

Perturbações metabólicas na Amebíase Intestinal crônica (*)

(Oxalemia e Glicemia)

Dr. Nino Marsiaj

Docente livre de Clínica Médica.
Chefe de Clínica da 1.^a cadeira de
Cl. Médica.

Dr. Helmuth Weinmann

Docente livre de Histologia e
Embriologia Geral.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A amebíase está em plena ordem do dia. Não só entre nós, como julgam muitos, mas em todos os países do mundo o assunto é considerado dos mais palpitantes, dada a sua projeção nos domínios da patologia e da terapêutica. E' atestado eloquente em favor desta asserção o recente "Congresso da Amebíase", reunido em Marrocos em dezembro de 1936. Os inúmeros trabalhos apresentados, de proveniências as mais variadas, constituem, sem dúvida, benéfica advertência àqueles que ainda persistem em não se identificarem com a extensão do mal produzido pela entameba disenterica.

Seria por demais fastidioso e escaparia aos moldes do presente trabalho a apresentação da farta literatura especializada que procura alargar e aprofundar o verdadeiro conceito que merece a questão. Entretanto, é digna de menção a afirmativa de Izar: "che da tempo era noto, anche se dimenticato: che l'amebiasi é malattia diffusa comune a tutte le razze, a tutti i climi".

Estudos pessoais, cercados do possível rigorismo, nos colocam automaticamente ao lado daqueles que já se convenceram da extrema frequência do mal em nosso meio. Aproveitando este vasto campo de ação, voltámos nossa atenção para as alterações de ordem metabólica na amebíase intestinal crônica. Quer-nos parecer que todas as pesquisas, visando elucidações neste sentido, ofereçam uma conexão direta e prática com o percentual de curabilidade.

Na vasta literatura médica manuseada, inclusive o relatório de Castex apresentado ao V Congresso Argentino de Medicina e que traz uma das maiores listas bibliográficas até hoje anotadas, assim como os trabalhos do Congresso de Marrocos acima referido, nesta vasta literatura médica, como dizíamos, só deparámos com uma única dosagem do ácido oxálico nos amebianos, praticada por Loeper e Tonnet.

Já em trabalho anterior apresentámos uma série de observações sobre hiperoxalemia na amebíase intestinal crônica, dizendo, em nota à margem: "os dados que atualmente temos em mãos permitem-nos afirmar que a hiperglicemia em jejum é constante nos amebianos crônicos". — Arquivos Rio Grandenses de Medicina, n.º 3, Março de 1937.

Vidal de Oliveira, em trabalho lido na Sociedade de Medicina de Pôrto Alegre e intitulado "Estudo Crítico da Amebíase", confirma as nossas pesquisas com a seguinte afirmativa, ao referir-se aos amebianos crônicos: "o exa-

(*) Prêmio "José Mariano da Rocha" da Sociedade de Medicina de Santa Maria, Dezembro 1937.

me de sangue é interessante pela constância da hiperoxalemia e frequência da hiperglicemia, podendo esta última traduzir-se em glicosúrias leves e fugazes”.

Iniciamos, agora, o estudo paralelo da oxalemia e da glicemia em jejum dos nossos amebianos, convictos de que o estudo orientado neste sentido poderia contribuir para o esclarecimento patogênico da fenomenologia apresentada por estes doentes.

De fato, antes da amebiase ser encarada como doença de repercussão metabólica, sua sintomatologia era explicada pelos mais variados mecanismos e muitas de suas manifestações atribuídas a simples coincidências mórbidas.

Assim, os sintomas nervosos, com sua mais variada exteriorização, absolutamente constantes em todos os amebianos crônicos, eram atribuídos a *factores tóxicos* ou a *influências reflexas*. “Falou-se na possibilidade de toxinas difusas (Ravaut), numa simpatose (J. Carles), em amibemia (Petzetakis)” (citação de Vidal de Oliveira “Estudo crítico da amebiase”), sem que, entretanto, se procurasse determinar a razão íntima dos fatos. Dá-se o mesmo em relação à sintomatologia gastro-duodenal, aos sinais gerais, índices de uma profunda perturbação metabólica, como o emagrecimento progressivo, a palidez, a astenia, etc.

Ora, grande parte dêstes quadros clínicos podem ficar esclarecidos sob o ponto de vista patogênico si tomarmos em consideração apenas o que foi verificado, isto é, a existência constante e inegável de hiperoxalemia em todos os doentes.

Si uma sondagem profunda do metabolismo dos amebianos crônicos fôr feita sistematicamente, não só em relação aos hidratos de carbono, mas também em relação aos proteicos, tendo em vista que dois grandes tipos de colite existem, isto é, o tipo fermentativo, em que os carboidratos desempenham o principal papel e o tipo putrefativo, em que é sôbre os albuminoides que as reações químicas se processam, fácil é de ver quão larga é a senda que se abre para os futuros experimentadores. São hipóteses novas de trabalho que se oferecem e que não devem ser abandonadas, tomando, principalmente, em conta os incalculáveis benefícios de ordem terapêutica que daí podem resultar.

Vejamos, agora, os resultados obtidos pelas dosagens simultâneas da oxalemia e glicemia em jejum de 26 amebianos crônicos por nós examinados. O exame de fezes foi positivo em todos e as dosagens praticadas antes de iniciando qualquer tratamento específico.

Obs.	Registro	Nome	Idade	Oxalemia %	Glicemia %
1	17.529	A. C.	35	6mgrs.76	133mgrs.33
2	17.620	A. G.	30	4mgrs.72	153mgrs.84
3	17.530	J. B. S.	36	11mgrs.78	117mgrs.64
4	17.760	A. C.	29	10mgrs.33	142mgrs.85
5	17.736	M. R.	26	18mgrs.58	128mgrs.20
6	17.769	G. V. S.	27	6mgrs.89	142mgrs.85
7	18.293	H. F.	25	10mgrs.34	151mgrs.51
8	18.353	A. C.	36	6mgrs.89	142mgrs.85
9	22.515	A. M. C.	39	6mgrs.75	125mgrs.00
10	22.517	W. C.	29	5mgrs.37	120mgrs.48
11	22.579	M. N.	21	9mgrs.37	108mgrs.69
12	22.581	W. W.	23	4mgrs.55	100mgrs.00

<i>Obs.</i>	<i>Registro</i>	<i>Nome</i>	<i>Idade</i>	<i>Oxalemia %</i>	<i>Glicemia %</i>
13	22.623	C. C.	21	4mgrs.96	140mgrs.84
14	22.997	O. K.	28	6mgrs.89	126mgrs.58
15	22.999	J. P.	38	11mgrs.03	131mgrs.57
16	23.001	C. C.	20	9mgrs.65	117mgrs.64
17	23.004	A. C.	30	9mgrs.95	117mgrs.06
18	23.006	A. P.	28	5mgrs.37	108mgrs.06
19	23.037	N. S.	21	8mgrs.27	123mgrs.40
20	23.338	H. G.	33	10mgrs.34	114mgrs.90
21	23.340	A. L.	25	9mgrs.65	112mgrs.30
22	23.450	M. V.	29	9mgrs.19	123mgrs.40
23	23.592	J. C.	36	5mgrs.04	101mgrs.00
24	23.680	A. B.	33	6mgrs.23	129mgrs.80
25	23.698	M. J. S.	34	8mgrs.63	128mgrs.20
26	24.223	M. G.	47	6mgrs.61	121mgrs.95

As dosagens da glicose foram feitas pelo método colorimétrico de Benedikt e as do ácido oxálico pela técnica de Loeper e Tonnet modificada por um de nós (Weinmann — Amebíase intestinale chronique e oxalémie — Archives des maladies de l'appareil digestif — n.º 7 — Juillet — 1937). Acrescenta-se que, para maior rigor da técnica, na titulação do ácido oxálico pela solução de permanganato de potássio, usámos uma pipeta especial ao milésimo de cc. Nestas dosagens prestou valioso auxílio nosso assistente de laboratório, dr. Walter Hildebrand.

ENSAIO PATOGENICO DA HIPEROXALEMIA

A recente inclusão da hiperoxalemia dos portadores de amebíase intestinal crônica entre os fatos de observação constante, faceta interessante do mal, abre um vasto capítulo na terapêutica da afecção produzida pela entameba disenterica. Esta alteração metabólica prende-se particularmente à repercussão de uma fenomenologia alarmante. Sobresai desde logo seu valor, se tomarmos em conta uma série de sintomas, no terreno do sistema nervoso, sintomas estes que muitas vezes resistem aos métodos habituais de cura. Admitida a hiperoxalemia, é natural que a conduta terapêutica deva ser orientada no sentido de minorar ou mesmo suprimir determinadas manifestações, por vezes mais incômodas que a própria entidade mórbida.

A aceitação integral duma prova exige sempre novos e mais minuciosos conhecimentos, amparados em indispensável senso crítico. Fica, pois, justificada a trilha que seguimos, procurando contribuir para melhor elucidação de um fenômeno por nós já entrevisto.

Assim, as nossas observações atuais, acrescidas das outras já publicadas, são de molde a firmar conceito sobre a hiperoxalemia na amebíase intestinal crônica.

E' verdade que as taxas agora encontradas, embora superiores às normais, são inferiores, de um modo geral, àquelas que registrámos em nosso primeiro trabalho. Mais adiante opinaremos sobre os fatores eventuais que para tal possam ter contribuído.

Por um confronto entre o atual trabalho e o anterior, é fácil avaliar estas diferenças:

	<i>Atual</i>	<i>Anterior</i>
Abaixo de 10 mgrs.	76,93 %	15 %
Entre 10 e 15 mgrs.	19,23 %	30 %
Acima de 15 mgrs.	3,84 %	30 %
Entre 20 e 30 mgrs.	0	20 %
Acima de 30 mgrs.	0	5 %

Fica, assim, fóra de dúvida que os portadores de um processo amebico, com localização intestinal, apresentam sempre um teor de ácido oxálico sanguíneo superior ao encontrado em indivíduos normais.

Se a evidenciação dosimétrica fala na eloquência das cifras não é menos verdadeiro que a origem do aumento do ácido oxálico, nestas condições, ainda oferece um grande campo de aprendizagem.

Aqui duas hipóteses se nos afiguram capazes de orientar a elucidação do problema, aliás, já aventadas por nós anteriormente.

Queremo-nos referir ao ácido oxálico formado à custa do próprio protozoário, quer sob a forma vegetativa, quer quística, no trajeto intestinal, pela desintegração fermentativa particularmente dos hidratos de carbono.

Num aspeto bastante amplo, coaduna com esta afirmativa a exagerada fermentação intestinal que integra o quadro clínico da amebíase intestinal crônica, sob o manto de quasi absolutismo.

De outro lado é de admitir-se que o fígado, desviado de sua função, possa alterar quantitativamente o ácido oxálico sanguíneo dos amebianos, conhecido como é o papel desta glândula no metabolismo dos hidratos de carbono.

Vejamos o raciocínio por nós desenvolvido em trabalho anterior: “E’ por demais sabido que a célula hepática é o cenário duma dupla fenomenologia: de um lado o acúmulo de glicogênio e de outro sua desintegração por autólise. Foram experiências de Lesser, minuciosas e repletas de paciência, que o levaram à demonstração desta dupla função.

Por outro lado, podemos admitir que as toxinas produzidas por formas, quer vegetativas, quer quísticas, da ameba disenterica, se disseminem pelos diferentes órgãos e tecidos da economia, produzindo um maior ou menor distúrbio funcional dos mesmos.

Nestas condições, conhecida a verdadeira eletividade do protozoário para o fígado, sendo esta, em ordem de frequência, a víscera mais facilmente sujeita a complicações, é perfeitamente razoável admitir que as referidas toxinas alterem o funcionamento íntimo da célula hepática, por lesões ou por simples impregnação tóxica. A amebíase poderia ser comparada, sob este ponto de vista, à difteria ou ao tétano. A-pesar-de quasi sempre localizada, ela agiria, também, à distancia, por intermédio de toxinas.

Além desta, ainda de outra forma o fígado poderia ser alterado funcionalmente na amebíase intestinal crônica: pelas modificações de ordem química determinadas pelo parasito no intestino grosso. Entre estas estão, principalmente, as putrefações, com formação exagerada de corpos fenólicos altamente tóxicos. Não seria demais lembrar, neste sentido, que, para Salkowski, os fenois originados no intestino poderiam transformar-se em ácido oxálico.

Esta repercussão hepática da toxemia amebiana ou da própria amibemia exteriorizar-se-ia pela hiperoxalemia, consequência não só da perversão do me-

tabolismo dos hidratos de carbono, como também da incapacidade funcional em que está o fígado para destruir o ácido oxálico formado em excesso pelo exagero das fermentações intestinais.

Em apóio desta última hipótese estão as experiências de Lesser, que demonstrou a diminuição do papel oxalodestruidor da célula hepática lesada.

Quanto à formação local de ácido oxálico no fígado, devemos citar as experiências de Loeper, o qual, trabalhou com um fígado que apresentava, antes de ser levado à estufa, 1 gr,28 de glicose e 0gr,008 de ácido oxálico por cento de tecido fresco, e apresentou, depois de ser levado à estufa, 2gr,21 de glicose e 13 miligramas de ácido oxálico, ou seja um aumento de quarenta por cento.

Com o mesmo resultado fez experiências com o coração de vitela.

Ficou assim evidenciado que o ácido oxálico existe no fígado do coelho, pois foi êste o animal usado por Loeper, e no coração de vitela e aumentou com fenômenos de autólise produzidos pela permanência do órgão na estufa e diretamente relacionados com a desintegração do glicogênio.

Uma analogia entre estas experiências e a alteração hepática que se pode supôr existir nos nossos doentes, impõe-se. A hipótese da alteração do metabolismo dos hidratos de carbono por disfunção hepática, determinada por toxinas amebianas ou não, no curso da amebíase intestinal crônica, trazendo o aumento do ácido oxálico sanguíneo, nos parece, pois, digna de consideração".

Entretanto, baseados em novas observações, temos para nós que a glândula jecoral acidentalmente inibida de sua função, não poderá por si só explicar a hiperoxalemia.

E' necessário convir que, no vasto cenário da patologia hepática, nem sempre os recursos laboratoriais nos fornecem dados insuscetíveis de crítica. Inúmeras foram as provas ideadas e não menor é o número de resultados falhos atingidos.

Em nossas investigações lançamos mão de dois processos semiológicos que nos parecem, na atualidade, fornecer resultados bastante promissores. Trata-se das provas de Kugelmann e da santonina.

Prova de Kugelmann — Encontra seu fundamento na mobilização do glicogênio hepático pela adrenalina. São concludentes as experiências de Blum, Ellinger e Seeling, comprovando esta afirmativa. Com efeito, cães, quando submetidos a longo jejum, apresentam o fígado atrofiado, muitas vezes reduzido a menos da metade do seu volume. Como consequência, dá-se uma diminuição considerável do glicogênio da célula hepática e, no caso, a glicemia atinge cifras muito inferiores às observadas normalmente.

A referência dêste fato por parte de Blum é por demais significativa e cresce no conceito dogmático, sabendo-se da não intervenção do glicogênio muscular na referida prova.

Igualmente a experimentação demonstrou que a extirpação do fígado nenhuma ação exerce sobre a glicemia, após injeção de adrenalina, já não acontecendo o mesmo quando da presença de mínimas quantidades de glicogênio hepático.

A prova de Kugelmann mereceria sua adoção no uso corrente e seria, talvez, das mais aconselháveis, se não fôra a relutância, algumas vezes observada por parte dos doentes, que se opõem às repetidas extrações de sangue requeridas pela prova completa.

A estas aparentes dificuldades contrapõem-se, largamente, os resultados satisfatórios, orientando o diagnóstico na grande maioria dos casos.

Para obtenção de nossas curvas instituímos as seguintes normas:

1 — Determinação da glicemia em jejum.

2 — Determinação da glicemia de 30 em 30 minutos de modo que a última extração corresponda ao tempo decorrido precisamente de 2 horas e 30 minutos após injeção subcutânea de 1 cc. de solução de adrenalina a 1/1000.

3 — Como anticoagulante usamos o fluoreto de cálcio. Preferimos êste sal por possuir ainda poder antisséptico em alto grau, evitando, assim, os fenômenos fermentativos do açúcar. É interessante referir que, com outras substâncias empregadas, passadas apenas algumas horas, já as leituras mostravam uma acentuada diferença para menos.

4 — O método de dosagem empregado foi o colorimétrico.

5 — Para obtenção do índice preconizado por Kugelman dividimos a taxa glicêmica maior pela verificada em jejum.

Passemos, agora, em revista os resultados obtidos em nossos doentes.

<i>Observação</i>	<i>Doente</i>	<i>Índice</i>
1	A. C.	1,97
2	A. G.	1,76
3	J. B. S.	1,81
4	A. C.	1,56
5	M. R.	1,20
6	G. V. S.	paradoxal
7	H. F.	1,57
8	A. C.	1,92
9	A. M. C.	2,05
10	W. C.	1,81
11	M. N.	1,88
12	W. W.	1,95
13	C. C.	1,29
14	O. K.	1,34
15	J. P.	1,18
16	C. C.	1,19
17	A. C.	1,47
18	A. P.	1,46
19	N. S.	1,37
20	H. G.	1,43
21	A. L.	2,47
22	N. V.	1,42
23	J. C.	2,05
24	A. B.	2,09
25	M. J. S.	1,86
26	M. G.	1,78

A análise é fácil e resume-se em poucas palavras: de 26 casos, 15 forneceram um índice superior a 1,50; em 10 o referido índice foi inferior e um doente apresentou um resultado paradoxal. Aproximam-se êstes resultados, pois, de um equilíbrio entre a função glicogênica normal e alterada na amebíase intestinal crônica.

Prova da santonina — Visa a finalidade especial de explorar a função antitóxica do fígado. Moukhtar e Kjévat enriqueceram a semiologia hepática com uma prova cujas primeiras observações publicaram em 1933 (*Presse Médicale* n.º 78).

Este método teve sua origem numa série de interessantes experiências, baseadas nos fenômenos de eliminação ou transformação de determinada quantidade de santonina ingerida. Confessam os autores ainda não possuírem os argumentos necessários para explicar a maneira como esta substância se porta na intimidade dos tecidos e não poderem excluir a interferência renal. No intuito de esclarecer o assunto, praticámos algumas investigações. Oportunamente, estes ensaios virão à luz em seus detalhes.

A um tubo de ensaio, contendo 3 cc. de álcool (dissolvente da santonina) e 0gr,02 dêste anidrido, juntamos 2 cc. de lixívia de soda diluída em partes iguais com água. Como se vê, procuramos guardar as respectivas proporções dos elementos integrantes da prova. Verificamos que a coloração tomada pelo todo atingia no máximo a do tubo III da série de estalões. Uma conclusão impõe-se: as diferentes tonalidades, desde o róseo pálido até o vermelho, não podem correr exclusivamente por conta da santonina eliminada pela urina. Um mecanismo mais complexo deverá reger as reações bioquímicas. Moukhtar e Kjévat lembraram a possibilidade da santonina transformar-se em oxisantonina. Na nossa experiência, pelo acréscimo de oxidantes energéticos, igualmente não conseguimos mudança de coloração. Quer-nos parecer que seria mais aceitável a idéia de que a santonina, combinando-se com uma molécula de água, transformar-se-ia em ácido santônico eliminado pela urina e que, posteriormente, "in vitro", combinar-se-ia ao elemento sódio da lixívia, formando santonato de sódio. Ao contrário da santonina, este sal é solúvel na água, caracterizando-se a reação química citada precisamente pela coloração vermelha intensa.

Pelo estudo das curvas apresentadas em suas observações, os autores da prova concluíram pela nítida diferença existente entre indivíduos normais e hepáticos.

Em nossas observações, a eliminação, de um modo geral, foi retardada.

Eis a técnica que seguimos:

Pela manhã, em jejum, o paciente ingere 2 cgrs. de santonina. As amstras de urina passam a ser colhidas de hora em hora por espaço de 9 horas. No caso de micções pouco abundantes, faz-se o doente tomar uma certa quantidade de água (meio copo aproximadamente), o que, aliás, não vem alterar os resultados finais, conforme demonstrou Hélio Fraga.

No que se refere à alimentação, nenhuma alteração é recomendada fóra da habitual.

O exame da urina deve ser feito no mesmo dia em que foi emitida, afim de evitar fermentações.

Para o preparo da escala colorimétrica procede-se da seguinte maneira: Faz-se uma solução alcoólica de eosina a 1%. Tomam-se 5 cc. e juntam-se outros tantos de água destilada. Fica, assim, constituída a solução-mãe.

Toma-se uma série de 6 tubos neutros, de igual calibre e contendo cada um 5 cc. de água destilada. Ao primeiro acrescentam-se XXV gotas de solução mãe de eosina, XV e V gotas, respectivamente ao segundo e terceiro tubos.

À parte faz-se nova diluição na proporção de 5 cc. de água destilada e V gotas da solução-mãe. Desta nova solução, L gotas no quarto tubo, X no quin-

to e III no sexto completarão a série. Esta última diluição vai constituir o primeiro tubo da escala colorimétrica e as outras respetivamente os 2.^o, 3.^o, 4.^o, 5.^o, e 6.^o Teremos, assim, estabelecidas as diferentes tonalidades que variarão desde o róseo-pálido até o vermelho característico da eosina.

Para a conservação destes estalões, cobrimos a camada líquida de cada tubo com outra de óleo de vaselina. Dêste modo evitamos a renovação aconselhada, de 3 em 3 dias, pois a conservação é perfeita por meses a fio.

Procede-se à leitura dos resultados após adicionar a 3 cc. de cada amostra de urina, 2 cc. de lixívia de soda diluída em partes iguais em água destilada.

Compara-se a coloração apresentada pelos tubos contendo urina e lixívia com os estalões. Pode acontecer o fato de não haver coincidência exata das côres. Tomam-se, no caso, em relação à intensidade de coloração, pontos intermediários da escala. A reunião destes diferentes pontos vai constituir a curva do gráfico.

Urinas muito turvas devem ser previamente filtradas.

Diante do exposto, vejamos a que nos induz o raciocínio.

Era nosso intento orientar as investigações que nos propomos seguir, em outros sentidos, isto é, visando a finalidade de explorar a função hepática na amebíase intestinal crônica. E, assim, por um conjunto de provas biológicas, ficariamos estribados para talvez emitir conclusões definitivas.

Fatores alheios à nossa vontade não permitiram proceder dêste modo.

Um estudo sistematizado desta monta esbarra com mil dificuldades. Entre elas surge logo a recusa por parte dos doentes, no nosso caso todos de clínica particular, de submeterem-se a mais de uma prova. Se um dos métodos empregados oferece relativa facilidade no tocante à obtenção do material, já o outro requer maiores cuidados.

Ressaltados os característicos de cada uma destas duas provas, depreende-se facilmente o seu valor. Demais, em nossas mãos, em outros estados mórbidos, tivemos ensejo de nos convencer que delas devemos e podemos auferir resultados que realmente condizem com a discussão do diagnóstico diferencial.

Assim, fica justificada a preferência que lhe tributamos.

E' hoje noção rudimentar a coexistência de fenômenos nervosos a completarem a complexa sintomatologia dos distúrbios do aparelho digestivo.

A amebíase intestinal crônica não escapa a esta regra. Em nossos doentes estes sintomas atingem um percentual quase dominante. Sobre êste ponto, já anteriormente havíamos insistido. Com nossos trabalhos, ficou bem estabelecido que doentes desta natureza encontram na hiperoxalemia o principal fator patogênico de tais distúrbios. E' desnecessário repisar o assunto, já por nós plenamente evidenciado.

Se é verdade que a hiperoxalemia existe, não é menos verdade que o processo originário do fenômeno ainda espera por uma elucidação mais ampla.

Como dizíamos em nosso trabalho anterior, deve ser tomada em consideração a hipótese da disfunção hepática, tendo por causa determinante as toxinas amebicas e por consequência o aumento do ácido oxálico sanguíneo.

E' precisamente sob êste ponto de vista que orientamos novamente nossas pesquisas. Voltámos nossa atenção no sentido de indagar da existência ou não da insuficiência hepática e condicionar a êste distúrbio o aparecimento da hiperoxalemia. Êste programa de estudo, embora executado parcialmente, trouxe, de um modo geral, resultados satisfatórios.

Retornando aos resultados pessoais obtidos pela prova de Kugelman, encontramos índices anormais em proporção quase igual à de índices beirando a normalidade.

Com a prova da santonina, na grande maioria, os resultados se nos apresentam com as chamadas curvas de pouca eliminação. Estes falam, pois, em favor de um distúrbio da função antitóxica do fígado. Aqui não seria superfluo lembrar a afirmativa dos autores que imaginaram a prova: uma eliminação muito fraca ou muito abundante não se encontra nos casos normais.

Em face destes dados é forçoso concluir que nem sempre a função hepática dos amebianos crônicos sofreu a repercussão dos protozoários que fizeram "habitat" no grosso intestino.

A nossa afirmativa, em trabalho anterior, de que, "esta repercussão hepática da toxemia amebiana, exteriorizando-se pela hiperoxalemia, consequência não só da perversão do metabolismo dos hidratos de carbono, como também da incapacidade funcional em que está o fígado para destruir o ácido oxálico formado em excesso pelo exagero das fermentações intestinais..." deve, segundo nossas novas pesquisas, sofrer certas restrições.

E' nestas últimas, isto é, nas fermentações intestinais que, em particular, nos parece residir um horizonte mais claro e elucidativo. Num primeiro plano ressaltam, nesta mesma ordem de considerações, fatores climáticos que talvez justifiquem o fato de termos encontrado agora taxas acentuadamente mais baixas que as anteriores. Fazemos esta referência por terem sido nossas atuais observações obtidas na estação invernos, período este em que os fenômenos fermentativos intestinais, como se sabe, ficam sobremodo reduzidos.

Savignac, Sarles e Fossey em seu livro "Les Colites et leurs troubles nerveux" dizem textualmente: "Para nós, na patogenia da angústia e da emotividade, uma parte muito importante provém dos acidentes ditos de colites e mais precisamente de colite de fermentação ou melhor ainda, e para precisar bem nosso pensamento, das colites com aumento da taxa dos ácidos orgânicos".

Estes autores, com suas 265 observações bem documentadas, levantaram a ponta do véu. Silenciam, porém, por completo quanto à especificação de qual dos ácidos era o determinante da sintomatologia nervosa. Ora, nossos estudos mostraram a importância do ácido oxálico. Este, portanto, deverá entrar no rôl dos ácidos orgânicos com taxas aumentadas a que se referem os autores franceses.

Tudo isto parece-nos de uma eloquência capaz de convencer.

À guiza de conclusão, diríamos que cada caso em particular apresenta seu quadro mórbido especial, no tocante à amebiase intestinal crônica, e a patogenia da hiperoxalemia será moldada dentro dos conceitos da fermentação intestinal, não lhe sendo extranho, entretanto, um desvio da função hepática. E, como remate, acrescentaríamos: ainda é obra difícil esquematizar o estudo da patogenia da hiperoxalemia.

ENSAIO PATOGÊNICO DA HIPERGLICEMIA

Si revisarmos os resultados obtidos pela dosagem da glicemia dos 26 amebianos crônicos por nós estudados, observaremos que, num caso, a taxa glicêmica foi de 1gr.00 por mil (3,84% dos casos); em 3 variou entre 1gr.00 e 1gr.10 (11,6% e 1gr.20 (14,2%); em 9 entre 1gr.20 e 1gr.30 (34,6%); em

2 entre 1gr.30 e 1gr.40 (7,69%); em 4 entre 1gr.40 e 1gr.50 (15,3%); em 2 entre 1gr.50 e 1gr.60 (7,69%).

Apenas uma das taxas acima está dentro dos limites normais (1gr.00), pois, de acôrdo com observações pessoais, a glicemia normal entre nós oscila entre 0gr.80 e 1gr.00 por litro de sangue.

E' da mesma opinião Luis Capriglione, do Rio de Janeiro — citado por Boccanera Neto — que dá como taxa mínima 0gr.70 por mil e máxima 1gr.00, dizendo "... nós, aquí, não podemos julgar em relação às tabelas estrangeiras". Lembra, ainda, que "a reserva alcalina é diferente no nosso meio, como bem acentuaram Berardinelli e Périssé, e que o metabolismo basal também o é". E conclue: "Ora, se assim é, toda a fórmula bioquímica do indivíduo deverá ser diferente".

As taxas glicêmicas encontradas pelos diversos autores variam com cada um deles: 0gr.07 a 0gr.11% (Tannhauser), 0gr.08 a 0gr.13% (Brugsch), 0gr.04 a 0gr.16% (Gray), 0gr.10 a 0gr.15% (M. Labbé), etc. Estas diferenças podem ser facilmente estudadas si tomarmos em consideração a diversidade dos climas, das raças, dos métodos dosimétricos empregados etc.

Os trabalhos de Berardinelli e Perissé e de Capriglione, entre muitos outros, valem por uma advertência para aqueles que se despreocupam do estudo do "nosso" doente ou mesmo do "nosso" tipo normal, para se limitarem a aplicar na clínica ensinamentos auridos exclusivamente na literatura estrangeira.

Isto posto, vejamos como se pode explicar a hiperglicemia observada na quase totalidade dos nossos doentes.

Ora, para bem compreender o mecanismo de uma hiperglicemia, é preciso relembrar em poucas palavras o metabolismo intermediário dos hidratos de carbono.

"On sait depuis Claude Bernard que le foie est l'organe principal de la glycogénèse. Il fabrique du glycogène aus dépens des sucres qui lui sont apportés par la veine porte; mais il est capable aussi d'en fabriquer aus dépens des albuminoides et peut-être aux dépens des graisses. Dans le foie, le glycogène se retransforme em glycose qui passe dans les veines sus-hépatiques et se répand dans la circulation sanguine. Ce glycose subit une double évolution: 1) une partie est brûlée au contact des tissus en dégageant de l'énergie et en donnant de l'eau et de l'acide carbonique; 2) une partie s'accumule dans les muscles à l'état de glycogène pour y subir la combustion, source de l'énergie musculaire." (M. Labbé, H. Labbé e F. Nepveux).

Se lembrarmos ainda que a glicogênese é controlada por um aparelho regulador complexo, regido por centros nervosos atualmente mais ou menos bem estabelecidos, composto de uma série de glândulas endócrinas, tais como a tireóide, a hipófise, as suprarrenais e à testa das quais se acha, pela sua importância, o pâncreas, é fácil de vêr que a lesão orgânica ou a perturbação funcional de um qualquer dos componentes dêste vasto sistema é capaz de trazer um distúrbio da glicogênese e com êle a variação da glicemia.

Hiper ou hipoglicemias de causas as mais diversas podem, pois, existir.

Para melhor discussão patogênica, adotaremos a divisão das hiperglicemias em insulares e extrainsulares, conforme sua origem dependa de perturbações do funcionamento das ilhotas de Langerhans ou não. E note-se que a hiperglicemia dos nossos amebianos é uma hiperglicemia sem glicosúria permanente.

Hiperglicemia insular — Não entraremos na discussão patogênica do dia-

bete verdadeiro, legítimo representante dêste tipo de hiperglicemias, e sim, faremos considerações que nos tornem possível a apreciação e interpretação dos fatos observados.

Não devemos esquecer que, em sua fase inicial, o diabete sacarino pôde ser aglicosúrico e que suas taxas glicêmicas podem ser muito pouco elevadas. Nestas condições, não podemos excluir *a priori* o diagnóstico de hiperglicemia insular nos nossos doentes pelo simples fato de não apresentarem glicosúria permanente e de não estarem em alguns as taxas glicêmicas muito elevadas.

Entretanto, a prova da hiperglicemia provocada pela ingestão de glicose, pedra de toque do diagnóstico do diabete sacarino, foi praticada em muitos deles, fornecendo sempre resultados de molde a afastar completamente a hipótese da participação insular na gênese da hiperglicemia apresentada.

Se tomarmos em conta, além disso, que, como diz Escudero: "...raramente o início do diabete é insidioso. Geralmente ele se acompanha de poliúria e polidipsia e mais raramente de polifagia" e que "desde as primeiras semanas êle comporta glicosúria", é fácil concluirmos, aliados aos dados fornecidos pela prova da hiperglicemia provocada por ingestão de glicose, que os nossos amebianos crônicos não são diabéticos no período inicial, isto é, portadores duma hiperglicemia insular.

Todos êstes doentes vêm sendo observados há meses sem nunca apresentarem aumento progressivo da glicose sanguínea nem tão pouco qualquer sintoma clínico do diabete, a não ser glicosúrias mínimas e fugazes.

Os mesmos argumentos nos fazem afastar, com maior razão, a hipótese de se tratar de casos de "diabete suspendu", forma clínica descrita por Escudero em 1930 e caracterizada clinicamente pela existência das "complicações" próprias do diabete, como furunculose, antrazes, gangrenas, etc. e sob o ponto de vista sanguíneo por uma normoglicemia ou glicemia pouco aumentada sem glicosúria, mas com provas de hiperglicemia provocada pela ingestão de glicose francamente positivas.

Hiperglicemias extrainsulares — Além dos distúrbios funcionais das ilhotas de Langerhans, muitas outras causas são capazes de determinar hiperglicemia.

"O fator idade por si só não justifica a hiperglicemia" (Boccanera Neto). E, mesmo que justificasse, êle não interviria nos nossos doentes, todos moços abaixo de 40 anos, salvo um com 47.

Os nossos amebianos eram todos examinados após prolongado repouso. Neles, portanto, se pôde afastar a hiperglicemia do trabalho de Grafe. Nenhum deles é hipertenso, nem havia ingerido ou inalado substância química capaz de determinar a hiperglicemia. Da mesma forma, uma série de outros fatores determinantes de hiperglicemia, como asfixia, sangrias, etc. podem ser afastadas nos nossos doentes, por absurdos como fator patogênico.

Retomemos, pois, o grande aparelho glicorregulador e voltemos os olhos para as outras glândulas de secreção interna e para o sistema nervoso.

Tireóide — Logo que se iniciou o emprego da opoterapia tireoidéa verificou-se que seu uso prolongado determinava hiperglicemia com glicosúria.

Da mesma maneira Thannhauser, Falta e muitos outros autores observaram taxas glicêmicas elevadas em doentes portadores de mal de Basedow.

Pondo de lado as várias teorias lançadas com o fim de explicar o fato, não podemos, entretanto, deixar de chamar a atenção para uma, que reúne as maiores simpatias dos pesquisadores na época atual, e adotada por Thannhau-

ser: a do aumento do tono simpático, “porque êste estado hipertônico, por intervenção das suprarrenais, conduz à libertação da adrenalina ou age então diretamente sobre as células hepáticas”.

Em nossos doentes encontramos sempre hiperglicemia sem glicosúria permanente e, em nenhum deles, sinais clínicos que permitam supor um estado de hipertireoidismo. Entretanto, a Vidal de Oliveira não passou despercebido o fato de ter observado em dois casos de amebíase um metabolismo básico elevado.

Seja como fôr, não nos parece que se possa atribuir ao hipertireoidismo a hiperglicemia que se observa na quasi totalidade dos amebianos crônicos.

Hipófise — O fato de se terem observado casos de afecções hipofisárias como, por exemplo, a acromegalia, acompanhados de hiperglicemia com glicosúria, fez com que se procurasse estabelecer uma relação de causa e efeito entre ambas.

Entre as várias hipóteses explicativas desta associação, indiscutivelmente a mais aceita é a adotada por Thannhauser, que diz: “é mais verosímil que a hiperglicemia e glicosúria, simultâneas com muitos padecimentos hipofisários, obedecem às relações da hipófise com os centros vegetativos da região subtalâmica, do que a um fenômeno de correlação endócrina”.

Por descabida, afastamos a hipótese da origem hipofisária da hiperglicemia dos nossos amebianos, pois, a mesma não só não vem acompanhada de glicosúria permanente, como também não encontramos sinal clínico algum de comprometimento orgânico ou funcional da pituitária.

Sistema nervoso. Suprarrenais. Fígado — O ponto de partida dos conhecimentos referentes à influência do sistema nervoso sobre o metabolismo dos hidratos de carbono foi a chamada “picada diabética” feita por Claude Bernard, em 1855. Êste fisiologista conseguiu nos mamíferos hiperglicemias com glicosúrias, durante um ou dois dias, pela picada do “calamus scriptorius”, no assoalho do 4.^o ventrículo. Hiperglicemia e glicosúria deixam de sobrevir nos animais em que as reservas de glicogênio do fígado estejam diminuídas por um regime carenciado em hidratos de carbono. Seu mecanismo de ação é, pois, provocar a descarga do glicogênio hepático.

A excitação propaga-se pelas vias nervosas que abandonam a medula cervical na altura da 7.^a raiz cervical anterior para ingressarem na cadeia simpática pelo gânglio cervical inferior (Cl. Bernard, Eckard e Pflügger).

Mais tarde, em 1901, F. Blum descobriu que os extratos da medula suprarrenal também produzem glicosúria.

A “picada diabética” de Cl. Bernard, dando, unicamente, resultado quando íntegra a via nervosa acima aludida, o simpático, esplâncnico e as cápsulas suprarrenais, julgou-se que era por meio destas que a referida picada fazia sentir sua ação. Várias experiências provaram a inexistência dêste conceito, como, por exemplo, o aparecimento de glicosúria com extirpação prévia das suprarrenais. “Por conseguinte, é perfeitamente possível que o fígado receba duas classes de estímulos: uns diretos e outros indiretos, através do simpático e das suprarrenais.” (Thannhauser).

Em 1912, Aschner produziu glicosúria pela “picada hipotalâmica”. Camous e Roussy descreveram no tuber um centro glicorregulador. Lange e Levi observaram que, pela “picada diabética” de Cl. Bernard, se produzia uma degeneração retrógrada das células situadas centripetamente em torno do terceiro ventrículo (núcleo periventricular).

Da mesma maneira, alterações dos núcleos paraventriculares e do tuber foram verificadas por vários autores (Lhermitte e Roeder-Leschke) em casos de diabete, etc.

“De todo o acervo de fatos clínicos e experimentais se pôde concluir que os centros glicorreguladores agem direta e indiretamente sobre o fígado, o pâncreas e as suprarrenais” (Annes Dias).

Além dos centros mais altamente situados, outros há que intervêm na glicorregulação. São os bulbares, os centros simpáticos da medula, o gânglio cervical inferior, que inerva a tireóide e a hipófise, o gânglio celiaco, que inerva o pâncreas, as suprarrenais, o fígado, etc. No entanto, não só as alterações nervosas centrais são capazes de determinar hiperglicemias. Sabemos por experiências notáveis, entre as quais convém destacar as de Mac Lod, que a excitação do esplâncnico determina elevação da taxa glicêmica, desde que estejam íntegros o plexo hepático e as suprarrenais. Si aquele fôr seccionado, não haverá hiperglicemia, verificando-se o mesmo si forem extirpadas as suprarrenais.

Vê-se, pelo exposto, que existe uma hiperglicemia neurógena e que esta pôde sobrevir, quer por excitação dos centros, quer por excitação do simpático periférico. E, mais ainda, que as suprarrenais e o plexo hepático são elos indispensáveis da cadeia patogênica explicativa destas alterações glicêmicas. Se a estes dados acrescentarmos que “Thiroloux e Pflügger admitem uma modalidade patológica interessante de caráter nervoso: lesões duodenais poderiam, por ação reflexa sobre o fígado e pela irritação constante do plexo solar, determinar uma hiperglicemia permanente, eventualidade principalmente observada em casos de periduodenite, onde a irritação nervosa é mais marcada” (Annes Dias), parece-nos ser tarefa não de todo impossível explicar a hiperglicemia dos amebianos crônicos.

A anatomia patológica da amebíase intestinal, tanto aguda como crônica, está perfeitamente estudada e estabelecida por numerosos pesquisadores.

As lesões, inicialmente mucosas, tornam-se em pouco tempo submucosas, atingindo muitas vezes a musculosa e até a serosa.

Deixando de lado a descrição propriamente anatomopatológica, lembraremos apenas que, na amebíase intestinal crônica, assim como em todas as colites parietointersticiais, as lesões inflamatórias não poupam o duplo plexo submucoso de Meissner, nem tão pouco o plexo muscular de Auerbach. Isto sem tomar em conta o comprometimento frequente do plexo subperitoneal nos casos em que o processo inflamatório é mais intenso, a ponto de provocar as exocolites ou pericocolites adesivas.

Dizem Chiray, Lardennois e Baumann: “Les entéro-nevrites méritent la première place dans l'étude des lésions secondaires des colites pariéto-interstitielles. Le système nerveux intestinal subit, un des premiers, les atteintes de l'inflammation. Il appartient à Loeper d'avoir fixé cette notion nouvelle, en donnant un substratum anatomique à des symptômes qui, pendant longtemps, ont été considérés comme purement subjectifs. Toute entéropathie et, en particulier, les colites pariéto-interstitielles son accompagnés de symptômes névropathiques persistant pendant longtemps, alors que les lésions inflammatoires sont en voie de régression ou même à peu près guéries. Ces séquelles nerveuses ne sont pas des phénomènes psychiques, mais bien de réelles lésions névritiques dont la guérison est lente.”

Loeper descreveu três variedades de lesões: as degenerativas, mais encontradas nas colites e enterites agudas, nas formas do grupo tífico e nas ente-

rites coleriformes; as inflamatórias, apanágio dos processos subagudos das úlceras, das colites ulcerosas, da tuberculose; e as conjuntivas ou fibrosas, próprias das formas crônicas.

“Toxinas, micróbios, produtos inflamatórios, neoplasmas seguem, pois, os nervos, alterando-os mais ou menos e, nesta etapa intraparietal, produzindo já perturbações importantes. Eles não param aí. Sóbem até o plexo solar, como já o indicaram Ohr e Rows, inflamando-o, irritando-o, esclerosando-o, e até os gânglios semilunares, onde Laignel-Lavastine encontrou numerosas alterações microscópicas” (Loeper).

Ora, na amebíase intestinal crônica, a enteronevrite é intensa, como aliás em toda a colite parietointersticial. A excitação do simpático acha-se realizada em alto grau e numa grande extensão de seu território nervoso.

Se associarmos estes dados aos expostos anteriormente sobre as hiperglicemias neurógenas e si lembrarmos, como diz Thannhauser, que “a picada hipotalâmica de Aschner, a lesão de gânglios simpáticos mais altos de U. Dressel, assim como a observação da glicosúria depois da irritação dos gânglios simpáticos periféricos mais diversos, indicam de modo convincente que a picada glicosúrica só é um caso especial de excitação do sistema simpático em qualquer ponto, central ou periférico”, pôde ficar perfeitamente explicada a hiperglicemia dos amebianos crônicos.

Ela seria uma hiperglicemia por hiperglicogenólise hepática, consequente à irritação permanente do simpático abdominal, acompanhada ou não de descarga adrenalinêmica, isto é, eromafínica ou não, conforme os estímulos forem levados diretamente ao fígado ou indiretamente, pelas suprarrenais.

Esta irritação do simpático se dá, principalmente, como já vimos, por processos inflamatórios que podem ir até o plexo solar ou mais além. Mas, indubitavelmente, há outro fator que deve naturalmente corroborar para esta irritação simpática: é a produção excessiva de ácido oxálico no intestino grosso dos amebianos crônicos, a que já nos referimos.

Em apóio dêste modo de ver temos os trabalhos de Loeper que, ao descrever as celialgias tóxicas, demonstrou o papel do ácido oxálico na patogenia destas crises solares, assinalando a presença de cristais oxálicos nos gânglios semilunares dêstes doentes.

A intoxicação oxálica, absolutamente constante em todos os amebianos crônicos e responsável por grande parte da sintomatologia por eles apresentada, deve, pois, representar mais um fator de hiperexcitação simpática e, consequentemente, de hiperglicemia.

Esta é a nossa impressão patogênica da hiperglicemia dos amebianos crônicos: ela é uma hiperglicemia neurógena. Nem por isso ela deve ser desprezada. Diz Annes Dias, referindo-se às hiperglicemias neurógena e insular que “diferentes no seu mecanismo e quasi sempre na sua evolução, elas podem convergir no tempo, pelo cansaço do pâncreas que luta, transformando-se o diabete neurógeno em pancreático”.

Pela simples leitura das linhas acima expostas, se entrevê a importância prática da verificação de hiperglicemia nos amebianos crônicos.

A conclusões de ordem patogênica juxta põem-se indicações terapêuticas que, instituídas a tempo, podem impedir a agravação de perturbações endócrino-vegetativas, inicialmente benignas.

A amebíase intestinal crônica deve, sem dúvida, ser considerada, pelas perturbações que determina, como uma moléstia geral metabólica.

R É S U M É

Les auteurs étudient parallèlement l'oxalémie et la glycémie à jeun chez les porteurs d'une amibiase intestinale chronique, avec le but d'élucider la pathogénie de certains symptômes présentés par les malades.

Les dosages comprennent 26 malades, chacun présentant un examen de selles positif. La glycose fut dosée par la méthode colorimétrique d'après Benedikt, l'acide oxalique suivant la technique de Loeper et Tonnet, modifiée par un des auteurs.

Les auteurs ont trouvé toujours un taux d'acide oxalique supérieur au normal. Pour expliquer ce phénomène ils rappellent deux facteurs: d'un côté l'augmentation des fermentations intestinales motivée par les protozoaires, d'autre côté une dysfonction hépatique, d'origine toxique, due peut-être à l'action des toxines amibiennes ou encore à la resorption des composés phénoliques, formés aux dépens des putrefactions intestinales.

Pour déterminer cette dysfonction hépatique, les auteurs s'ont utilisé de l'épreuve de Kugelman et de l'épreuve de la santonine. La première a donné des résultats véritables, la deuxième accusa une élimination retardée. Cette hyperoxalémie serait un facteur prépondérant dans la genèse de la symptomatologie nerveuse.

La détermination de la glycémie apporta également une élévation constante du taux glycémique. L'explication de ce phénomène se trouverait dans une irritation du sympathique abdominal, due à un processus inflammatoire et à l'action de l'acide oxalique. Cette irritation serait suivie directement ou indirectement d'une hyperglycogénolyse hépatique, d'où l'hyperglycémie.

À la fin, les auteurs affirment que l'amibiase intestinale chronique, devant les perturbations qu'elle entraîne, doit être envisagée comme une maladie générale métabolique.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Autoren untersuchten bei an chronischer Amöbenruhr erkrankten Personen in paralleler Weise die Oxalämie und den Nüchternblutzuckergehalt, in dem Bestreben, die Pathogenie gewisser Symptome jenes Krankheitszustandes aufzuklären.

Die Bestimmungen beziehen sich auf 26 Kranke, alle mit positivem Ergebnis der Stuhluntersuchung. Die Glykose wurde durch die kolorimetrische Methode nach Benedikt festgestellt, die Oxalsäure nach dem Verfahren nach Loeper und Tonnet (von einem der Autoren modifiziert).

Stets wurden übernormale Oxalsäurewerte gefunden. Zur Erklärung dieser Feststellung ziehen die Autoren zwei Faktoren heran, einerseits die durch die Amöben hervorgerufene Intensivierung der Gärungsvorgänge im Darm, andererseits die Leberfunktionsstörung toxischer Ursache, sei sie durch die Amöbentoxinen hervorgerufen, sei es durch die Resorption fenolischer Verbindungen, wie sie durch die Fäulnisvorgänge im Darm entstehen.

Um diese Leberdysfunktion zu bestimmen, zogen die Autoren die Prüfung nach Kugelman heran, wie auch die Santoninprobe. Die erstere Methode ergab wechselnde Resultate, als Ergebnis der letzteren Hess sich eine verlängerte Ausscheidung feststellen. Diese leichte Hyperoxalämie wäre ein hervorragender Faktor in der Genese der nervösen Symptomatologie.

Bezüglich der Glykämie fand sich ebenfalls eine konstante Erhöhung. Die Erklärung dieses Phenomens fände sich in der Reizung des Bauchsympathikus durch entzündliche Prozesse oder durch die Einwirkung der Oxalsäure. Diese Reizung hätte als direkte oder indirekte Folge eine Mehrfunktion in der Glykogenolyse der Leber und daran anschliessend die Hyperglykämie.

Die Autoren schliessen, indem sie der Ueberzeugung Ausdruck geben, dass die chronische Amöbenruhr durch die Störungen die sie verursacht, als eine Krankheit des Stoffwechsels angesehen werden muss.