

# Introdução ao estudo clínico e terapêutico da insuficiência supra-renal

## Bases Fisiopatológicas

### 1.<sup>a</sup> PARTE

#### DR. ATTILIO ZELANTE FLOSI

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

Preambulo — Metabolismo Hidrico — Metabolismo Mineral — Relações entre os disionais e a sintomatologia da insuficiência suprarenal. Relações com a disionia palúdica. Metabolismo dos Glicideos — Metabolismo do Azoto — Metabolismo dos Protideos — Metabolismo dos Lipideos — Metabolismo Energético — Metabolismo Melânico — Metabolismo Vitamínico — Metabolismo dos Esteróides — Símula. — Formas Clínicas da Insuficiência Supra - renal.

#### PREAMBULO

Entre os vários setores da patologia interna, a endocrinologia tem assumido nestas últimas décadas um papel de grande relevancia, por vezes exagerado, realizando progressos surpreendentes, sobretudo no domínio experimental, de onde fisiologistas, bioquímicos e patologistas trouxeram contribuições verdadeiramente notáveis para o esclarecimento da patogênese e terapêutica das várias endocrinopatias cujas descrições clínicas nos tinham sido legadas pelos antigos internistas.

Todavia, somente após o conhecimento do mecanismo íntimo e essencial de algumas perturbações endocrínicas e principalmente depois de efetuados o isolamento e a síntese de alguns hormônios, é que os primeiros ensaios terapêuticos começaram a ser coroados de êxito.

Devemos entretanto, realçar que inúmeras incógnitas ainda perduram, desafiando a argúcia e a tenacidade dos pesquisadores.

### X

Por outro lado, encontramos-nos numa fase essencialmente analítica e, talvez, excessivamente especializada, pois, observa-se que inúmeras pesquisas visam apenas a solução parcial de determinados problemas, muitos ainda pertencentes ao domínio da ciência pura, 1. é interessando como a coisa em si, sem a menor preocupação de ordem prática imediata. Naturalmente, sem a ciência pura não se pode conceber a aplicada. Todavia, ao internista interessam sobretudo os resultados que lhe possam trazer esclarecimentos à solução de problemas clínico-práticos.

Analisando-se porem, cuidadosamente o resultado dessas pesquisas científicas, verifica-se que muitos desses novos conhecimentos podem ter uma aplicação prática imediata, seja para a solução do problemas essencialmente clínicos, como, por exemplo, relativos à diagnóse e evolução de determinadas endocrinopatias, seja relativos à adoção de novas medidas terapêuticas desde que sofram uma adaptação previa imprescindível, á luz dos dados clínicos.

Neste presente estudo, como tivemos a oportunidade de rever algumas séries de trabalhos experimentais e clínicos sôbre as alterações metabólicas que se processam no decorrer da insuficiência das glândulas supra-renais, procuramos estabelecer uma conexão entre êsses resultados da ciência e pura os problemas da clínica endocrinológica diária, realçando, dêste modo as aquisições "teóricas" que já podem ser aplicadas na prática, com proveito real para o doente.

Portanto, nosso único objetivo é levar ao internista algumas noções fundamentais de patologia que lhe possam ser uteis na vida prática, procurando, ao mesmo tempo, objetivar as dificuldades que se nos deparam quando procuramos investigar a essência dêsses complexos processos metabólicos, pois, os conhecimentos gerais e fundamentais devem preceder à pesquisa especializada.

Não temos a pretensão de ser, completos, pois muitos trabalhos de valor não puderam ser compulsados, e êste estudo versa sôbre problemas em pleno desenvolvimento, de modo que, novas aquisições surgem diariamente; todavia, procuramos selecionar o mais rigorosamente possível as inúmeras publicações endocrinológicas, evitando abordar problemas que ainda não se esteiam em experiências bem conduzidas e rigorosas ou em dados clínicos de indiscutível valor.

A evolução dos conhecimentos consoante o critério adotado será certamente mais morosa, porém teremos maior aproximação da verdade científica.

### X

Vejamos inicialmente como evoluíram os conhecimentos sôbre a hierarquia funcional dos tecidos corticais, após o estabelecimento do princípio da dualidade onta-histo-físio-patológico das duas porções corticais (medula e cortex).

Nos fins do século passado, precisamente em 1856, Vulpian (1) observou que a camada medular e o sangue das veias supra-renais coravam-se igualmente pelo cloreto fêrrico, apresentando uma coloração azul característica. Logo depois, Oliver e Schafer (2) verificaram que os extratos dessa camada medular, que apresentava essa interessante reação colorigênia, tinham ação hipertensora. Em seguida, as pesquisas foram orientadas no sentido de se isolar a substância existente nesses extratos medulares, responsável por tais efeitos. Dois experimentadores de escócia, Takamine (3) e Aldrich, (4) trabalhando independentemente, isolaram o princípio ativo do extrato medular, que foi denominado **andrenalina**. No ano seguinte, Abel (5) também consegue isolar do extrato medular uma substância ativa que foi denominada **epinephirina**.

Estava assim descoberto o primeiro hormônio supra-renal, elaborado pelo tecido medular, cuja fórmula empírica foi determinada logo depois, por Aldrich (6), sendo sintetizada ainda no início deste século por Stolz (7) e Dakin (8).

As fórmulas brutas e estrutural de andrenalina são as seguintes:



Portanto, trata-se de uma derivada da pirocatequina, sendo designada quimicamente pela denominação - ortodioxifeniletanolmetilamina. O núcleo aromático pirocatequínico é o responsável pela reação de Vulpian.

Por outro lado, em 1855, Adisson (9) fizera a sua notável descrição clínica da insuficiência supra-renal, acentuando o aparecimento da pigmentação cutaneo-mucosa, astenia, concluindo ser "the universal disease of the capsules incompatible with life". Os fisiologistas verificaram também que, após a supra-renalectomia, os animais acusavam astenia intensa e progressiva, distúrbios gastro-intestinais, queda de temperatura e da pressão arterial evoluindo tais perturbações inexoravelmente para a morte.

Descoberto o hormônio medular adrenalico a atenção dos patologistas se convergiu para o tecido medular, e toda a patologia supra-renal clínica ou experimental girou em torno das perturbações desse tecido, resumindo-se a terapêutica do hiposuprarenalismo no emprego exclusivo da andrenalina, com resultados práticos verdadeiramente decepcionantes.

Durante muito tempo predominaram as idéias de Cybulski e Szymonowicz (10) sobre a importância do tecido medular em detrimento da camada cortical, que é, na realidade, como sabemos hoje, o tecido essencial da glândula, pois é ele somente o imprescindível à vida.

Coube a glória à Biedl (11) de esclarecer definitivamente o pro-

blema da herarquia funcional das porções supra-renais. Esse pesquisador, trabalhando com celaceos conseguiu com relativa facilidade a destruição eletiva dos tecidos corticais ou medulares, demonstrando que o síndrome do asurrenalismo aparecia somente quando se destruía o tecido cortical, pois, a retirada da camada medular exclusivamente não produzia alterações significativas. Em seguida, demonstrou em cães e coelhos que se podia retirar uma das glandulas supra-renais e o tecido medular da restante, sem que surgissem as perturbações habituais consequentes à suprarenalectomia.

Era suficiente, porém, retirar o tecido cortical restante para que surgisse, com nitidês o síndrome de asurrenalismo, falecendo o animal dentro de poucos dias. Dêste modo, ficava estabelecido um novo conceito sobre a importância das porções supra-renais, cabendo ao tecido cortical de origem mesenquinal a primazia dessas funções. O tecido medular de origem ectodérmica não é indispensável à vida, estando as suas funções intimamente correlacionadas às do sistema nervoso vegetativo com o qual apresenta íntima ligação ontogenética.

As experiências de Biedl (11) foram plenamente confirmadas por inúmeros pesquisadores, destacando-se entre outros, Wheelon (12) e Pende (13). São particularmente interessantes as experiências dêste endocrinologista italiano que, partindo de um fato já demonstrado em fisiologia, segundo o qual a secção dos nervos medulares - fibras pre-ganglionares dos esplâncnico-acarreta a atrofia da camada medular, retirou uma supra-renal do gato e destruiu a enervação medular da glândula restante. Mesmo após a atrofia eletiva dessa camada, não aparecia o síndrome característico do asurrenalismo. Entretanto, logo após a destruição de tecido cortical restante, surgia esse síndrome característico.

Posteriormente, quando foram obtidos os primeiros extratos corticais ativos, verificou-se que apenas essas substâncias podiam ser empregadas com resultado na terapêutica supletiva do hiposuprarenalismo, abrindo, dêste modo novas e amplas perspectivas para o tratamento dessa endocrinopatia.

Atualmente o conceito admitido pelos autores de maior projeção científica é condicionar a cortical às funções precípuaas ou "maiores" das glândulas supra-renais. Na verdade, o tecido medular também apresenta importância físico-patológica, todavia, os vários e complexos processos metabólicos que se alteram no decorrer da insuficiência supra-renal apresentam uma relação mais íntima com o tecido cortical,

Em seguida aos estudos de patologia experimental já mencionados e às descrições clínicas dos estados de hiposuprarenalismo em que predominavam a astenia psico-física, distúrbios gastro-intestinais (nauseas, vômitos, anorexia, diaaéia, cólica, pigmentação cutâneo-mucosa, emagrecimento tonturas carência imunológica etc.), os pesquisadores procuraram esclarecer o mecanismo dessas perturbações, a essência dêsses penomenos, surgindo, dêsto modo, a fase dos estudos metabólicos, muito objetiva, onde se sobressai a escola norte-americana.

Na insuficiência supra-renal mercê fundamentalmente da falência cortical, alteram-se vários processos metabólicos de importância vital para o organismo, admitindo-se hodiernamente e aparecimento de alterações mais ou menos pronunciados dos seguintes metabolismos:

- 1) Metabolismo hídrico
- 2) Metabolismo mineral
- 3) Metabolismo dos glicídios (x)
- 4) Metabolismo do azoto (x)
- 5) Metabolismo dos protídios
- 6) Metabolismo dos lipídios
- 7) Metabolismo energético (x)
- 8) Metabolismo melânico
- 9) Metabolismo vitamínico.
- 10) Metabolismo dos esteroides (hormonal).

Analiseemos inicialmente, a fisiopatologia dos **metabolismo mineral e hídrico**, que se alteram profundamente na insuficiência supra-renal, determinando o aparecimento dos seguintes distúrbios.

#### A) No sangue

1.º) Metabolismo hídrico-Hemoconcentração ou anhidremia por deslocamento interno da água, que é integrada pelos seguintes elementos

a) Sangue total: redução da volemia, aumento do valor do hematócrito, aumento relativo dos eritrocitos por mm<sup>3</sup>, aumento relativo da hemoglobina por % e aumento da viscosidade sanguínea.

b) Plasma: diminuição da quantidade de água, aumento da densidade e da concentração proteica.

2º) Metabolismo mineral (plasma): diminuição da concentração do cloro-hipocloremia; diminuição da concentração do sódio-hiponatremia ou hiposodemia; aumento da concentração do potássio-hiperpotassimía ou hipercalcemia.

3º) Eventual aumento do cálcio, fósforo, azoto não proteico, uréla, etc. mormente quando a desidratação é intensa.

(Os capítulos com o asterismo já se encontram publicados no trabalho: "Contribuição ao estudo de insuficiência supra-renal palúdica — Conceito de Disionia palúdica. Os restantes serão sublinhados oportunamente).

#### B) Na urina:

aumento da excreção do cloro e do sódio e diminuição da excreção da água e potássio.

#### C) Balanço mineral

- 1) Balanço negativo: cloro e sódio
- 2) Balanço positivo: potássio.

Antes, porém, de discutirmos a patogenese desses distúrbios analisemos alguns dados fundamentais relativos aos metabolismos hídrico e mineral.

#### METABOLISMO DE AGUA:

A água é um dos constituintes fundamentais do organismo vivo, representando cerca de 60 a 75% de seu peso total, de modo que um adulto, pesando 60 quilos, possui cerca de 42 quilos de água. A

maior parte se encontra no plasma e nos tecidos moles, como se pode verificar na tabela citada por Best e Taylor (14).

Músculos	75-80%
Tecido Conjuntivo	60
Tecido Gorduroso	20
Ossos	25
Sangue: Plasma	92
Células	60
Tecido Nervoso:	
substância cinzenta	85
substância branca	70

Dêste modo, a água representa o verdadeiro meio interno onde se processam as múltiplas reações metabólicas, expressão dos fenômenos vitais, possuindo em dissolução ou suspensão quantidades determinadas de substâncias cristalóides e colóides.

Ela se dispõe em dois grandes compartimentos ou fases, assim discriminadas:

1) — água intra-celular — situada no interior das células, fazendo parte da constituição do citoplasma e núcleo.

2) — água extra-celular — constituída pela água do plasma, linfa e do líquido intersticial.

A distribuição percentual nessas fases, segundo os estudos de Harrison, Darrow e Jannet (15) é a seguinte:

Exemplo: —	Adulto pesando 70 quilos.		
Água intra-celular	40% do peso	28	quilos
Água extra-celular tissular	25% do peso	17,5	”
Água extra-celular plasmática	3,3% do peso	2,3	”
Água total	68,3% do peso	47,8	”

Portanto, a água da fase extra-celular representa 28,3% do peso do indivíduo. Nesta fase, a água plasmática se encontra separada do líquido intersticial pela parede dos capilares que funcionam como membranas semi-permeáveis, permitindo a difusão dos íons, segundo as leis do equilíbrio das membranas estabelecidas por Donnan.

A pressão hidrostática no interior dos capilares tende a expulsar os cristalóides e a água para a fase intersticial. Todavia, no interior dos vasos existe outra força denominada pressão colóido-osmótica ou oncótica, função do conteúdo protéico qualitativo e quantitativo, que tende a reter os líquidos no interior do vaso. Na porção arterial da alça capilar, a pressão hidrostática — força centrífuga — predomina, de modo que, a corrente líquida se dirige do plasma para o fluido intersticial. Todavia, na porção venosa, a pressão osmótica passa a predominar — força centrípeta — de sorte que a corrente líquida passa a ter um sentido contrário, i. é., do fluido intersticial para o plasma. Esse fluido intersticial ou

tecidual está permanentemente em movimento, em direção às vias venosas e linfáticas (vias de escoamento).

Quando o metabolismo hídrico intermediário é perturbado, quer pelo aumento anormal da pressão hidrostática (por ex. insuficiência cardíaca congestiva) quer pela diminuição de pressão osmótica (por ex. nefroses), aumenta anormalmente a quantidade de água nos tecidos intersticiais celulares, que pode passar aos tecidos celulares sub-cutâneos e às cavidades serosas. Forma-se deste modo o edema. Todavia, uma grande quantidade de líquido pode se acumular nesse interstício celular, causando um aumento de peso até 6 quilos, sem que se manifeste clinicamente o edema. Esse estado é denominado pré-edema, podendo ser revelado pela curva ponderal — registrando-se o peso diariamente em condições padronizadas, (mesma hora, roupa, evacuação etc.) podendo-se ainda empregar as provas de Fiessinger e a de Aldrich e Mc Clure que se encontram descritos nos tratados de simióticas.

Quando estudarmos a terapêutica da insuficiência supra-renal veremos a importância desses fatos, pois, um dos mais habituais de grande eficiência prática para se evitar os efeitos desagradáveis das super-dosagens pelo acetato de desoxicorticosterona é a observação da curva ponderal. Essa substância (A. D. C.) provoca, entre outros efeitos, o aumento de volume da água plasmática e conseqüentemente aumento da pressão hidrostática e diminuição da pressão oncotica por diluição das proteínas, favorecendo a formação de edemas e aumento de peso, quando a dosagem é excessiva. (16)

Por outro lado, a água intra-celular se encontra separada do líquido intersticial tissular pelas membranas celulares, que apresentam uma permeabilidade orientada, i. é., premitem a passagem de alguns íons, retendo outros que parece estar ligado a um fenômeno vital, pois, tais fatos não se subordinam às leis físico-químicas conhecidas.

Aliás, antes da descoberta de Donnan, a distribuição desigual dos íons entre duas fases separadas por uma membrana semipermeável era atribuída a um "fenômeno vital".

Todavia, após a demonstração de importância das cargas elétricas distribuídas estabeleceu-se uma nova lei físico-química (Donnan). A permeabilidade orientada das células não se explica por um fenômeno físico-químico não revelado? Pesquisas nesse sentido seriam de grande interesse científico.

As proteínas das células e do plasma não passam livremente para o líquido intersticial celular, em virtude do tamanho de suas moléculas, de modo que, a quantidade de proteínas existente nesse líquido normalmente é praticamente desprezível. Todavia, a parede capilar não tem sempre um papel meramente passivo nessas trocas metabólicas pelo contrário, em certas circunstâncias, as alterações de metabolismo hídrico, mineral, etc são conseqüentes apenas às perturbações iniciais da permeabilidade da parede capilar.

Com efeito, sabemos pelos estudos revistos por Lucke e Mc Cutcheon (17) que as membranas celulares são semi-permeáveis, constituindo as células verdadeiras unidades osmóticas, de sorte que, a transferência da água da fase extra para a intra-celular, ou vice-versa, depende essencialmente das diferenças de pressão osmóticas, consoante da osmose e difusão.

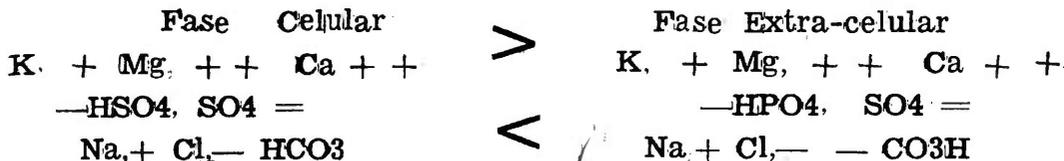
Todavia, na insuficiência supra-renal essas trocas hídricas entre essas duas fases se processam com particular facilidade, havendo provavelmente alterações capilares e das membranas celulares em geral.

Os trabalhos de Winter e Hartman (18) demonstraram que as trocas hídricas entre as fibras musculares dos animais suprerenalectomizados e o meio exterior se processam com grande facilidade, indicando um aumento da permeabilidade celular em relação às moléculas de água. Tais fatos foram confirmados pelas pesquisas de Angerer e Angerer (19).

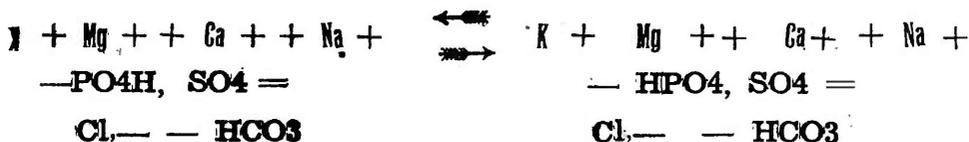
Em condições normais, a concentração iônica e protéica do plasma, líquido intersticial e líquido intra-celular são diferentes;

Realmente, Gamble (20) tem demonstrado a existência de elevada concentração do potássio, cálcio, magnésio e radicais  $SO_4 =$  e  $SO_4H$  no líquido intra-celular, ao passo que a fase extra-celular é rica em sódio, cloro e radicais  $CO_3H$ . A concentração iônica nas duas porções da fase extra-celular (plasma e líquido intersticial) é prática-

#### 1) Estado Normal



#### 2) Estado Patológico Seção Celular



mente a mesma, sendo as trocas eletrolíticas regidas pelas leis físico-químicas já mencionadas.

Moon (21) nos apresenta o interessante esquema sobre a distribuição eletrolítica nessas fases:

Portanto quando se altera a permeabilidade celular, observa-se o fenómeno da transmineralização (Kaunitz) (22) i. e. o K +, Mg + e PO<sub>4</sub> se difundem para o meio de menor concentração (plasma e líquido intersticial) e o Cl<sup>-</sup> e Na + penetram no interior das células.

Após essa discriminação das diferentes fases em que se distribue a água no organismo, podemos agora estudar o mecanismo de sua absorção, ingestão, trocas no meio interno e excreção.

#### ABSORÇÃO

A água utilizada normalmente pelo organismo pode ser de origem

**exógena e endôgena.** No primeiro caso temos a considerar as seguintes formas de ingestão.

1) - água pura, cuja quantidade varia dentro de limites amplos.

2) - água dos alimentos líquidos ou sólidos. A água endógena se forma no decorrer de reações de oxidação que se processam no metabolismo glicídico, lipídico e protídico. Assim, por exemplo, na oxidação da glicose obtemos água e gaz carbônico.



A seguinte tabela nos dá uma idéia mais objetiva sobre a formação da água endógena. (23)

100grs	glicídios ..	55, lgrs OH <sub>2</sub>
	lipídios ..	107, lgrs OH <sub>2</sub>
	prótídios ..	41, 3 grs OH <sub>2</sub>

fornecem

Segundo Coller e Maddock (24), a quantidade aproximada de líquidos ingeridos nas 24 horas é a seguinte:

Água pura	1.200 cc
Água dos Alimentos .....	1.000 cc
Água de Oxidação ...	300 cc
	2.500 cc

**ABSORÇÃO:** - A absorção da água é máxima no intestino, particularmente no delgado.

A água é absorvida ao nível do intestino, sendo lançada na circulação geral através da via linfática e do sistema porta, passando, portanto, grande parte através do fígado, que é um dos reservatórios de água.

**EXCREÇÃO:** - Em condições normais, e equilíbrio hídrico, entre a ingestão e a excreção, se mantém perfeitamente, de sorte que, à ingestão de determinadas quantidades de água segue-se a eliminação de uma quantidade equivalente.

Essa eliminação se processa através das seguintes vias:

- 1) - rins (60 - 70%)
- 2) - intestino
- 3) - pele (perspiratio insensibilis suor)
- 4) - pulmões
- 5) - lágrimas, secreção oral e nasal, secreções sexuais:

Vejamos com alguns detalhes como se processa essa excreção de água, que apresenta particular interesse no presente estudo.

**RINS:** - Os rins constituem, sem dúvida alguma, os principais órgãos de excreção hídrica, o que se processa através do nefron, que é a unidade hístico-fisiológica constituída pelo glomérulo e diversas partes do tubuli correspondente.

A excreção de urina é variável segundo a quantidade de água disponível, de modo que os rins intervêm ativamente no metabolismo hídrico. Quando uma pessoa normal ingere grandes quantidades de água, observa-se depois, um aumento correspondente da diurese,

sendo as escórias diluídas num grande volume de urina, que apresentará conseqüentemente baixa densidade.

Geralmente, a água em excesso é eliminada dentro de 4 horas, sendo a maior parte excretada nas duas primeiras horas.

É necessário acentuar que após a ingestão de determinada quantidade de água não se observa imediatamente o aumento da diurese, pelo contrário, verifica-se sempre um período de latência variável, oscilando entre 30 e 60 minutos. Esse retardamento da diurese não reflete apenas o tempo necessário para a absorção de água através do intestino, pois é também observado após a injeção endovenosa de água. Este fato se explica pela interpretação do metabolismo intermediário de água pois depois da sua absorção, constata-se um desvio pre-renal da água, isto é, ela passa do plasma para a porção intersticial tissular, sendo acompanhada pelos ions cloro e sódio, a fim de se manter a isotonia do meio. Em seguida, esse líquido volta paulatinamente ao plasma, sendo então excretado. Deste modo, verifica-se que, mesmo após a ingestão de água em abundância, não há uma diluição apreciável do plasma notando-se apenas uma redução transitória e pouco significativa dos cloretos. A ingestão de um grande volume de água pode causar somente uma diluição de 10-15% em 20-40 minutos, mas esse distúrbio desaparece rapidamente.

A diluição do sangue depende essencialmente do estado de hidratação dos tecidos e do estímulo centrais regulares do seu metabolismo.

Logo, em condições normais, a hidremia é sensivelmente constante, mesmo após a ingestão de líquidos.

Um adulto normalmente produz cerca de 1000-1500 cm<sup>3</sup> de urina em 24 horas e uma criança cerca de 450-600 cm<sup>3</sup>. Todavia essa quantidade sofre variações amplas, sobretudo, quando a água é eliminada através das vias extra-renais.

Na insuficiência supra-renal não se observa aumento da diurese já assinalado após a ingestão de determinada quantidade de água, e é nesse princípio que se fundamenta a primeira fase da excelente prova funcional de Robison, Power e Kepler. (25), em vista do deslocamento interno que sofre a água nessa endocrinopatia.

A excreção renal de água e dos metabolitos faz-se em dois tempos, através do nefron — unidade histo-fisiológica.

1º) - ultra-filtração do plasma sanguíneo através da membrana glomerular.

2º) - reabsorção tubular.

Vejamos, inicialmente, alguns fatores que intervêm na 1.ª fase (ultra-filtração) glomerular).

### PROVA DA AGUA

(1.ª fase do Teste de Robison, Power e Kepler).

Os pacientes M. T. A. e A. B. não ingeriram alimento algum inclusive água após às 18 horas. As 10.30 horas ambos urinaram. Desde esse momento até às 7.30 horas do dia seguinte toda a urina foi recolhida, sendo anotado o seu volume (V. N.). As 8.30 horas urinaram novamente sendo essa urina desprezada. Em seguida ingeri-

ram 20 cc., de água por quilo de pêso no prazo de 45 minutos. A urina foi recolhida às 9,30, 10,30, 11,30, e 12,30 horas.

Ambos os pacientes se conservaram em repouso. M. T. A. é portadora de Moléstia de Addison e não apresenta nefropatias. O paciente A. B. não apresenta nefropatias e nem endocrinopatias.

#### Notar a diurese diminuída na Moléstia de Addison

	M. F. A.	A. B.
V. N: ...	200 ..	.... 280
8.30 - 9,30 ..	40	... 150
9.30 - 10,30 ..	20 .....	375
10.30 - 11,30 ...	60 .....	240
11.30 - 12,30 ....	35 .....	290

a) - Pressão arterial - Para que se processe a ultra-filtração, a pressão na alça glomerular deve ser maior do que a pressão oncótica do plasma associada à pressão no interior da cápsula de Bowman, de sorte que êsse fato se torna evidente na seguinte equação: pressão sanguínea — (pressão oncótica do plasma + pressão interior da cápsula de Bowman) = pressão de filtração.

Quando a pressão arterial cai abaixo de 75 MmHg cessa a filtração.

Na insuficiência supra-renal, havendo uma diminuição acentuada da pressão arterial, observar-se-ão perturbações da filtração glomerular

b) - Variação do conteúdo proteico do plasma.

A diminuição da proteinemia ou a alteração dos componentes proteicos do plasma acarreta diminuição da pressão osmótica, facilitando a ultra-filtração. Por outro lado, as perturbações inversas (aumento de proteinemia) dificultam a filtração glomerular. No decorrer do hiposuprarenalismo, costuma-se observar hiperproteinemia, em virtude de hemoconcentração, o que aumenta a pressão osmótica, dificultando também a função renal.

Após a injeção endovenosa de uma solução salina isotônica, observa-se o aumento da diurese, o que é devido, pelo menos em parte, à diluição das proteínas e conseqüente diminuição da pressão osmótica.

Analisaremos, agora, os fatores que intervêm na reabsorção tubular.

O volume urinário é apenas 1 a 1 do volume líquido filtrado

10      20

através das cápsulas de Bowman, pois, grande parte de água, cloreto de sódio, açúcar, potássio, cálcio, e magnésio são reabsorvidos ativamente do líquido que percorre os tubuli pelas células tubulares. Essas substâncias reabsorvidas ativamente são denominadas "corpos de limiar" e se encontram em pequena concentração na urina. Quando elas se encontram abaixo de determinado limiar no plasma, não são mais encontradas na urina; porém, quando há um aumento anormal de sua concentração no plasma, elas aparecem na urina em maior concentração.

A uréia, ácido úrico e fosfatos voltam também ao plasma, porém em quantidade variável, por simples processo de difusão. A creatinina não é reabsorvida, sendo, porém, também excretada pelos túbulos.

O sistema glomerular filtraria nas 24 horas cerca de 170 litros de água contendo 612 grs. de cloro e 552 grs. de sódio. Se não houvesse esse processo ativo de reabsorção tubular toda a água extra-celular seria eliminada em cerca de 120 minutos. A água e as substâncias de limiar apresentam, de certo modo, um circuito fechado através do nefron: plasma, glomérulo, túbulo, plasma.

Portanto, o volume urinário pode aumentar seja pelo acréscimo do índice de filtração, seja pela diminuição do processo de reabsorção tubular, ou pela combinação dos dois processos.

A redução do volume urinário pode se verificar pelas condições contrárias às mencionadas.

Entre os fatores fisiológicos que interferem na reabsorção tubular, mencionaremos:

a) velocidade da corrente líquida no interior dos túbulos. A reabsorção tubular é inversamente proporcional à velocidade.

b) Pressão oncótica da corrente líquida no interior do tubo. A reabsorção tubular é inversamente proporcional à pressão oncótica.

O rim é ainda um fator de primordial importância na manutenção do equilíbrio ácido-básico do sangue, seja eliminando ácidos, seja economizando bases. Em relação, ao segundo processo, devemos citar a formação da amônia a partir da uréia, que unida aos radicais ácidos, formará os sais amoniacais urinários, retendo, deste modo, as bases fixas (Na, K Mg, Cl) que se encontram unidos aos ácidos.

Na insuficiência supra-renal o paciente elimina uma quantidade aumentada de cloro e sódio, predominando, porém, a eliminação do sódio, que pode concorrer para o aparecimento da acidose. Quando discutirmos a patogênese desses distúrbios, veremos a importância desses conhecimentos básicos da fisiologia renal.

Em seguida, analisaremos importância do intestino no metabolismo da água.

TABELA 2

PROPORÇÃO DOS COMPONENTES DO FILTRADO GLOMERULAR REABSORVIDOS E EXCRETADOS NA URINA

	Concent. Plasma — Reab. (A. 180)		Urina — Filtrado (D)		Reabs.
	A	B	C	B+C	B/D%
Na	142	25560	111	25670	99,6
Cl	103	18544	119	18663	99,4
K	5	900	60	960	93,8
PO <sub>4</sub> H	1	180	30	210	85,7
SO <sub>4</sub>	0.5	90	23	113	79,6

(Apud Ganble)

**INTESTINO:**

Normalmente, pelas fezes, eliminamos cerca de 50cc a 200cc de água nas 24 horas. Todavia, a quantidade de água extra-celular e a solução de fermentos, minerais etc., desenhada no intestino, é muito grande, cerca de 8 a 10 litros nas 24 horas. A quasi totalidade desse líquido é reabsorvida ativamente na porção terminal do delgado. Com efeito, durante 24 horas, cerca de 40% da água extra-celular, 47% do conteúdo em cloro e 30% do conteúdo são lançados no tubo digestivo, para sofrer a reabsorção quasi total já assinalada, constituindo, deste modo o circuito: plasma — entero-plasmático.

Quando esse circuito é rompido em virtude de alterações orgânicas ou funcionais do aparelho digestivo — vômitos, diarréias, fistúlas digestivas, ileus paralítico etc. — grande parte desse líquido não volta ao plasma, sendo eliminado para o exterior, causando, deste modo, uma espoleação orgânica em água, sais, etc., que pode levar o paciente ao estado de desidratação, cujo estudo pormenorizado faremos logo mais.

Ora, na insuficiência supra-renal existe um balanço negativo do cloro e sódio, ao lado de desidratação. Por outro lado, são frequentes os distúrbios gastro-intestinais (vômitos, diarréia) no decorrer da insuficiência supra-renal, que, interrompendo o circuito: plasma — entero plasmático, agravam, acentuadamente as perturbações hídricas e minerais do hiposuprarenalismo. Com efeito, as crises de insuficiência supra-renal, sobrem, com certa frequência após a intercorrência de diarréias intensas.

Portanto, particularmente no hiposuprarenalismo, tôdas as perturbações orgânicas ou funcionais do aparelho digestivo que acentuam o desperdício hidro-salino devem merecer especial cuidados dos internistas, pois, quando elas não são debeladas prontamente, causam um agravamento súbito dessa endocrinopatia, o que pode ser fatal.

**PELE**

Em condições normais, uma parte da água, por vezes grande é eliminada através da pele por vaporização — perspiratio insensibilis — oscilando a quantidade em torno de 500 cc., tendo porém, variações amplas, consoante as modificações engógenas ou exógenas. Com efeito, Benedict e Root (26) verificaram que a intensidade da perspiratio insensibilis é diretamente proporcional ao metabolismo básico. Em relação às condições mesológicas, sabemos que a perda de água através da pele é diretamente proporcional à temperatura ambiente e, inversamente, à humidade do ar. Numerosos testes têm demonstrado que pela perspiratio insensibilis perdemos água, sem cloro e sódio.

Todavia, entre os processos de adaptação às modificações da temperatura ambiente ou interna, devemos citar também a sudorese. Neste caso, eliminamos não só água como também minerais. uréia, ácido úrico, amino-ácidos, amônia, açúcar e ácido láctico.

A composição mineral do suor é aproximadamente a seguinte: (expressa em miligramas valentes): (27)

Pêrda de OH <sub>2</sub>	Horas	Na	K	Ca	Cl
cc	1	82	5.1	5,7	85
4020	3	83	4.9	5,6	83

Como vemos, o suor contém uma certa quantidade de cloro e sódio.

Em condições normais, o aumento de temperatura externa ou interna determina um estímulo dos centros nervosos (hipotalamo), diretamente ou através de reflexos que partem da pele, e, por intermédio do sistema nervoso simpático se inicia a secreção do suor, o que se acompanha habitualmente de uma vaso-dilatação cutânea. Segundo Fishberg e Bierman, (27) uma pessoa colocada numa temperatura ambiente de 41.°3 produz cerca de 3 a 4 litros de suor em 3 horas. O calor absorvido na evaporação de 1 cc de suor corresponde a 0.58 calorias, de sorte que a sudorese é uma reação altamente benéfica na manutenção da temperatura interna em condições inalteradas, devido ao desperdício calórico que ela acarreta, particularmente quando a humanidade do ar é pequena.

Como vimos, com o suor, o indivíduo elimina água, cloro, sódio e traços de outras substâncias. Ora, a sudorese sendo excessiva, acarreta uma espoliação hidro-salina. Nestes casos, inicialmente se observa uma reação compensadora do organismo que se traduz pela diminuição da diurese e, particularmente pela redução do cloro e sódio na urina, visando, dêste modo, manter inalterada a concentração eletrolítica do plasma. Todavia, quando essa espoliação hidro-salina se prolonga, mormente quando o paciente ingere água pura, verifica-se uma diminuição das bases totais e do cloro no plasma Talbert (19) e hemoconcentração (Cassinis (28)

Ao par dêsses distúrbios iônicos, nota-se o aparecimento de vários sintomas e sinais: astenia, psico-física, náuseas, vômitos, hipotensão arterial e taquicardia, particularmente quando a hemoconcentração é pronunciada.

Mc Cance (30), submetendo indivíduos normais à hipertermia e administrando-lhes uma dieta hipocloretada, conseguiu provocar-lhes o síndrome de carência de sal, em virtude da sudorese excessiva.

Recentemente, Edelman e colab. (31), confirmaram exaustivamente tais resultados, pois, em estudos metabólicos bem conduzidos, notaram o aparecimento da hiponatremia e hipocloremia, ao lado de náuseas, vômitos e astenia, em pacientes submetidos à termoterapia. (Aparelho de Kettering) Esses autores não observaram na febre artificial o aumento do potássio no plasma, fenomeno este, descrito por Honaga (32) nas moléstias febris. Obtiveram ainda melhoras sensíveis dos pacientes, administrando-lhes o hormônio suprenal.

Portanto, a hipertermia pode em condições especiais causar diminuição do cloro e do sódio no plasma.

É interessante notar que nêstes casos de sudorese excessiva, em que há uma espoliação hidro-salina, a ingestão de água pura agrava sensivelmente o estado dêsses pacientes, pois não só se acentua a perda de cloro e sódio pelo suor (Hogler e colab. (33) Marschak e colab. 34) como também causa uma diminuição da pressão osmótica do sangue, o que determina o aparecimento de cainbras mui dolorosas (mialgia térmica).

Nas febres infecciosas, observa-se inicialmente uma vasoconstricção periférica e simultaneamente uma diminuição do volume sanguíneo, em virtude da redução hídrica plasmática, logo, a eliminação de calor também diminúe, tendo o paciente sensação de frio (calefrio). Em seguida, aceleram-se as reações químico-orgânicas, portanto, há aumento da produção de calor. Acompanhando o aumento da temperatura orgânica, observa-se uma elevação do metabolismo energético (13% de aumento para 1 C de elevação térmica). Finalmente, os vasos periféricos se dilatam e o paciente tem a sensação de calor. A diurese se reduz, havendo um aumento de eliminação dos resíduos azotados e diminuição dos cloretos na urina. A concentração do cloro no plasma pode permanecer invariável, o que é a regra, ou diminúe apesar da retenção, pois esse iante se localiza no líquido intersticial tissular ou no foco infeccioso.

Nstes casos, há retenção de sal sem a simultânea setenção hídrica, de sorte que não se forma edema. Segundo alguns autores, quando há disvitalização celular, libertam-se substâncias tóxicas que seriam neutralizadas pelo cloro. Entretanto, ainda não está estabelecido com precisão científica conveniente que essa clorofexia tissular represente um mecanismo de defesa anti-toxica. Pode ser que esse fenômeno iônico seja o reflexo de algum mecanismo mais complexo de adaptação orgânica.

Finalmente, quando há defervescencia, verifica-se uma eliminação acentuada de cloro e água pela urina e pelo suor.

Com esses conhecimentos podemos interpretar alguns aspectos evolutivos do hiposuprarenalismo.

Com efeito, sabemos que na insuficiência supra-renal há um aumento de eliminação de cloro e sódio, desidratação e diminuição da concentração desses iontes no plasma.

Ora, a observação clínica mostra a **peiora dos adssonianos no verão, nas intercorrências febris, ou após períodos de férias em praias ou climas quentes.**

A interpretação é fácil, pois a sudorese excessiva, sendo um fator de espoliação hidro-salina agrava os distúrbios do metabolismo mineral e hídrico, decorrentes da insuficiência supra-renal. A carência imunológica do adsisoniano torna-o suscetível às moléstias infecciosas, que por sua vez agravam tais distúrbios metabólicos.

**Por outro lado, o internista, na aplicação de febre como medida terapêutica, deve ter cuidados especiais com aqueles pacientes que se apresentam astênicos, hipotensos, desidratados, etc. fazendo-se mister excluir sempre um possível déficit das glândulas supra-renais,**

empregando-se para isso as diferentes provas funcionais, particularmente o teste de Robinson, Power e Kepler, pois a espoliação hídrosalina que esse processo terapêutico acarreta, pode provocar uma descompensação súbita das glândulas endócrinas, acidente muito grave, que reveste o aspecto do choque periférico.

#### **PULMÕES:**

Uma parte da água é ainda eliminada através dos pulmões, cerca de 200-300 cc nas 24 horas.

As variações dessa quantidade dependem da temperatura ambiente, estado hidrométrico do ar, frequência respiratória, temperatura corporal, etc.

x x x

Em condições normais, o equilíbrio hídrico é perfeito, de sorte que, se há escassês de água no organismo, a eliminação também se reduz e, nos casos contrários, i. é., quando indivíduo ingere água em excesso verifica-se um aumento correspondente da eliminação.

Quando, por outro lado, certos órgãos passam a excretar maior quantidade de água do que o normal, por exemplo, a pele em dias de calôr, verifica-se uma diminuição da diurese, sendo a urina de elevada densidade.

A quantidade de líquidos eliminada, sendo maior do que a ingerida, o balanço hídrico torna-se negativo; nos casos contrários, o balanço é positivo.

Vários órgãos intervêm na regulação do metabolismo hídrico — sistema tireóide, supra-renais, fígado, pâncreas, sistema diencéfalo — hipofunção, etc. todavia, no momento, interessam-nos particularmente os distúrbios desse metabolismo no decorrer do hiposuprarenalismo.

Analisemos, porem, preliminarmente, alguns dados fundamentais sôbre o metabolismo do cloreto de sódio, pois há uma relação muito íntima entre esse metabolismo e o balanço hídrico no organismo.

#### **METABOLISMO DO CLORO E SÓDIO:**

Carência normal.

Cloro globular = 1,80 gr. por mil ou 50,7 miliquivalentes.

Cloro plasmático: 3,60 gr. por mil ou 101,4 miliquivalentes.

Índice clorêmico, i. é. cloro globulas = 0,50

Plasmático

#### **NATRIEMIA NORMAL:**

Sódio plasmático = 320 a 340 grs. por mil ou 139 a 148 miliquivalentes.

Sódio globular = 0,4 gr. por mil ou 17,3 miliquivalentes.

Normalmente ingerimos uma quantidade variável de cloreto de sódio, oscilando entre 3 a 12 grs ou mais, sendo que 1 a 2 gr. fazem parte integrante dos alimentos, e a parte restante é introduzida como condimento, de sorte que pode ser reduzida com relativa facilidade.

O cloreto de sódio ingerido dissolve-se nas secreções digestivas, sendo reabsorvido em grande parte pelo intestino, de modo que, normalmente, nas fezes, encontramos apenas quantidades insignifican-

tes desse sal. Após a sua absorção, o cloreto de sódio circula no plasma, na forma dissociada iônica  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Na}^+$ .

Todavia, o cloro encontra-se associado a outros cationes, além do sódio e este, por sua vez, também se relaciona com outros aníons, portanto, dosando-se apenas o cloro não podemos conhecer a concentração exata do sódio, e, vice-versa, a dosagem apenas desse elemento não nos indica a concentração real do cloro.

O cloro e o sódio se encontram em elevada concentração na fase extra-celular (plasma e líquido intersticial tissular), sendo insignificante a quantidade desses elementos existentes na fase intra-celular, exceptuando-se, porém, os entrocitos, em relação ao cloro. Um adulto normal, pesando 70 quilos, tem aproximadamente 86 grs. de cloro e 70 grs. de sódio (Kerpel-Fronius) 35.

O sódio constitui a fração mais importante das fases totais extra-celulares (142:155meq.) que são constituídas pelos elementos eletro-positivos, i. é: minerais, (Na, K,) o radical  $\text{NH}_4$  e os cationes orgânicos.

A relativa fixidez de sua concentração indica a tenacidade com a qual o organismo procura manter invariável a pressão osmótica do plasma. Com efeito, quando o organismo perde cationes, por exemplo, sódio, processa-se simultaneamente uma eliminação da água.

Por outro lado, quando esses íons são retidos, observa-se um aumento de água extra-celular, de modo que, verificam-se alterações do volume hídrico e de quantidade global dos íons sem modificações apreciável da concentração desses elementos no plasma. Portanto, a invariabilidade da concentração iônica é mais importante do que a fixação dos volumes dos fluidos orgânicos. Logo a hidratação normal depende essencialmente da concentração das bases totais, relacionando-se, em grande parte, com a concentração do sódio na fase extra-celular.

No plasma, o cloro é o aníon predominante. Portanto, o cloro e o sódio são os elementos fundamentais na determinação do equilíbrio osmótico da fase extra-celular.

Na formação do edema ambos são retidos e, quando o organismo passa a eliminar a água anormalmente retida, o cloro e o sódio são simultaneamente excretados.

Portanto, há uma relação muito íntima entre o balanço hídrico e o metabolismo do cloreto de sódio. Em certas ocasiões (pneumonia, por exemplo), o cloro e o sódio são retidos sem haver retenção anormal de água. Entretanto, as experiências parecem demonstrar ser o sódio o íon responsável pela retenção de água, contribuindo, deste modo, para a formação do edema.

Com efeito, administrando-se a um paciente com tendência a formação de edemas, por exemplo, a um nefrótico, sais contendo sódio (cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, etc.) verifica-se uma retenção anormal de água, pois esses sais e a água, sofrendo o desvio pre-renal tissular, como explicaremos posteriormente, apresentam di-

ficuldades em voltar ao plasma, em virtude da diminuição da pressão oncótica. Entretanto, os sais de cloro (cloreto de potássio, cloreto de amônio) não só não provocam essa retenção hídrica anormal, como podem mesmo favorecer a eliminação de água, em virtude da acidificação do meio. Assim, o cloreto de amônio liberta o  $Cl^-$ , que se une a uma base fixa (sódio), sendo, portanto, eliminado sob a forma de cloreto de sódio. A excreção do íon básico é acompanhada pela água, de sorte que esse sal tem efeito diurético.

Parte do cloro e sódio circulante na fase extra-celular é excretada, integrando as secreções digestivas, cuja quantidade, conforme já foi visto, varia de 8 a 12 litros nas 24 horas. Estas secreções sofrem, todavia, uma reabsorção intestinal quase total, de sorte que, grande parte do cloro e sódio volta ao plasma, constituindo-se, deste modo, o circuito plasma-enteroplasmático.

Qualquer distúrbio orgânico ou funcional do aparelho digestivo (vômitos, diarreias, fístulas, íleus etc.) que interrompa tal circuito acarreta, conseqüentemente, uma perturbação do metabolismo desses elementos, i. é, estabelece-se uma espoliação hidro-salina que leva à desidratação, como já vimos; quando, porém predominam os vômitos, o desperdício clorado supera ao do sódio, de sorte que a perda desse ânion condiciona a alcalose. Entretanto, nos casos de diarreia intensa, perdendo-se mais sódio do que cloro, a desidratação será acompanhada pela acidose. **Na insuficiência supra-renal, a diarreia é, entre os distúrbios gastro-intestinais, o mais frequente, de sorte que o tratamento da desidratação deve visar também a acidose eventual.**

Vimos que a perda de cloro e sódio pela *perspiratio insensibilis* é desprezível, entretanto, quando a sudorese visível (*perspiratio sensibilis*) se torna intensa, particularmente no ato de ingerir água pura, ela pode acarretar um desperdício hidro-salino suficientemente grande para causar a desidratação do organismo, acompanhada de hiponatriemia e hipocloremia, rompendo, deste modo, o equilíbrio salino.

O órgão principal na manutenção desse equilíbrio é todavia o rim. Com efeito, quando há uma ingestão e absorção excessiva de cloro e sódio verifica-se um aumento da excreção desses elementos pelos rins. Pelo contrário, quando se verifica um déficit desse sal, quer devido à ingestão ou absorção deficientes, quer devido a sua eliminação excessiva por outras vias (por exemplo, pele) observa-se uma redução muito pronunciada desses íons na urina. Deste modo, o organismo procura manter o equilíbrio salino sem alterações iônicas significativas no plasma.

Quando a espoliação salina se prolonga e, conseqüentemente ao balanço negativo, a concentração do sódio e cloro tende a baixar no plasma, observa-se um aumento de excreção de água que, deste modo, se reduz na fase extra-celular. Associando-se à ingestão salina deficiente uma quantidade de água superior à que o indivíduo pode eliminar, verifica-se uma diminuição da pressão osmótica do plasma que se traduz por um quadro de intoxicação. (intoxicação

de água caracterizada por sudação, cefaléia, náusea, diarreia, fraqueza, tremores, incoordenações, convulsões clônicas e tônicas) Por outro lado, quando o indivíduo ingere muito sal e pouca água ou, no diabete insipidus, deixa de ingerir água, e equilíbrio hidrosalino se rompe e há um aumento de pressão osmótica plasmática, o que causa a "febre salina" Portanto, existe uma relação muito íntima entre hidratação do organismo, o equilíbrio salino e a pressão osmótica plasmática.

Após a ingestão de um excesso de cloreto de sódio não se verifica a eliminação imediata de uma quantidade equivalente desse sal pelos rins, observando-se, portanto, inicialmente um período de balanço positivo e, somente após 2 a 3 dias que o equilíbrio mineral se restabelece.

Há portanto um ritmo especial de eliminação do  $\text{ClNa}$  denominado "ritmo escalonado", pois, antes de se estabelecer-se o equilíbrio mineral verifica-se essa fase do balanço positivo por retenção, que, sendo pronunciada, pode acarretar aumento brusco do peso.

A interpretação desse fenômeno é simples. Com efeito, após a sua absorção, o cloro e o sódio sofrem um desvio pre-renal, i. é. eles passam do plasma para o líquido intersticial tissular, sendo acompanhados pela água afim de se manter a isotonia do meio.

Em seguida, esses íons voltam paulatinamente ao plasma, sendo eliminados progressivamente pelos rins, de sorte que, mesmo após a ingestão de uma certa quantidade de cloreto de sódio não se observam variações significativas de cloremia e de natremia. O sódio está associado à retenção de água e a quantidade máxima de cloreto de sódio que um homem normal pode ingerir sem acumular edema é cerca de 35-40 grs por dia (36)

A água, o cloro e o sódio voltam ao plasma quando a pressão tissular intersticial acrescida à pressão oncótica plasmática, predominam sobre a pressão hidrostática. Logo, as pessoas que apresentam uma diminuição de pressão oncótica. (nas hipoproteinemias) ou o aumento da pressão hidrostática (ex: insuficiência cardíaca) tem tendência à retenção hidro-salina.

Na insuficiência supra-renal, em virtude do síndrome de hemoconcentração que a acompanha, a hiperproteïnemia é a regra, portanto, não há diminuição da pressão oncótica. Todavia, em consequência das alterações gerais desses pacientes, normalmente quando se apresentam com distúrbios gastro-intestinais predominantes e desnutridos pode se observar uma hipoproteïnemia. Nestes casos a terapêutica da insuficiência supra-renal deve ser feita muito cautelosamente. Com efeito, havendo hipoproteïnemia, há consequentemente uma diminuição da pressão oncótica — força centrípeta — e tendência à retenção hidro-salina nos tecidos: Ora, a hidratação intensiva, nestes casos, sem a correção prévia do déficit protéico, provocará o extravasamento dos líquidos para a porção tissular intersticial, formando-se edema subcutâneo, ascite, hidrotorax, ede-

ma pulmonar, etc. enfim. essa terapêutica mal orientada pode provocar mesmo a anasarca (edema generalizado ao corpo todo)

As transferências de água do plasma para o líquido intersticial tissular e vice-versa processam-se com relativa facilidade na insuficiência supra-renal, em virtude das alterações da permeabilidade capilar que costumam se processar nessa endocrinopatia, verificando-se, portanto, uma tendência ao extravasamento dos líquidos para os interstícios celulares.

A vezes, a simples determinação da concentração protéica não revela o déficit em proteínas, particularmente quando há uma redução paralela do volume plasmático. Nestes casos, após o aumento do volume plasmático pela hidratação é que se evidencia a hipoproteinemia latente.

Mesmo a aplicação do acetato de desoxicorticosterone deve ser feita cuidadosamente nesses enfermos, pois, a retenção de água e sal produzida por esse esteróide supra-renal pode, com facilidade, em virtude da hipoproteinemia, provocar a formação de edemas subcutâneos e, em casos mais graves, o aparecimento de anasarca. Portanto, quando o paciente apresenta hipoproteinemia, a hidratação deve ser sempre precedida pela correção do déficit protéico. Devemos ainda acrescentar que a desidratação dos pacientes não significa apenas perda de água, mas sim de eletrólitos simultaneamente, daí a impropriedade do termo; logo, a terapêutica da desidratação não pode ser feita exclusivamente pela água pura, ao contrário, dever-se-á empregar sempre soluções de eletrólitos, glicose, etc (sêro fisiológico, sêro glicosado, etc.). 37, 38.

Por outro lado, quando se diminue a ingestão do cloreto de sódio, observa-se inicialmente uma fase de balanço negativo, i. e., apesar da restrição salina, o indivíduo continua a eliminar uma quantidade de água, cloro e sódio superior à ingerida, de sorte que pode haver uma diminuição do peso corporal. O equilíbrio mineral hídrico é restabelecido somente após um período variável que oscila em torno de 72 horas. Mesmo quando se injeta endovenosamente uma solução de cloreto de sódio, há apenas uma brusca, porém rápida, elevação da natremia e da cloremia, pois êsses íons são logo fixados no líquido tissular intersticial antes de serem eliminados pelos rins. Quando a solução salina ingerida é hipertônica, ela determina inicialmente uma chamada dos líquidos teciduais, de sorte que não é indicada no tratamento de desidratação.

Estudos mais recentes têm também demonstrado que, após ingestão do cloreto de sódio, processa-se um deslocamento da água intra-celular para a fase extra-celular, impedindo dêste modo o aparecimento de alterações significativas da concentração iônica e, conseqüentemente, da pressão osmótica plasmática.

Como vemos, em condições normais, o organismo procura avidamente manter sensivelmente constante a concentração iônica plasmática através de modificações do balanço mineral e hídrico e de deslocamentos da água entre as fases intra e extra-celulares,

podendo haver modificações do volume do flúido extra-celular, sem que sejam, entretanto, notadas alterações, distúrbios da pressão osmótica desse flúido.

Na prática, o estudo do balanço do cloreto de sódio apresenta várias dificuldades, pois a quantidade excretada na urina e nas fezes não excede 93 a 94% da ingerida.

Na discussão da patogênese dos distúrbios do metabolismo mineral que sóe ocorrer na insuficiência supra-renal, veremos a grande importância do conhecimento desses fatos fundamentais. Vejamos, preliminarmente, o que se passa na desidratação, pois, é justamente na insuficiência supra-renal que encontraremos com maior frequência esse distúrbio hídrico e eletrolítico.

#### DESHIDRATAÇÃO:

O síndrome da desidratação susge quando o conteúdo líquido e eletrolítico do organismo sofre uma redução global ou parcial (de fase) além dos seus limites fisiológicos.

Em condições normais, estabelecendo-se um balanço hídrico negativo, i. é, sendo a ingestão de água inferior às perdas exógenas ou endógenas, o organismo procura avidamente manter inalterada a hidremia — a quantidade de água existente no sangue — através de reações especiais de adaptação. Quando, porém, o balanço hídrico negativo, pela sua duração e intensidade, atinge certa magnitude, descompensa-se este mecanismo especial de adaptação. Nestas condições, verificar-se-á, inicialmente, uma redução do conteúdo líquido tissular intersticial, conservando-se inalterada a hidremia, em seguida, reduz-se a água plasmática e, finalmente, observa-se também uma diminuição da água intra-celular.

A água proveniente da fase extra-celular é rica em cloro e sódio, ao passo que a água intra-celular é rica em potássio, observando-se neste caso paralelamente um balanço azotado negativo.

Admite-se que a sintomatologia desse complexo síndrome, que se encontra estreitamente vinculada à redução do conteúdo líquido extra-celular (plasma e líquido intersticial), manifesta-se quando as perdas líquidas atingem 6% do peso do indivíduo.

Como fatores causuais da desidratação, apresentamos esquematicamente os seguintes:

a) — Falta de ingestão de líquidos. Nêstes casos, verifica-se que a excreção de líquidos vai se reduzindo paulatinamente, procurando-se, deste modo, compensar o balanço hídrico negativo. Todavia, quando esse estado se prolonga, particularmente em condições de maior desperdício exógeno, (calor, exercício físico etc) so-brevem a reshidratação.

A privação da água ocasiona a morte mais rapidamente que a de alimentos.

b) — Desperdício exógeno.

Nos casos em que se interrompe o circuito plasma-enteroplas-mático (vômitos intensos, diarréias prolongadas, estase gastro-intes-tinal pronunciado, fístulas digestivas etc) ou o circuito plasma-me-

fron-plasmático, ocasionando uma diurese excessiva, ou ainda quando à sudorese excessiva se associa a ingestão de água pura, estabelece-se um balanço hídrico negativo que leva à desidratação.

Os distúrbios do equilíbrio ácido básico do plasma podem causar um aumento de diurese. Assim, quando se processa a redução dos cloretos no plasma, há uma tendência à alcalose. O organismo reage eliminando bases pela urina, que são acompanhadas por um aumento de excreção de água, estabelecendo-se, deste modo, um balanço hídrico negativo que sendo intenso, provoca a desidratação.

c) — Desperdício endógeno.

Nesta eventualidade verifica-se apenas uma transferência anormal de água da fase extra-celular para a intra-celular.

**Analise**mos, com alguns detalhes, esse tipo especial de desidratação da fase extra-celular, pois é justamente na insuficiência supra-renal que o encontraremos.

Sabemos que a pressão osmótica de uma solução é diretamente proporcional à sua concentração iônica. Portanto, quando se reduz a concentração iônica de determinado volume hídrico. (ex: fase extra-celular) observa-se simultaneamente uma redução da pressão osmótica desse líquido.

Assim, quando se verifica na fase extra-celular uma perda de eletrólitos sem haver paralelamente redução do volume hídrico, a concentração iônica desses eletrólitos diminui nessa fase; logo, observa-se, conseqüentemente, uma redução de sua pressão osmótica, i. é. ela se torna hipotônica.

Supondo que a fase intra-celular não tenha sofrido alteração de sua concentração iônica, verificar-se-á um desequilíbrio osmótico entre essas duas fases, i. é., entre a extra-celular (hipotônica) e a intra-celular (normótica).

Todavia, o restabelecimento do primitivo equilíbrio osmótico entre essas duas fases é imprescindível às funções vitais. Esse fenômeno se processa pela passagem de água da fase de menor pressão osmótica (plasma, líquido intersticial tissular) para a de pressão maior (celulas), i. é. há um deslocamento de água da fase extra-celular, que se torna desidratada, para a fase celular que fica hiperhidratada.

Portanto, neste caso, há desidratação da fase extra-celular (plasma e líquido intersticial tissular) por deslocamento interno da água.

Na insuficiência supra-renal tais deslocamentos hídricos se processam com facilidade, em virtude das alterações da permeabilidade capilar. Com efeito, vimos no estudo do metabolismo intermediário da água que as paredes capilares não tinham sempre um papel meramente passivo nas trocas metabólicas entre o plasma e o líquido intersticial tissular, existindo mesmo tipos especiais de retenção hídrica em que a alteração primordial encontra-se na permeabilidade celular capilar.

Ora, reduzindo-se o conteúdo hídrico do plasma, o sangue se concentra, i. é, há uma hemoconcentração, cujos elementos integrantes já foram enumerados aos quais se relaciona, em grande parte, a sintomatologia da desidratação.

Em conclusão, podemos observar esse síndrome, seja pela redução global do conteúdo líquido do organismo, seja pela sua redução parcial física, como no caso em aprêço, em que há apenas desidratação da fase extra-celular.

#### SINTOMATOLOGIA:

Analisemos sumariamente a sintomatologia decorrente da desidratação, a qual se acha intimamente correlacionada à redução do conteúdo líquido da fase extra-celular (plasma e líquido intersticial tissular).

A maioria dos pacientes apresenta uma astenia psíco-física pronunciada. Em alguns casos, inicialmente, encontra-se um aumento da excitabilidade neuro-muscular.

A perda de peso pode ser pronunciada, de sorte que, nos casos de desidratação é sempre conveniente a observação do equilíbrio hídrico, ao lado da curva ponderal, afim de se acompanhar a evolução do processo.

Alguns enfermos apresentam sede interna, entretanto, na insuficiência supra-renal tal fato não é observado, a-pesar-da desidratação, pelo contrário, frequentemente se observa uma certa repugnância dos pacientes à ingestão de grande quantidade de água pura, o que parece traduzir um mecanismo especial de defesas, pois, o indivíduo bebe água pura e excreta água, cloro, sódio, etc., logo, deste modo o desequilíbrio mineral e, conseqüentemente, a desidratação se agravam. Um dos nossos pacientes, quando submetido ao teste de Robinson, Power e Kepler, apresentava certa relutância à ingestão de água (20 cc por quilo de peso), pois ficava "enjoado" (sic) sentindo-se melhor após a ingestão de alimentos salgados.

O paciente se apresenta com os facies abatido, olhos encavados, devido à hipotonia dos globos oculares, a pele seca, enrugada sem elasticidade, e a língua e lábios também resequidos. Nos estádios mais avançados as extremidades se tornam frias e cianóticas. Em consequência da hemoconcentração, aparecem os seguintes distúrbios cardiovasculares: — hipotensão arterial, taquicardia, taquiesfigmia sendo o pulso pouco impulsivo e há também redução da velocidade circulatória.

Havendo concomitantemente acidose, a respiração se torna profunda e rápida.

A desidratação, acarretando um desequilíbrio do mecanismo de regulação térmica, pode provocar um aumento da temperatura corporal, pois, a principal fonte de desperdício calórico (radiação, condução e converção) fica alterada. Com efeito, em condições normais, os fatores que acarretam um aumento do desperdício exógeno calórico por radiação, condução e converção são os seguintes:

a) — redistribuição do sangue.  
b) — aumento do volume sanguíneo.  
c) — aumento da velocidade circulatória. Ora, em virtude da hemoconcentração, êsse mecanismo de regulação térmica fica profundamente alterado. Todavia, na insuficiência supra-renal clínica ou experimental, apesar da desidratação, a regra é encontrarmos uma temperatura sub-normal, acreditando-se que os hormônios supra-renais tenham uma ação calorígenica, intervindo, dêste modo, no equilíbrio térmico. A diminuição dêsses hormônios na insuficiência supra-renal causaria essa diminuição da temperatura corporal.

**São particularmente interessantes as perturbações da função renal, cujo estudo é fundamental para a interpretação patogênica de vários processos metabólicos que se alteram no decorrer do hiposupra-renalismo.**

Vimos que a ultrafiltração glomerular é função direta da pressão capilar e inversa da pressão oncótica plasmática e da pressão no interior da cápsula de Bowman. Ora, no síndrome da hemoconcentração observa-se diminuição da pressão capilar e aumento da pressão oncótica do plasma, fatores êsses que atuam simultaneamente, dificultando a filtração glomerular, prejudicando, dêste modo, a função renal. Assim, nesses casos observa-se oligúria, sendo as urinas de densidade elevada e, nos casos mais avançados, albuminúria, hematuria e cilindrúria, que refletem o comprometimento renal, em virtude do déficit circulatório.

Por outro lado, ao nível dos tecidos se processam profundas alterações metabólicas, em consequência da hemoconcentração. Com efeito, o retardamento da circulação capilar tissular, a diminuição da pressão arterial e o aumento da pressão oncótica, dificultam as trocas metabólicas entre as fases extra-celular e a intra-celular, prejudicando também a respiração dos tecidos. Segundo Varela Fuentes (39), tais distúrbios aceleram os processos normais da autólise celular, de sorte que, o sangue fica inundado pelos resíduos do catábolismo proteico, que são excretados com dificuldade pelos rins, em virtude das alterações da filtração glomerular já inumeradas. Em consequência dêsses distúrbios metabólicos tissulares e da função renal, observa-se no sangue o aumento da uréia, do azoto não protéico, etc. com tendência ao desvio acidótico, pois a diminuição dos processos de oxidação tissular, a formação de metabólitos ácidos e o decréscimo da função renal são fatores que levam à acidose.

No estudo clínico e terapêutico da insuficiência supra-renal teremos a oportunidade de demonstrar a importância patogênica do conhecimento dêsse complexo síndrome da desidratação, pois, alguns dos sintomas e sinais dessa endocrinopatia refletem a hemoconcentração e, por outro lado, no tratamento do hiposupra-renalismo devemos ter o cuidado especial de regularizar o equilíbrio hídrico do organismo.

Entre os minerais, outro elemento cujo metabolismo se altera profundamente na insuficiência supra-renal é o potássio.

## METABOLISMO DO POTÁSSIO

Potassiemia normal: 0.19 a 0.20 mgr. por 100 cc. ou 4,61 a 5,12 milequivalentes.

Potássio globular: 5 a 6 mgr. por 100 cc. ou 128 a 153 milequivalentes.

O potássio é um elemento indispensável à vida, sendo a quantidade eletiva.

lando, entretanto, em torno de 4 gr. Quasi todos os alimentos contém êsse cationte, todavia, são os legumes e as carnes as substâncias particularmente ricas em potássio.

Segundo GERSHMAN (40) uma pessoa adulta contém cerca de 155 gr. de potássio, encontrando-se grande parte no tecido muscular, isto é, cerca de 120 gr.

As experiências de GREENBERG e colab. (41) com o potássio radioativo, demonstram que êsse elemento é absorvido principalmente pelos intestinos, sendo insignificante a quantidade que atravessa a parede do estômago. Em seguida, através do sistema porta, o potássio alcança o fígado onde se acumula transitoriamente, pois, novamente é lançado na circulação fixando-se nos diferentes tecidos, em quantidade maiores ou menores consoante a sua afinidade deve ser feita com cuidados especiais, pois, caso contrário, a hemólise.

O potássio é eliminado principalmente através da via renal, sendo de importância menor, em condições normais, as outras vias de eliminação (salina, suco gástrico, fezes e suor). Essas pesquisas vieram confirmar as antigas idéias de GUTTMANN (42) e de FRONTINI (43)

Nos tecidos êle se encontra localizado principalmente no interior das células, pois, como sabemos o potássio é a principal base intracelular. Assim, por exemplo, a sua concentração nas hemácias é 170 meq. l. água ao passo que no plasma é apenas 5 meq. l. água, havendo entre essas duas fases a proporção de 34/1. Portanto, a colheita do sangue para a dosagem do potássio no sôro ou plasma deve ser feita com cuidado especiais, pois, caso contrário, a hemólise, acarretando a libertação do potássio hemático, constituirá um fator de erro que não deve ser desprezado. Por outro lado, deve-se ter o especial cuidado de separar com brevidade os eritrocitos do sôro, pois, caso contrário, êles perdendo a vitalidade após certo tempo, permitem a difusão do potássio hemático, que se elevará artificialmente no sôro. (DULIÈRE (44), SCUDDER e colab. (45) (VILLELA G. G. (45a)

Mesmo a simples agitação do sangue pode provocar a difusão do potássio hemático para o sôro (SCUDDER e colab. 45).

Como o potássio é um cationte intra-celular, após a sua absorção, êle não fica retido na fase intersticial tissular, o que acontece com o sódio, portanto, não provoca também a retenção de água nessa fase, pelo contrário, o potássio é rapidamente eliminado pelos rins, atuando mesmo como diuréticos. Aliás, segundo as pesquisas de ISENBERGER e colab. (46), parece que o potássio tem uma ação

direta sobre o nefron, pois, mesmo em rins isolados êle apresenta ação diurética.

Devemos, entretanto, assinalar que o potássio urinário não provém somente dos alimentos ingeridos mas também das células orgânicas em geral. Com efeito, mesmo durante o jejum absoluto continuamos a encontrar o potássio na urina, proveniente da fase intra-celular, pelo menos, em parte em consequência da destruição das células (catabolismo celular)

No plasma a concentração do potássio é sensivelmente constante. Mesmo após a ingestão de sais de potássio, não se observam alterações da potassemia. Segundo SKOHL (47) após a injeção endovenosa de potássio nota-se um aumento de sua concentração nas secreções digestivas.

A desapareção rápida do potássio injetado endovenosamente seria devido, segundo HOUSSAY e MARENZI (48), à sua fixação rápida nos músculos, pois, mesmo a nefrectomia, a hepatectomia e a extirpação do tubo digestivo não alteram a curva de desaparecimento do potássio plasmático. As hemácias não fixam apreciavelmente o potássio injetado na circulação.

#### Ação fisiológica:

O potássio é necessário para manter em condições normais a excitabilidade neuro-muscular. O tecido muscular estriado contém mais potássio que o tecido muscular liso. Entre os músculos voluntários os mais rápidos seriam os mais ricos em potássio (LEULIAS e POMMÉ) (49).

A cronaxia diminue com o aumento do potássio muscular. Segundo FENN (50) o potássio tem uma ação direta sobre a sinapse neuro-muscular, provocando uma contração dos músculos esqueléticos e aumentando o tonus dos músculos lisos. Tais efeitos são inibidos pelo cálcio. Aliás, in vitro, pode-se demonstrar um antagonismo entre a ação do cálcio e a do potássio sobre a vitalidade celular e sobre o trabalho cardíaco.

Na miastenia gravis observa-se a diminuição do potássio no plasma.

O potássio parece aumentar a permeabilidade capilar.

Quanto ao metabolismo intermediário desse catione, os estudos são muito controversos.

Segundo CANTARROW (51) os seguintes princípios podem ser atualmente aceitos:

1) K is not fixed in its predominantly intracellular position, but can move about in the body rather freely, according to the demands of shifting membrane equilibria.

2) It probably moves in or out of cells when the usual state of static equilibrium is disturbed by acid-bases imbalances.

3) It moves into cells when protoplasm grows and out when protoplasma desintegrates.

4) It passes from cells to extracellular fluids, including the plasma when excessive quantities of Na and water are lost from the

body, as in hemorrhage, shock, adrenocortical insufficiency, intestinal obstruction and intestinal, biliary or pancreatic fistulas.

5) It moves into the blood plasma during periods of increased muscular activity and increased metabolism, and in the opposite direction during rest or anesthesia.

6) It appears to follow the carbohydrate cycle from muscle to liver, and back again, i. e., it moves from muscles to liver with lactic acid and from liver to muscle with glucose.

7) It often rises and falls, in the plasma with the lactic acid content, as in muscular exercise, hemorrhage and asphyxia, and also frequently with the sugar content, falling after insulin and rising temporarily, after epinephrine.

Aliás, tais fatos se encontram também relatados no trabalho de FENN.

Entretanto, a análise dos inúmeros trabalhos sobre o metabolismo do potássio, nos demonstra que muitos desses princípios não são aceitos por outros investigadores também de escól.

Assim, WINKLER (52), trabalhando com o potássio radioativo, verificou a impermeabilidade dos eritrocitos ao potássio. KURNICK (53) também demonstrou a impermeabilidade das hemácias normais ao potássio. Quanto ao problema da insuficiência supra-renal teremos a oportunidade de analisar trabalhos bem orientados que demonstram o aumento do potássio intracelular nessa endocrinopatia.

Sobre a ação do hormônio medular (adrenalina) sobre o metabolismo do potássio há vários trabalhos de grande importância.

MARENZI e GERCHMAN, (56) verificaram que a adrenalina produz um rápido aumento da potassiemia que perdura durante poucos minutos, voltando, em seguida, ao nível abaixo do inicial. O aumento foi proporcional à dose de adrenalina. Notaram ainda, que após a injeção de adrenalina o fígado liberta potássio que é rapidamente fixado pelos músculos. A hepatectomia impede a ação da adrenalina, entretanto, a retirada do pâncreas, baço, supra-renais, tubo digestivo, tireóide e a secção dos vagos não modifica a ação desse hormônio medular.

HOUSSAY, MARENZI e GERSCHMANN (57) verificaram ainda que a estimulação dos nervos hepáticos produz um aumento da potassiemia em virtude da libertação do potássio pelo fígado (aumento do potássio nas veias supra-hepáticas). Estimulando o esplancnico ou os centros nervosos correspondentes notaram um aumento da potassiemia em virtude da secreção medular (adrenalina) — fator principal — e da estimulação dos nervos hepáticos — fator acessório.

Estimulando-se diretamente a secreção medular também se observa o aumento da potassiemia. Logo, a adrenalina, produzindo uma libertação do potássio hepático, acarreta um aumento da potassiemia (mecanismo simpático adrenal — hepático de Houssay, Marenzi e Gerschmann).

São particularmente interessantes as relações entre o choque histamínico e a potassiemia.

SCHITTENHELM e colab. (58) verificaram o aumento da potassiemia no choque anafilático. Posteriormente KUSCHNSKY (59) notou também a elevação da potassiemia no choque histamínico produzido em cães.

THALER (60) observou um aumento da permeabilidade celular, após injeções de histamina, acarretando a hiperpotassiemia.

Segundo EPPINGER (61) a histamina provoca inflamação serosa, isto é, o aumento da permeabilidade das células em geral, havendo, conseqüentemente, a exsudação de plasma para o líquido intersticial tissular e o fenômeno da transmineralização ao nível das células, isto é, saída do potássio que se encontra em elevada concentração no interior das células, que são, por sua vez, penetradas pelo cloro e sódio, que se acham no líquido intersticial. De modo que, no plasma encontraremos o síndrome de hemoconcentração, associado à hiperpotassiemia, hiponatriemia e hipocloremia. Quando discutirmos com mais detalhes o problema da inflamação serosa voltaremos ao assunto.

BACHROMEJEV (54) observou o aumento da potassiemia após a estimulação do simpático e após a injeção de adrenalina. Em seguida D'SILVA (55) confirmou a existência de hiperpotassiemia após a injeção de adrenalina, verificando ainda a abolição desse efeito pela erogoxina.

HOFERMAN e JACOBS (45b) observaram na glomerulonefrite aumento da potassiemia atingindo até 38,4 mgs. %.

Na anemia helmíntica Villela e Teixeira (45c) obtiveram valores baixos para a potassiemia.

Lins (45d) obteve na febre amarela humana e experimental valores elevados para o potássio no soro.

Vejamos, agora, quais são os sintomas e sinais provocados pelo aumento do potássio no plasma, pois, a discussão preliminar deste problema é de importância excepcional para a interpretação patogênica do quadro clínico de insuficiência supra-renal, onde encontraremos com grande frequência a hiperpotassiemia.

Segundo ZWEMER e TRUSZKOWSKY (62) o aumento da potassiemia provoca o aparecimento de sintomas e sinais comuns à insuficiência supra-renal, isto é, anorexia, astenia, hipoglicemia, aumento do azoto não proteico, hipotensão arterial e lesões degenerativas nos rins.

KLEEGERG (63) observou em cães a diminuição da pressão arterial após a injeção endovenosa de potássio. Segundo Mc CUIGAN (64) potássio injetado nas artérias provoca um aumento da pressão arterial, ao passo que injetado nas veias causa a diminuição da pressão. O aumento da pressão arterial seria devido a excitação dos centros vaso-motores e à vaso-constricção periférica, em virtude da excitação dos músculos lisos.

Entre nós, MANGINELLI (65) verificou a ação hipotensora dos sais de potássio em hipertensos.

GOTTLIEB (66) também observou a queda da pressão arterial após a intoxicação pelo potássio.

Segundo LEVY (67) o potássio provoca um aumento da permea-

bilidade capilar e hemoconcentração, mesmo em pessoas normais.

MATHISON (68) demonstrou a existência de graves alterações cardíacas após a intoxicação pelo potássio.

WINKLER, HOFF e SMITH (69) também observaram após a injeção endovenosa de potássio, alterações eletrocardiográficas características pela depressão do ST, bloqueios intra-ventriculares e alterações da onda T. Distúrbios eletrocardiográficos foram também descritos por CHAMBERLAIN, SCUDDER e ZWEMER (70). KATZ e LINDER (71) produziram distúrbios da circulação coronária, em animais, pela administração de sais de potássio. Portanto, consoante tais trabalhos a hiperpotassiemia pode provocar distúrbios cardíovascularres, alguns comuns à insuficiência supra-renal. Entretanto tais pesquisas não foram confirmadas por outros autores.

São também particularmente interessantes as relações entre o potássio e o metabolismo dos glicídios. Assim, KYLIN e ENGEL (72) notaram hipoglicemia após a ingestão de potássio.

HORROP (73) observou, por outro lado, que a insulina provoca uma diminuição da potassemia, notando paralelamente aumento do potássio urinário. KERR (74) também verificou a diminuição do potássio no plasma após a aplicação de insulina. Segundo ATCHLEY (75) a insulina provoca a retenção de bases. Quando, porém, ocorre uma perda de glicogênio observa-se simultaneamente uma diminuição do fluido intra-celular que contém potássio.

A hipoglicemia, sinal encontrada na insuficiência supra-renal, apresentaria, deste modo, algumas relações com o metabolismo do potássio. A patogenese dos distúrbios do metabolismo dos glicídeos na insuficiência supra-renal será discutida com pormenores em capítulos especiais.

Entretanto, devemos assinalar que não há uniformidade de resultados em relação a êsse problema.

Assim, KEITH e BINGER (76) apesar de terem produzido o aumento do potássio plasmático em pessoas normais, não notaram o aparecimento dos sintomas e sinais descritos como consequentes à hiperpotassiemia. Êste problema foi revisto recentemente por SCHAMP (77), que injetando continuamente cloreto de potássio na veia de cães conseguiu provocar a hiperpotassiemia sem observar, entretanto, o aparecimento de anorexia, astenia, hemoconcentração, etc., sintomas e sinais descritos na intoxicação pelo potássio. Verificou apenas o aumento da excreção do sódio sem haver simultaneamente hiponatriemia.

Como vemos há ainda muitos pontos obscuros no metabolismo do potássio.

Aliás, talvez seja êsse um dos problemas que apresenta maior número de pontos controvertidos em potologia.

Oportunamente analisaremos as possíveis causas da complexidade que apresenta o estudo do metabolismo do potássio.

### RELAÇÕES ENTRE O SÓDIO E O POTÁSSIO

Como já assinalamos o sódio e o potássio são as duas bases fundamentais do grupo das bases totais, cuja constância nos fluidos

orgânicos, mostra a importância da invariabilidade da pressão osmótica desses fluidos.

A concentração osmótica total do plasma é cerca de 320 mos. M/1., a concentração das bases totais é igual a 155 meq./1. e a soma dos aníons corresponde a 150 meq./1. Segundo SHOHL (78), as variações extremas da concentração das bases totais observadas clinicamente são: 120-180 meq/1. O sódio constitui a base principal dos fluidos extra-celulares ao passo que o potássio é a base fundamental dos fluidos intra-celulares.

Desde BUNGE (79) é conhecido o antagonismo da variabilidade desses dois cationes. Assim, segundo esse pesquisador o excesso de sódio acarreta a excreção do potássio e vice-versa.

Segundo SHOHL (80) essas conclusões basearam-se, porém, em escassos estudos metabólicos. MacKAY e BULLER (81) mostraram que, em quantidade moderadas, o potássio pode ser ingerido sem efeito definido sobre a excreção do sódio e vice-versa, exceto, talvez no primeiro dia da experiência. Todavia, BLUM e colab. (82) notaram que após a administração de sais de potássio há hiperpotassiemia e hiponatriemia. Fenômeno inverso se observaria após a ingestão de sais de sódio. WHELAM (83) observou em cães que a injeção endovenosa de potássio determinava maior excreção do sódio. SCHAMP, (77) submetendo cães a injeções endovenosas de potássio verificou também o aumento da excreção do sódio na urina, estabelecendo-se deste modo um balanço negativo desse catione sem haver simultaneamente uma diminuição significativa do sódio no plasma (hiponatriemia) Sobre esse complexo problema das relações entre o sódio e o potássio são particularmente interessantes as pesquisas de WILEY, WILEY e WALLER (84) que não se limitaram ao simples estudo da concentração desses elementos no plasma, pois, como veremos, está sujeita a vários erros de interpretação, mas fizeram pesquisas metabólicas bem orientadas, estabelecendo o balanço desses elementos.

Segundo esses investigadores, a ingestão de cloreto de sódio determina um balanço negativo do potássio, havendo inicialmente uma retenção de cloro e sódio, em seguida, há também um aumento da excreção desses elementos na urina. Por outro lado, a ingestão de cloreto de potássio causa um aumento da excreção do sódio e resultando, deste modo, um balanço negativo desse elemento.

Portanto, numa fase inicial, a ingestão de um desses cationes determina uma maior eliminação do outro. Aliás, a ação do cloreto de sódio sobre a excreção do potássio foi também estudado por RICHARDS e colab. (85) que observaram um aumento do potássio urinário, ficando constante o potássio fecal. Em seguida, aumentava o potássio fecal caindo o urinário abaixo do normal. Num terceiro período de observação, o potássio urinário voltava a nível normal e o geral continuava acima do normal. No período de controle, observava-se uma retenção do potássio para compensar a perda desse elemento no período experimental.

Em conclusão, parece realmente existir um antagonismo de

variabilidade entre essas duas fases, de modo que, o aumento de um desses cationtes no organismo determina a eliminação do outro. Naturalmente, mesmo que haja um balanço negativo de um desses cationtes, nem sempre há simultaneamente uma variação apreciável da concentração plasmática, dependendo, sobretudo das alterações que se processam no volume da água extra-celular.

Na insuficiência supra-renal esse fenômeno costuma ser bem evidente, isto é, o aumento da ingestão do potássio determinando uma maior excreção do sódio. Por outro lado, o aumento de concentração do potássio no plasma se acompanha de redução da natriemia e, vice-versa, a medida que se eleva a natriemia nota-se uma diminuição da potassiemia, de modo que, esses elementos funcionam "em gangorra".

Seria interessante, nesses casos, estudar concomitantemente as variações da concentração das bases totais plasmáticas, o que pode ser feito com relativa facilidade, afim de se verificar se tais substituições de um desses cationtes por outro visam manter a pressão osmótica plasmática sem alterações significativas.

— x —

Como vimos, os resultados das pesquisas sobre o metabolismo do potássio, em condições fisiológicas ou patológicas, apresentam ainda numerosos pontos controvertidos.

Tais fatos traduzem não só a complexidade do problema em si como também a ausência de métodos de investigação seguros e práticos, aplicáveis a tais estudos. Grandes esperanças depositamos na aplicação dos elementos radioativos para o estudo desses problemas. Os processos atuais para a determinação do potássio são onerosos e complexos o que limita a sua aplicação em larga escala.

Por outro lado, a solidariedade funcional existente entre os vários agrupamentos iônicos e entre estes e o metabolismo hídrico, constituindo-se desta forma, um conjunto harmonioso, nem sempre foi considerada devidamente. Em virtude das limitações dos métodos de estudos, esses problemas foram analisados, quase sempre, parceladamente, procurando-se, depois, pela associação dos vários resultados, restabelecer as condições gerais da experimentação. Mas, as partes são inseparáveis fisiologicamente e rompendo-se o conjunto harmonioso, estabelece-se frequentemente uma síntese artificial, não equivalente, portanto, a verdade total.

Somente neste últimos anos é que os autores americanos iniciaram o estudo do metabolismo do potássio, não isoladamente, como vinha sendo feito, mas simultaneamente ao metabolismo dos outros iontes, e principalmente ao metabolismo hídrico, procurando, deste modo, estudar as intercorrelações entre esses elementos.

Nós veremos, por exemplo, como a quantidade total de um ionte pode sofrer variação sem que seja revelada pela sua concentração plasmática desde que haja simultaneamente uma alteração da água extra-celular.

Portanto, há ainda várias limitações inerentes ao próprio problema do metabolismo do potássio que estabelecem uma impenetra-

bilidade ao conhecimento e à compreensão mais íntima desse problema.

Por outro lado, devemos assinalar que nem todos os trabalhos relativos ao metabolismo do potássio foram conduzidos com o devido rigor científico. De sorte que, algumas contradições entre resultados são apenas aparentes, pois, não se pode comparar resultados obtidos em condições experimentais diferentes. Assim, por exemplo, não há uma equivalência de resultados obtidos em espécies diferentes, pois, não só há uma diversidade reacional dos diferentes animais em frente a uma única condição como também há variações na distribuição do potássio nos diferentes seres vivos. Portanto, o efeito de um dado fenômeno no metabolismo do potássio ou a ação desse catiônico no organismo, quando estudado em animais não são análogos àqueles estudados no homem.

Este é um princípio elementar de pesquisa científica, todavia, frequentemente muitos resultados obtidos apenas experimentalmente em animais são logo transportados para o homem, apesar do conhecimento da existência de condições análogas, o que constitui certamente uma impropriedade, que deve ser corrigida.

Mesmo entre animais da mesma espécie a variabilidade do meio interno pode ser de tal ordem que novas condições são estabelecidas com a repetição da experiência, fazendo-se mister repeti-las numerosas vezes para a observação mais fiel dos resultados, o que nem sempre foi feito.

Diante de tais dificuldades que estabelecem uma limitação à análise dos complexos fatores que regem a ação do potássio, seria necessário não aceitar os resultados de trabalhos em que não se acham relatadas as condições das experiências, isto é, o material e o método de estudo, pelo menos como conhecimentos determinantes de novas pesquisas ou como base de raciocínio, pois, caso contrário, isto é, a aceitação desses resultados, privados de análise crítica necessária em extensão e profundidade e da possibilidade de reprodução das mesmas experiências, somente virá complicar ainda mais a interpretação e o conhecimento desse problema.

Temos a convicção, que se criando novos métodos de investigação precisos e simples, que possibilitem o estudo de relação entre os vários fenômenos, fundamentado no método estatístico que permite afastar o fator individual, poder-se-á esclarecer as várias incógnitas que ainda se nos deparam na análise do metabolismo do potássio.

#### **CONCENTRAÇÃO IÔNICA NO PLASMA:**

Quanto à concentração dos eletrólitos no plasma, podemos ter resultados muito variáveis mesmo na vigência de idênticas condições patológicas.

Com efeito, a medida da ingestão e excreção de determinados elementos e o cálculo do balanceamento resultante, zero, positivo ou negativo, nos indicará se o organismo está em equilíbrio, armazenando ou perdendo esses elementos. Todavia, quando o organismo perde esses íons, por exemplo, sódio e cloro e simultaneamente perde também água, em proporções idênticas à do plasma não se

observam alterações da concentração desses eletrólitos no plasma, apesar-da existência de um balanço negativo.

Muitas vezes, o desperdício hídrico é mais acentuado do que a eliminação dos eletrólitos e, nessa eventualidade, apesar-do balanço negativo de água e dos eletrólitos, poder--se-á observar um aumento de concentração desses elementos no plasma, mesmo existindo um déficit quantitativo global. Logo, na síndrome de carência salina poder-se-á encontrar um aumento da concentração do sódio e cloro no plasma (hipernatremia e hipocloremia), o que vem complicar a interpretação do fenômeno e a sua diagnose.

Quando, porém, a eliminação dos eletrólitos predomina sobre a da água, verificar-se-á uma diminuição particularmente acentuada desses elementos no plasma.

Portanto, mesmo em face de um balanço negativo eletrolítico podemos obter resultados muito variáveis, quando nos limitamos a estudá-lo através, apenas, de sua concentração no plasma. Tais distúrbios iônicos plasmáticos podem mesmo passar despercebidos, através do estudo de sua concentração plasmática, quando há uma perda equivalente de água extra-celular.

Esses fatos nos vem demonstrar a complexidade desses estudos metabólicos e a necessidade de executá-los com o máximo rigor técnico, pois, as variações hídricas e a fixação dos íons na fase intersticial complicam sobremaneira a interpretação dos resultados.

O balanceamento iônico é mais rigoroso que a simples determinação da concentração plasmática, devendo-se, porém, ter o cuidado de dosar rigorosamente os elementos em estudo, nos alimentos a ser ingeridos, e, em seguida, dosá-los novamente em todos os excretos.

Assim, quando pretendemos estudar a interferência de algum fenômeno biológico sobre os íons plasmáticos, devemos estabelecer um período prévio de observação, em que o paciente permanece em condições rigorosamente padronizadas, até que o equilíbrio mineral fique estabelecido.

Em seguida, estudar-se-á a influência do fenômeno biológico no metabolismo mineral, tendo-se o cuidado de verificar simultaneamente, além do balanceamento mineral, a concentração iônica plasmática e as variações do volume sanguíneo. Finalmente o paciente deve novamente permanecer em observação durante vários dias (período post-experimental controlador).

As condições padronizadas — regime dietético constante, balanceamento mineral e hídrico, registro das condições mesológicas, etc., devem ser rigorosamente observadas.

As experiências devem ser repetidas várias vezes para se observar a eventual constância dos resultados. Quando o mesmo fenômeno é estudado em vários indivíduos, dever-se-é registrar as características individuais (estado de saúde, peso, cor, sexo, profissão, constituição, raça, passado mórbido etc.)

Como vemos o estudo dos distúrbios iônicos em patologia é deveras complexo e trabalhoso.

Pretendemos reiniciar os nossos trabalhos experimentais sobre

o interessante fenômeno da disionia palúdica — distúrbio eletrolítico caracterizado pelo aumento da calciemia e queda de natriemia que se costuma processar no paroxismo palúdico — seguindo tais diretrizes.

Para haver maior uniformidade na expressão da concentração dos elementos no plasma, atualmente, emprega-se uma unidade comum de medida que é o miliequivalente. Nos casos de íons simples obtém-se o equivalente dividindo o peso atômico do elemento pela sua valência. Quando se tratam de íons compostos obtém-se o equivalente pela soma do peso atômico dos elementos que o integram, dividida pela valência do íon. O miliequivalente (mEq.) corresponde a milésima parte do equivalente.

### CÁLCULO EM MILI-EQUIVALENTES

Para representar os cationios e os anionios em mili-equivalentes por litro, basta multiplicar os valores obtidos para cada um em mgr.% ou em volumes % pelos fatores abaixo:

Cationios	Cálculo
Na	mgr.% x 0,43
K	mgr.% x 0,25
Ca	mgr.% x 0,5
Mg	mgr.% x 0,83
	Resultados em mEq. litro
Anionios	
Cloro em NaCl	mgr.% x 0,17
CO <sub>2</sub> total (volumes%)	vol.% x 0,445
P inorgânico	mgr.% x 0,58
S inorgânico	mgr.% x 0,6
Proteínas	gr% x 2,4

(Quadro retirado do livro "Bioquímica do Sangue" — VILLELA, G. G. 195, 1941. Ed. Odeon).

(Continúa)