotassemia, hiponatremia, hipocloremia, etc.).

Entretanto, a essência dos processos é diferente. Com efeito:

a) Na insuficiência supra-renal há aumento da excreção urinária de cloro e sódio em consequência de redução e absorção tubular renal com resultante hiponatremia e hipocloremia. Balanço positivo desses elementos.

a') Na inflamação serosa se observa diminuição da excreção urinária do cloro e sódio, em virtude da transmineralização, isto é, esses elementos penetram nas células. Balanço negativo desses elementos.

b) Na insuficiência supra-renal observa-se a diminuição da excreção urinária do potássio, o que intervém na hiperpotassemia, observando-se paralelamente aumento do potássio endocelular em determinados tecidos.

b) Na inflamação serosa verificar-se-á hiperpotassemia em consequência do aumento da permeabilidade celular (libertação do potássio endocelular) e resultante hiperpotassemia. Balanço positivo desse elemento.

c) Na insuficiência supra-renal sóe haver além da hemoconcentração, aumento das proteínas no plasma em virtude da desidratação por deslocamento intenso de água.

c') Na inflamação serosa ao lado da hemoconcentração não se observa o aumento de proteinemia, pois, a serina atravessa a parede capilar alterada.

Entretanto, é possível que a inflamação serosa determine lesões supra-renais.

Ora, em relação ao paroxismo palúdico, vimos que a destruição de eritrócitos no fim do ciclo esquizogônico determina a formação de substâncias histaminoides que, por sua vez, causam a inflamação serosa. Nesse processo inflamatório encontramos alterações eletrolíticas plasmáticas semelhantes às da disionia palúdica.

Pretendemos aplicar, na evolução clínica da malária, os processos propedêuticos para o reconhecimento da inflamação serosa, a fim de observarmos a possibilidade da intervenção desse processos na patogenese da disionia palúdica.

Por outro lado, seria interessante rever tais alterações metabólicas da inflamação serosa que talvez não sejam tão esquemáticas.

Em conclusão, a hipótese da inflamação serosa explica o aparecimento da disionia palúdica, entretanto, necessita comprovação, pois trata-se de um problema que se encontra ainda em ampla discussão.

d) **Teoria dos fatores múltiplos.** — Como vimos, não se conhece ainda a essência da patogenese da disionia palúdica, sendo o único fato até agora positivado o seu aparecimento no paroxismo palúdico, mais particularmente, no fim do ciclo esquizogônico eritrocítico.

Porém, a análise crítica das várias hipóteses patogênicas por nós aventadas nos indica a possibilidade da intervenção simultânea de vários mecanismos propostos.

Sem dúvida alguma, o mecanismo patogênico desse interessante fenômeno palúdico é extremamente complexo, mas parece-nos lógico admitir a intervenção simultânea, porém, variável, dos vários processos analisados, consoante não só a estrutura morfo-fisio-psicológica do impaludado (tipo constitucional, capacidade reacional das defesas orgânicas, estado funcional dos emunctórios, etc. etc.), como também às condições inherentes ao agente etiológico (espécie e raça dos plasmódios, densidade parasitêmica, etc.). Como já mostramos, não pode haver esquematismos em patologia, pois, as condições variam segundo cada caso em particular, mormente na malária.

Aliás não temos a pretensão de haver esclarecido o complexo mecanismo patogênico da disionia palúdica. A nossa única finalidade foi debater o problema para que ele seja lembrado e estudado.

E, somente as pesquisas sucessivas, fundamentadas principalmente no estudo do balanço mineral, poderão indicar o caráter silogístico ou sofisticado da argumentação apresentada.