

TRANSPORTE ATRAVÉS DA MUCOSA INTESTINAL *

(Notas de viagem e observações pessoais)

JOSE MARTINS JOB **

INTRODUÇÃO

Ao ser escolhido pela Egrégia Congregação para proferir esta aula, que inicia oficialmente o ano letivo de 1963, sugeriu-me o Prof. José Carlos da Fonseca Milano que tratasse nela de minha recente viagem de estudos.

A ocasião é deveras magnífica. O assunto por certo me agrada. A sugestão traz, de sua origem, o peso da experiência e da autoridade.

Decidi-me por assunto que, formando uma unidade, desse uma idéia, também, das minhas experiências nessa viagem.

Convinha que o tema pudesse interessar tanto aos que recém se inscreveram no nosso curso como a outros que me honrassem com sua presença e atenção.

Tratarei do transporte através da membrana biológica que é o epitélio intestinal.

Meu fascínio por êsse problema cresceu muito no decurso de minha excursão pelas terras da abundância. Algumas das questões por êle suscitadas e que são objeto, atualmente, de uma pesquisa incessante, ocuparam-me pessoalmente nos dezoito meses em que estive afastado desta Escola.

Viajei inicialmente e durante dois meses e meio, sob o patrocínio da Fundação Rockefeller, usuário de uma bolsa concedida pela Fundação à nossa Escola.

Fôra planejado que, no fim dessa série de visitas, o Ponto IV patrocinaria um prolongamento de minha estada no exterior.

Aconteceu, porém, que, ao visitar a Universidade Duke, em Durham, Carolina do Norte, foi-me oferecida uma oportunidade nova.

Coube-me iniciar e chefiar um projeto de pesquisas, cujo orçamento tinha sido recentemente aprovado pelo Congresso Norte-Americano e que contava com o interesse de clínicos, radiologistas, patologistas, fisiologistas e pediatras. Era-me facultado continuar o estudo de métodos de ensino, assim como enriquecer meu conhecimento clínico.

Na escolha dos projetos de ação, decidi-me por assuntos consentâneos com nossos problemas clínicos diários, reflexos de nossas realidades sócio-econômicas.

Ademais, fui à Europa, em 1962. Assisti ao Congresso Mundial de Gastrenterologia em Munich, em que participei da discussão sobre o tema que estudava na Duke. Visitei, também, outros países europeus, com núcleos de pesquisadores interessados em projetos semelhantes ou idênticos.

GENERALIDADES

O transporte através de membranas biológicas desperta interesse universal. A célula contém elementos que são

* Aula inaugural de 1963.

** Catedrático de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da U.R.G.S. (IV Cadeira).

encontrados na terra. Não é porém uma réplica passiva do ambiente, quer se trate de um ser unicelular, como a ameba, ou participe de um ser pluricelular complexo.

Sabe-se de longa data que os animais atuam sobre os alimentos modificando-os mediante a ação de fermentos digestivos que os reduzem a moléculas relativamente simples, como glicose, ácidos gordurosos, glicerina e aminoácidos.

Até a segunda guerra mundial, salvo poucos trabalhos pioneiros, sabia-se bastante a respeito de como eram os alimentos demolidos até moléculas relativamente simples pela digestão e avançara-se muito no entendimento dos processos que as transformam, dentro da célula e no interior do organismo. Havia, entretanto, um hiato separando os conhecimentos sobre a digestão, daqueles existentes a respeito do metabolismo intermediário.

O transporte através das membranas celulares que formam o epitélio do intestino delgado era considerado fenômeno de menor importância ante a transcendência e complexidade da máquina metabólica intracelular.

Tinha-se mais ou menos como fato físico simples a travessia da mucosa, a penetração nos capilares sanguíneos e linfáticos, o trânsito através das membranas celulares que formam os vários tecidos (hepático, renal, etc.), assim como o transporte para dentro das organelas, dotadas, elas também, de membranas nítidas e complexas.

Uns poucos pesquisadores não se intimidaram ante às dificuldades e aceleraram o nôvo desafio científico.

É uma área de conhecimentos com características próprias, como se verá.

A membrana biológica é capaz de executar trabalho mecânico.

Esta idéia é bastante antiga.

Experiências realizadas por Reid, em fins do século passado, já tinham, elegante e conclusivamente provado que existe uma "fôrça vital" no epitélio do intestino delgado, graças à qual as operações de transporte, de dentro da luz intestinal, para o interior do organismo, e em sentido oposto, não se fazem apenas em obediência a fôrças físicas bem conhecidas, como pressão osmótica ou hidrostática.

A habilidosa e demonstrativa experiência de Reid, em 1892, merece uma sumária descrição. Soluções de mesma composição foram colocadas em dois vasos de paredes rígidas, separados por um fragmento de intestino delgado de coelho. O líquido banhava a mucosa de um lado e a serosa do outro lado. Sensíveis manômetros podiam acusar diminuição de volume de um lado e o correspondente aumento do volume de fluido no outro recipiente, quando houvesse fluxo predominantemente num sentido.

Quando o animal que fornecia o fragmento de intestino era abatido em plena digestão, Reid registrou considerável transporte da solução do lado da mucosa para o lado da serosa. A esse movimento chamou, como era costume na época, "absorção intestinal". Observou, também, que o trabalho da mucosa podia ser influenciado por drogas (pilocarpina) de maneira que se invertesse o sentido do fluxo. E então o trabalho celular se fazia em sentido oposto, isto é, o líquido movia-se do lado da serosa para o lado da mucosa. A isto chamou de "secreção".

A mucosa intestinal, cuja presença era indispensável para a ocorrência do descrito, era, pois, capaz de mover a solução contra pressão hidrostática; realizava, pois, um trabalho físico apreciável.

Uma membrana biológica não é só capaz de realizar trabalho físico. Pode, também, acumular partículas contra uma diferença de concentração.

A pele de uma rã pode catar, na água onde vive, os escassos átomos de sódio e acumulá-los no meio interno, numa concentração 10.000 vezes maior.

O conteúdo em sódio, no mamífero, é muito maior do que no solo, nas plantas ou na água em que o animal se abastece.

Há, pois, um transporte seletivo de sódio, assim como o de outras substâncias, cuja concentração no ambiente é inferior à encontrada no organismo vivo.

É um trajeto com curso dominante num sentido.

A membrana celular funciona como um mecanismo de válvula; deixa passar com facilidade num sentido, enquanto que a passagem no sentido oposto é dificultada ou impossibilitada.

Mas a membrana biológica não é

capaz apenas de fazer trabalho físico e bombear partículas contra uma considerável diferença de concentração. Ela pode ser impermeável a partículas para o metabolismo das quais dispõe de fermentos intracelulares.

Existem raças de micróbios, *Escherichia Coli*, que são capazes de viver tendo como fonte de carbono exclusivamente o dissacarídeo lactose, que é o açúcar do leite.

Fazem-no, porque dispõem de um fermento, betagalactosidase, cuja função é clivar a molécula de lactose em suas duas hexoses constituintes: D- glicose e D- galactose.

Mediante exposição de colônias destas bactérias aos raios X, Cohen e Monod, em 1957, induziram o aparecimento de um mutante que não sobrevive num meio, onde a única fonte de carbono seja lactose.

Entretanto, quando os corpos destes são demolidos, encontra-se no interior destas células o mesmo fermento, a betagalactosidase, necessária para hidrolisar a molécula de lactose.

A interpretação mais aceita, mas por certo não definitiva, consiste em que os mutantes, embora tenham no interior de suas células o fermento indispensável para o aproveitamento metabólico da lactose, não dispõem, como as raças selvagens, ao nível da membrana, de um mecanismo — a que se deu o nome de permease — mediante o qual a lactose poderia passar do ambiente para o interior da célula.

Este exemplo não prova que haja permeases, mas prova que a existência de fermentos intracelulares adequados não basta para o aproveitamento de seus substratos, que se encontram do outro lado da membrana celular.

Vemos, pois, que há fortes argumentos no sentido de demonstrar que as membranas celulares possuem propriedades notáveis e exercem funções diferentes daquelas que dependem dos fermentos responsáveis pelo metabolismo intermediário.

Nos fenômenos metabólicos, as substâncias envolvidas sofrem nítidas modificações. Se acumuladas, o são, em geral, como espécie química diferente. Tal é o caso do armazenamento da glicose como glicogénio.

No caso do transporte através das membranas, não só as partículas se acumulam, às vezes, contra consideráveis diferenças de concentração, como são re-encontradas, dentro da célula, ou do outro lado da membrana biológica, tais como eram quimicamente antes do transporte.

E finalmente, o exemplo das bactérias mostra que alguns mutantes são inteiramente impermeáveis a uma molécula que pode ser perfeitamente metabolizada, quando exposta ao conteúdo celular, após ter sido rompida a membrana.

Veremos, adiante, outros exemplos dessas propriedades das membranas.

TRANSPORTE ATRAVÉS DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Para explicação dos mecanismos de transporte através das membranas, os estudiosos se dividem.

Penso ser possível classificá-los em três categorias.

Existem aqueles que, pelo treinamento matemático e físico-químico, procuram reduzir os problemas a equações subordinadas aos princípios conhecidos, que regem a cinética e termodinâmica das reações bioquímicas.

Outros existem que são eminentemente naturalistas e criam uma categoria para cada tipo de transporte, que individualizam experimentalmente. Para estes, há nove tipos diferentes de transporte.

E, finalmente, um grupo maior situa-se entre os dois extremos: tendem à simplificação, mas respeitam as grandes limitações oriundas de fatos experimentais demasiado complexos, evitando generalizações apressadas.

Das nove categorias de transporte, três merecem menção, sobretudo pela importância histórica dos conceitos. São os transportes passivo, ativo e facilitado.

Descreve-se como transporte passivo aquele que se processa somente em obediência a forças físico-químicas preexistentes e não criadas especialmente para o transporte. As partículas, no caso de transporte passivo, movem-se de regiões de potencial mais elevado para outras de potencial mais baixo, o que não exige consumo de energia. A diferença de potencial pode ser química, elétrica ou hidrostática.

No transporte ativo, a partícula move-se contra diferença de potencial, de maneira que exige dispêndio de energia metabólica. Este é o tipo de transporte em que há movimento contra diferença de concentração: é um transporte acumulativo.

Há inúmeros exemplos em que transporte sem acumulação não pode ser explicado apenas pela ação de **fôrças físicas**. Nota-se estéreo-especificidade e a cinética das reações não são as que correspondem a meras difusões; há competição entre moléculas semelhantes. Contudo, não há consumo de energia metabólica. A este tipo de transporte tem sido dado o nome de transporte facilitado.

Só à primeira vista parece ser fácil a distinção desses tipos de transporte.

Cabe aos teorizadores delimitar a amplitude dos conceitos. Enquanto grupos existem que se preocupam maiormente com a tecnologia e experimentação, outros, mais raros, concentram sua energia procurando estabelecer leis gerais.

Restringindo os propósitos desta exposição, deixarei de lado muito do que pude aprender nestas regiões de intensa estimulação intelectual, para concentrar maior atenção nos setores experimentais mais apropriados à exposição oral.

O assunto não é realmente novo; os conceitos são antigos: as dificuldades são muito familiares, sobretudo aos fisiologistas; novo, porém, é o impulso dado à investigação neste setor, o que se deve, nos Estados Unidos, pelo menos, além de outros fatores, aos seguintes:

1. Disponibilidade de recursos para financiar o aumento de mão de obra, constituída por pesquisadores Norte-americanos e importada de outros países;

2. valorização crescente da pesquisa pura, isto é, desinteressada;

3. treinamento precoce do estudante, estimulando seu interesse pela pesquisa e revelando vocações;

4. desenvolvimento da tecnologia, como ilustrado no uso de isótopos, sejam radioativos ou não, cromatografia e equipamento eletrônico, onde avultam os computadores;

5. apoio material ao pesquisador, cujos salários são atraentes;

6. orgulho nacional;

7. culto popular da ciência.

O investigador desinteressado já não é considerado pelos vizinhos como um homem esquisito, que fala sobre coisas que nem ele mesmo sabe para que servem. Não é encarado como alguém que disfarça, sob roupagem científica, sua incapacidade de ganhar a vida suando honestamente, como faz a maioria de seus concidadãos.

TRANSPORTE ATRAVÉS DO EPITÉLIO INTESTINAL

Desejo, agora, abordar, de modo especial, o transporte através do epitélio intestinal.

É um caso particular do transporte através de membranas biológicas.

Os limites do assunto podem ser ampliados consideravelmente, sem qualquer esforço.

Só os aspectos semânticos poderiam ocupar-nos por algum tempo.

Talvez fôsse oportuno indagar: — “Por que não falar, pura e simplesmente, em absorção intestinal?”

Ora, o epitélio intestinal (quero referir-me ao do intestino delgado em particular) não transporta, apenas do interior de sua luz para os linfáticos e capilares porta. Transporta, também, intensa e ativamente, em sentido oposto.

Havendo, pois, movimento nos dois sentidos e muitas vezes simultâneos, para a mesma espécie molecular ou atômica, cabe definir claramente aquilo sobre que se fala.

Code, na Clínica Mayo, fala em exsorpção, insorpção, enterosorpção e sorpção.

Exsorpção é o movimento de elementos da luz dos vasos sanguíneos ou linfáticos para dentro da luz intestinal. Insorpção é o contrário. Há enterosorpção quando a exsorpção predomina, isto é, quando o balanço é favorável ao conteúdo intestinal e absorpção quando o balanço é favorável ao meio interno. Para o conjunto, independentemente de sentido ou predominância, sugere o termo sorpção.

Charles F. Code é um gastrenterologista, que trabalha atualmente na secção de Fisiologia da Clínica Mayo.

Mau grado os ricos meios de comunicação que lhe são oferecidos pela famosa e organizada instituição, sua nomenclatura tem tido limitada aceitação, inda

que seja conhecida por todos que estão familiarizados com este assunto.

Não me sobra tempo para sequer tentar abordar uma parcela substancial dos subtítulos em que tema tão vasto pode ser dividido.

Vou selecionar alguns daqueles em que foi feito um grande progresso, uma experiência engenhosa e elucidativa foi ideada, ocupou maior parcela de meu tempo ou descreve uma metodologia ou técnica que ainda pode ser explorada com vantagem. Na exposição, procurarei, quanto possível, obedecer a uma ordenação clássica, partindo da morfologia, cursando pela fisiologia para chegar, finalmente, à clínica e à terapêutica.

Em conexão com a morfologia, relatarei dois progressos que, podendo ter sido observados em outros lugares, foram vistos por mim, em Durham e em New York.

Refiro-me ao emprêgo da microscopia eletrônica e de isótopos marcados para elucidar tanto a morfologia estática como a dinâmica do epitélio intestinal. Foram horas de prazer intelectual aquelas que passei em companhia do Dr. Stanley Kurtz, na Duke University, onde fiz meus trabalhos, um deles em cooperação com esse eminente patologista.

Graças à sua competência, raro era o corte do epitélio intestinal que não revelasse, após busca pouco cansativa, a famosa "brush border". É o limite da célula cilíndrica, do lado da luz intestinal. Esta face intestinal da célula tem estrutura complexa, que apenas fôra suspeitada pela microscopia ótica; na verdade, fôra muitas vezes interpretada como constituída por tubos, por onde passariam as substâncias, ora num, ora noutro sentido.

Não se veem tais poros.

Trata-se de uma membrana contínua, dobrada em inúmeros folhetos de paredes duplas, cheios de uma substância distribuída em fibrilas, que parecem dar-lhe firmeza.

São as microvilosidades que aumentam de mais de trinta vezes a superfície de transporte do epitélio intestinal, o qual já é agrandado pela existência das válvulas convinentes e vilosidades.

O outro grande progresso em morfologia diz respeito à renovação do epitélio intestinal.

Familiarizei-me com sua complexidade, quando de minha estada em New York, no velho Bellevue Hospital, equivalente à nossa Santa Casa, tanto no tamanho como na pobreza de sua população de enfermos.

Cartazes bilingues, em espanhol e inglês, são lidos pelos nativos e pelos inúmeros portorriquenhos, cujas moléstias tropicais intrigam mestres e alunos.

Aí encontrei o Dr. Martin Lipkin.

Encontrei-o estudando a renovação do epitélio digestivo humano.

A mucosa duodenal renova-se inteiramente cada 38 a 40 horas. Fá-lo mais rapidamente do que a do camundongo, que exige, para isso, 42 horas.

É bem conhecido que, nas criptas de Liberkuhn do delgado, encontram-se muitos mitoses, expressão de divisão celular freqüente e contínua. Houve quem as atribuisse à divisão de linfócitos, quando de sua migração através do epitélio intestinal. Mas esse conceito é falso. Há linfócitos que aí se dividem, mas a quase totalidade das figuras mitóticas deve-se às células do epitélio intestinal.

A prova é elegante e definitiva.

C. P. Leblond, no Canadá, é o responsável pelos trabalhos mais importantes. A beleza da demonstração merece que a descrevamos, inda que sumariamente.

Injeta-se timidina marcada, seja em animais de laboratório, seja em voluntários com doenças incuráveis.

A timidina é uma base pirimidínica. É marcada com um isótopo radiativo do hidrogênio — o trítio.

A célula epitelial que vai dividir-se, incorpora timidina marcada na cromatina nuclear, na fase de duplicação.

Colhem-se amostras da mucosa intestinal a intervalos regulares. Recobrem-se os cortes histológicos com filmes ou emulsão fotográfica. Mais tarde são revelados e corados. Os cortes correspondentes às primeiras amostras, mostram os núcleos de algumas células, nas criptas, recobertos por pontos negros. Representam esses pontos negros os locais de impacto, na emulsão, das radiações provenientes dos átomos de trítio.

Como os impactos pouco distam do local de origem, assinalam eles onde se encontra a timidina marcada. Encontramo-la, no início, pois, no núcleo de célula.

las em divisão, na cripta. Nas amostras colhidas mais tarde, os núcleos celulares marcados vão sendo encontrados mais e mais próximos à extremidade dos vilos. A célula divide-se no fundo da cripta, quando incorpora a timidina marcada; não mais a perde, mas, daí em diante desloca-se ao longo da vilosidade até sua ponta, onde cai na luz intestinal. Todo o epitélio do delgado se renova em questão de três dias. Porque o faz, ainda não se sabe, embora se possam fazer muitas e bonitas conjecturas.

O mesmo processo, aplicado ao sistema nervoso central do rato, não revela renovação; não se vê mitose alguma.

Dos epitélios, que todos se renovam, o que reveste a mucosa do delgado tem o mais rápido ritmo de renovação.

Interessante é que a migração das células e a divisão não têm o mesmo controle; não são influenciadas igualmente pelos mesmos fatores.

Existe, assim, no epitélio intestinal, duas espécies de células cilíndricas, as que renovam o epitélio e as que se destinam ao exercício da função de transporte, sendo que estas têm uma duração efêmera.

Nas análises da cinética do epitélio intestinal, verifica-se que são sutis os fatores responsáveis pela decisão da célula de permanecer na fase proliferativa ou entrar na fase funcional.

As células secretoras de muco, ou calciformes, têm comportamento semelhante. O mesmo não ocorre com as células argentafínicas ou com as de Paneth.

Não desejo abandonar o setor da morfologia, sem mencionar algo a respeito dos progressos no domínio da colheita de amostras do epitélio intestinal.

Um pouco de audácia e muita engenhosidade são os grandes créditos da Doutora Margot Shiner, gastroenterologista de Londres, que foi a primeira a criar um instrumento prático para a biópsia do duodeno humano.

Poder-se-ia dizer que não há muito lugar aqui para falar nesse progresso.

Afora o fato de que reverência a contribuição feminina e a excelência da gastroenterologia britânica, enseja ocasião para mencionar a existência de um instrumento ainda mais aperfeiçoado.

Não me refiro à cápsula de Crosby que vi sendo deglutida voluntariamente

por estudantes de medicina, em Bethesda, Washington, nos Institutos Nacionais de Saúde. Suas pequenas dimensões e o pequeno desconforto que causa ao paciente, tornam-na a preferida.

Refiro-me ao dispositivo que permite obter várias amostras, sem a necessidade de reintroduzir o instrumento no intestino delgado.

A operação mais demorada consiste na travessia do piloro. No dispositivo mais moderno, uma vez a cápsula no interior do delgado, pode-se, por pressão hidráulica, fazer com que tantos fragmentos de mucosa quantos se desejem e se quiserem cortar, sejam recolhidos imediatamente, para fixação rápida, com preservação da estrutura e certeza de secções perfeitas, sem artefatos. E isso é conseguido sem reintrodução do instrumento.

Vi um desses instrumentos, em operação regular, em Leyden, na Holanda, na secção de gastroenterologia, chefiada pelo Dr. Charles Haex. Pareceu-me muito mais prático do que aquele descrito anteriormente por Rubin, de Washington, Seattle, nos Estados Unidos.

Graças ao dispositivo que vi em Leyden, foi possível estudar, por exemplo, a síntese de vários fermentos, tanto em normais como em casos de malabsorção ou esprue, sob a influência do estímulo nocivo — um peptídeo obtido da proteína do trigo.

Parecia-lhes certo que as reduções das fosfatases, por exemplo, em casos de doença celíaca, em crianças e adultos, não se deva apenas à atrofia da mucosa, mas reflete sua incapacidade em sintetizar este fermento, de que são ricas as microvilosidades.

Preparações histoquímicas muito bonitas foram por mim estudadas, o que menciono, tanto em homenagem à medicina holandesa, que muito contribuiu nessa área, como para chamar a atenção para esta metodologia, que se tem mostrado fertilíssima em mãos competentes.

O primeiro assistente do Dr. Haex, autor principal desse trabalho, foi premiado com um convite para passar dois anos no Massachusetts General Hospital, que pertence à Harvard.

Possivelmente terminaria êle por radicar-se nos Estados Unidos, já que lá as oportunidades de progresso material e científico excediam, de muito, as enseja-

das pela economia relativamente modesta de um país bastante pequeno como é a Holanda.

A biópsia intestinal não serve apenas para pesquisa; tem seu lugar assegurado na prática médica. Encurta o caminho diagnóstico e o objetiva de maneira inimitável.

Não tenho tido dificuldade em reeditar, no meu Instituto, na Santa Casa, a facilidade com que, em muitos serviços, vi obter biópsias com a cápsula de Crosby.

Desejo deter-me agora, na contribuição trazida por dois processos, que considero magnos.

Estudos experimentais "in vitro"

O primeiro resultou do que chamaríamos, na intimidade, "o ovo de Colombo".

É curioso como grandes progressos podem resultar de idéias relativamente singelas.

O transporte através do epitélio intestinal ou sorpção, como quer Code, quando estudado "in vivo", apresenta uma tremenda complexidade. Além de que a substância em estudo deve migrar através de várias camadas, desde a luz intestinal até a luz capilar, existem diversos mecanismos homeostáticos, mais ou menos perturbados pelas condições experimentais. Sua variação introduz um número adicional de parâmetros, cujo domínio, freqüentemente, escapa ao investigador; se não à sua especulação, pelo menos ao controle experimental. Ficam lacunas que são assaz comumente preenchidas pela especulação, por vezes, tão enganadora.

Experiências "in vitro", por sua vez, são comumente consideradas, como não fisiológicas. É uma objeção pouco válida. Hogben, apropriadamente refutou essa crítica, com argumentos que me dispenso de repetir aqui.

O maior óbice, em qualquer experiência "in vitro", reside no fornecimento adequado de oxigênio à célula epitelial, que é muito sensível à falta de oxigênio.

Nesta área foi Wilson quem fez uma extraordinária contribuição. Fê-lo de um modo extremamente simples; inverteu o saco intestinal usado na experimentação.

As preparações em uso antes da so-

lução dada por Wilson já eram eficientes. Consistiam, em linhas muito gerais, em dois sistemas de irrigação, um para a serosa e outro para a mucosa intestinal. Ambos deviam ser oxigenados e aquecidos separadamente, porque não formam sistemas fechados (Fisher e Parsons, 1949).

Exigiam grande habilidade do experimentador, montagem bastante trabalhosa e atenção constante durante a experiência.

Ademais, o volume relativamente grande dos líquidos usados para a irrigação facilmente mascaravam, por diluição, mudanças na sua composição. A detecção de pequenas variações na concentração de substâncias indicadoras de transporte às vezes só era possível, utilizando-se técnicas analíticas rigorosas, com conseqüente aumento do custo da experiência, o que tornava difícil, senão impossível sua repetição ou seu emprego em larga escala, como exige o estudo de muitos dos problemas de transporte intestinal.

No método de Wilson, o animal é sacrificado rapidamente e retira-se o intestino delgado, que é logo invertido. Fazem-se saquinhos de dimensões desejadas, em cada um dos quais se coloca um pequeno volume de uma solução tamponada que contém a substância, cujo transporte se deseja estudar. Cada porção de intestino assim preparada é introduzida num frasco com volume grande da mesma solução. Borbulha-se o oxigênio por algum tempo e arrolha-se o recipiente. Assim, a oxigenação é feita uma só vez e no início da experiência, o que é satisfatório porque a mucosa se encontra no compartimento que contém maior volume de solução e num ambiente muito rico em oxigênio.

O pequeno volume da solução dentro da alça facilita a revelação de pequenas variações na sua composição; conseguem-se rapidamente concentrações elevadas de uma substância que é ativamente transportada, o que simplifica a análise química e o tratamento estatístico dos resultados.

Fui encontrar Thomas Hastings Wilson no Laboratório de Fisiologia da Harvard, que fica junto ao Hospital Peter Bent Brigham, em Boston.

Ensinou-me sua engenhosa técnica. Fê-lo com intestino do Hamster.

Vi, maravilhado, o invento que facilitou a sistematização do estudo do transporte de inúmeras substâncias.

Aquele saquinho, com vilos flutuando, no meio aquoso, contendo glicose e sais, é a preparação mais discutida e respeitada nos laboratórios interessados em transporte biológico.

Experiências feitas com essa preparação têm pôsto em dúvida a teoria da fosforilação da glicose como mecanismo básico de sua absorpção.

A glicose é transportada ativamente pela mucosa intestinal do Hamster. Em uma hora, a concentração na solução dentro do saquinho (igual à concentração da solução no compartimento exterior, no início da experiência) é várias vezes maior do que no líquido que banha a mucosa. Quando se usa glicose marcada com carbono radioativo, por exemplo, é possível verificar que a glicose transportada ativamente não aparece significativamente no depósito celular de glicose-6-fosfato, o que deveria ocorrer, se a teoria da fosforilação fôsse correta.

O elo seguinte dêsse interessante enigma fui aprender em Chapel Hill, na bela escola de medicina do Estado de Carolina do Norte.

Revelou-me T. Z. Czaky, húngaro que se refugiou e finalmente se radicou nos Estados Unidos.

Não é certo que suas hipóteses sejam corretas, mas não se pode ignorar suas contribuições, das quais desejo destacar duas.

Não inverte o saco intestinal, porque usa intestino de rã, muito menos exigente em oxigênio do que a mucosa do mamífero. Sua preparação é bastante mais complexa do que a de Wilson.

Com ela, confirmou a existência de um elo entre o transporte dos eletrólitos e o dos açúcares. Refiro-me ao que tem sido chamado a bomba de sódio.

Se não houver sódio no substrato, cessa o transporte ativo da glicose, que recomeça assim que sódio é reposto no meio que banha a mucosa.

Foi mais adiante. Como é difícil localizar a glicose transportada quando de sua fase intracelular, porque ela é rapidamente metabolizada, Czaky sintetizou a 3-0-metil-glicose marcada, cujo mecanismo de transporte ativo é idêntico

ao da glicose, porém, com a peculiaridade de não ser metabolizada pela célula, de modo que sua concentração intracelular pode ser determinada fácil e acuradamente. Czaky localiza a bomba de sódio, mecanismo básico no transporte ativo da glicose, na membrana que se encontra do lado da luz intestinal. A membrana celular no polo oposto não teria essa propriedade, de maneira que a glicose poderia, portanto, migrar passivamente, de dentro da célula, onde sua concentração é até três vezes maior do que no líquido exterior, para os tecidos adjacentes e daí até a luz dos capilares.

Sua capacidade e aplicação valeram a Czaky uma cátedra e a chefia de um novo departamento de farmacologia em Kentucky.

Medida da radiação de todo o corpo

Outro progresso no estudo do transporte intestinal reside no uso de contadores de radiação que podem ser empregados para medir a radiatividade do animal inteiro, o que pode ser repetido, como se compreende, tantas vezes quantas se queira, já que, cada medida não exige sacrifício do animal.

Quando me decidi a usar este método em estudos de absorpção intestinal do ferro e da vitamina B₁₂, visitei Thomas C. Chalmers, em Boston, o qual é um dos pioneiros no uso desta tática. Empregava-a, também, em estudos de absorpção do ferro pelo homem. Devido às dimensões humanas, é preciso usar cristais grandes e salas com cuidadosa blindagem para reduzir a contagem do "background" e tornar possível o uso de pequenas doses de material radiativo, únicas permissíveis em trabalhos experimentais "in anima nobile".

Encontrei-o e seus associados trabalhando ativamente num hospital (Lemuel Shattuck) localizado à considerável distância da sede da Harvard, Universidade que inclui êsse Hospital, como unidade de ensino.

Ocupava-se no estudo da absorção do ferro por indivíduos com cirrose do fígado. A simplicidade do método já lhes permitiu colher muitos dados, dos quais irão emergir verdades insuspeitadas neste terreno, as quais não comunico aqui por serem inéditas.

RESULTADOS

Muito do que lhes disse até agora relaciona-se, predominantemente, com metodologia e técnica. Façamos, agora, dos resultados.

Por atraentes que sejam os progressos, eles nos parecem, a nós que não fomos senão incidentalmente envolvidos em investigações nesse setor, serem antes promessas do que realizações.

Essa é, em geral, aliás, a posição dos conhecimentos básicos em relação às exigências do clínico, responsável pelo atendimento das necessidades de seus pacientes.

Existe um imenso fosso separando o conhecimento das leis biológicas gerais, de um lado, e as necessidades clínicas, práticas, do outro lado.

Consideremos alguns dos resultados, tendo em perspectiva a extensão e complexidade do assunto.

O transporte através do epitélio intestinal abrange inúmeras áreas de investigação. Atende tanto às necessidades de uma criança, como às de adultos que só precisam manter-se. O organismo novo exige transporte tanto para satisfazer seu consumo energético como para crescimento. Cabe-lhe repor os desgastes protoplasmáticos, como faz o adulto e aumentar o número de suas células. O epitélio intestinal tem de discriminar e facilitar os transportes necessários, tornando-os eficientes e flexíveis, de acordo com as condições ambientes, as estações e o clima. Assim, por exemplo, a absorção de ferro pelo organismo novo é diversa e maior da que se registra no adulto.

Ao lado dêsse intenso trabalho relacionado com os alimentos, tem a mucosa intestinal de atender a uma tarefa ainda maior. Diariamente, as glândulas salivares, o estômago, o fígado, o pâncreas e o próprio epitélio intestinal vertem no inferior do intestino delgado cerca de 8000 ml, isto é, oito litros de secreções, a maior parte das quais é reaproveitada, retorna ao meio interno. Não fôra essa grande capacidade de reabsorção, e o homem em pouco tempo, ficaria fatalmente expoliado, como se atingido pela cólera ou vítima de malabsorção grave.

Textos correntes entre nós e atualizações recentes publicadas no famoso jornal verde (*American Journal of Medicine*)

ensinam que as substâncias solúveis na água são as de mais fácil absorção.

Nada mais errôneo.

O reconhecimento de que a membrana celular é formada por lipídios e experiências de transporte bem conduzidas mostraram inequivocamente que o enigma não reside em como as substâncias lipossolúveis são transportadas, mas bem ao contrário, a questão é explicar de que maneira as substâncias solúveis em água podem transpor a barreira lipóide formada pela membrana celular.

Representa esta mudança de posição um avanço considerável como facilmente se compreende. É um passo à frente no sentido da verdade.

Das moléculas que não se dissolvem nos solventes das gorduras e só são solúveis na água, somente as que tiverem massa igual ou inferior a 100 são absorvidas.

Como as moléculas hidrossolúveis com massa molecular inferior a 100 são transportadas, é uma incógnita.

Esta questão me transporta mentalmente a Atlantic City, cidade balneária, na costa atlântica dos Estados Unidos, onde se fazem famosas convenções.

Tem auditórios gigantescos que acomodam milhares de espectadores.

Na primavera de cada ano, reúnem-se em Atlantic City os investigadores médicos norte-americanos mais ambiciosos.

Os protocolos dessas reuniões são publicados sobretudo no famoso *Journal of Clinical Investigation*.

Há várias sociedades, das quais a mais respeitada é conhecida pelo nome popular de jovens turcos.

Tomaram este nome dos que seguiram o famoso líder Kemal Atatürk que, após a I guerra mundial, promoveu uma radical reforma social na Turquia.

Seus sócios ativos não devem ter mais de 45 anos de idade.

Quem não pertencer a essa sociedade deve ter seu trabalho apresentado por um sócio sem o que não é sequer considerado para apresentação ou publicação.

Constitui hoje uma das grande honrarias ter um trabalho incluído entre os poucos selecionados, para cada sessão anual. A taxa de rejeição é muito grande.

Em Atlantic City encontrei Solomon que, na Harvard, dedica-se a esclarecer o

mistério do transporte das substâncias solúveis em água.

Suas indagações teóricas iniciais levaram-no a postular tubos na membrana

com dimensões de $35 \text{ \AA}$, os quais, cheios de água, formariam uma camada aquosa contínua entre o exterior e o interior da célula.

Quando a microscopia eletrônica aperfeiçoou-se e cortes perfeitos puderam ser examinados, verificou-se que não existem poros na membrana com tais dimensões.

Os estudos mais recentes de Solomon levam-no a admitir que êstes poros têm uma dimensão aproximadamente igual

em tôdas as células e da ordem de $4 \text{ \AA}$. É um valor inferior ao limite máximo de discriminação da microscopia eletrônica.

Ilustra êste exemplo dois fatos. Em primeiro lugar a sobrevivência da reputação de investigador sério, cujos dados tiveram de ser alterados em face de progressos científicos, mas cuja honestidade científica é inatacável. Tal deparei de respeito que cerca Solomon, onde quer que vá.

Em segundo lugar, mostra a necessidade científica de provas múltiplas, colhidas com métodos diferentes. Não fôra a microscopia eletrônica e Solomon não teria sido levado a revisar seus cálculos.

Inda que se ignore como água e substâncias hidrossolúveis passam através da barreira lipóide que constitui a membrana celular, sabe-se que, no intestino, água é absorvida à razão de 25% por minuto.

Essa cifra não depende da quantidade de água oferecida à superfície intestinal.

Repetindo-se essas experiências, cumpre ter sempre presente que o transporte de água através da mucosa intestinal é um processo bidirecional.

No duodeno o fluxo de água se faz nos dois sentidos, com predominância para dentro da luz intestinal; no íleo, isto é, nas porções distais do delgado, há, também, fluxo nos dois sentidos, mas, nesta região predomina o fluxo no sentido do meio interno.

A ignorância dêsses fatos básicos poderia levar a pensar que no duodeno só

há "secreção" e no íleo apenas "absorção", segundo a nomenclatura clássica.

O Dr. Eugênio Grim, do Departamento de Fisiologia da Escola de Medicina da Universidade de Minnesota, tem a respeito do transporte de água e eletrólitos idéias muito originais.

Seu departamento fica muito próximo ao hospital onde visitei o Dr. Wangersteen para estudar seu tratamento da úlcera do estômago e duodeno, pelo método de congelação temporária do estômago.

Sobrou-me tempo para visitar o departamento de fisiologia, onde o Dr. Eugênio Grim tem procurado provar que o transporte de cloreto de sódio é passivo, arrastado que é pelo transporte ativo da água.

Vale a pena mencionar que o Dr. Grim convence facilmente o interlocutor, mediante a representação gráfica de seus resultados. Na falta dessa linguagem geométrica, ficaria o Dr. Grim incapaz de veicular tão convincentemente suas idéias e dificilmente seriam elas tão consideradas pelos estudiosos do assunto.

Transporte de açúcares, glicídios ou sacarídeos

Foi intensamente estudado pelo Dr. Robert Crane, jovem bioquímico, então na escola de medicina da Washington University, em São Luiz, Missouri. Visitei-a, por sugestão do Prof. Milano, que ficara seduzido pela instituição. Compartilho de seu entusiasmo.

Abriga quatro laureados com o prêmio Nobel.

Cori, um dos laureados, realizou aí seus estudos famosos sobre a absorção e metabolismo dos açúcares, com metodologia laboriosa, mas acima de qualquer crítica.

Lendo suas comunicações iniciais, vê-se transpirar nas publicações do jovem Cori os cuidados e as reflexões de uma mente genial.

Crane, nesse mesmo ambiente, tem utilizado muito a técnica da alça intestinal invertida de Wilson, o qual fez os trabalhos iniciais com essa técnica, também, nessa escola.

Diz-se que o conforto pode levar à deterioração dos bons propósitos. O dormitório dos estudantes e jovens médicos

da Escola de Medicina de Washington University parece negar êsse dito popular. É mais luxuoso do que muitos hotéis, pelos padrões norte-americanos.

Nas horas de tédio ou lazer, desce-se ao térreo ou sub-solo, onde salão de música, com "Hi-Fi", biblioteca com obras leves, e salão de esportes oferecem grande variedade de distrações.

Até bebidas alcoólicas podem ser adquiridas no clube dos estudantes. É o único edifício residencial estudantil onde se permite essa facilidade.

A administração cabe, democraticamente, aos próprios ocupantes e o diretor ainda não lamentou êsse esquema, cinco anos depois de sua adoção.

No estudo do transporte de açúcares, Crane, Wilson e outros, investigaram, de uma feita, mais de 49 espécies. Seus trabalhos levam a admitir que exista, na membrana celular, uma substância que funciona como um carreador, combinando-se reversivelmente com a molécula do glicídio e levando-a para o interior da célula, tornando assim ativo seu transporte.

Essa reação precederia todos os outros estágios conhecidos do metabolismo dos glicídios e que se fazem por meio de fermentos intracelulares.

A existência de um transportador explicaria muitos fatos, tais como a estereoespecificidade e a razão de porque há competição no transporte de moléculas muito semelhantes. É verdade que ninguém ainda isolou ou identificou qualquer carreador. Sua existência é meramente hipotética.

O denominador comum necessário ao transporte ativo encontrado no caso de quatorze compostos glicídios, foi o fato de que deviam ter todos um grupo oxidrila, no carbono 2, do esqueleto da molécula de glicose. Embora essa oxidrila fôsse indispensável para o transporte ativo, Crane não pôde demonstrar nenhuma reação bioquímica nesse local, durante o transporte ativo da respectiva molécula.

Transporte de lipídios

Não se pode falar em transporte de lipídios em geral e de triglicerídios em particular sem invocar o nome de Frazer, que conheci em Birmingham, na Inglaterra.

É investigador talentoso, com o porte e o aspecto de Henrique VIII.

É êle, por definição, um farmacologista, mas hoje sua palavra é lei em toda a decisão relacionada com orçamentos destinados à pesquisa em medicina, na Inglaterra. Lamentavelmente, sua intensa atividade executiva e legislativa tem comprometido ultimamente sua produção científica.

Sua teoria da "partição" das gorduras, quando de seu transporte, não tem resistido às críticas.

Sua concepção, que substituiu as de Pflüger e Verzár, resume-se em que as gorduras neutras são transportadas pelos capilares linfáticos e os ácidos gordurosos livres pelos capilares da veia porta. Haveria uma partição ou divisão, quando do transporte dessa espécie de lipídio.

Sabe-se hoje que há uma "partição", mas que esta é determinada pelo número de átomos de carbono na molécula de gordura e não pelo fato de que seja neutra ou tenha sido esterificada.

A microscopia eletrônica mostrou que partículas de gorduras podem ser introduzidas nas células em grandes grupos por mecanismo que lembra a fagocitose, mecanismo êsse que foi chamado pino-citose.

Em Durham, no Veterans Hospital, que fica a poucas quadras do hospital universitário, acompanhei experiências feitas por Tyor, o jovem gastroenterologista que substituirá Ruffin, atual chefe do Departamento de Gastroenterologia da Escola de Medicina da Universidade Duke.

Ruffin, como muitos o sabem, foi um dos mais ativos propugnadores do uso de trioleína marcada como indicador da capacidade de transporte de gordura pelo intestino humano.

Tyor, refletindo claramente a tendência do clínico universitário norte-americano, dedica mais de 50% de seu tempo à pesquisa, boa parte da qual é desinteressada, isto é, não se destina a resolver questões clínicas cuja resposta deva ser obtida rapidamente para pronta aplicação.

Eu o vi trabalhando com alças intestinais de rato, mediante o que comprovou o transporte ativo de ácidos gordurosos, cujas moléculas tinham pequeno número de átomos de carbono.

É interessante afastar-me do tema principal, mais uma vez, para fazer um

paralelo entre Ruffin, da geração passada e Tyor, desta geração.

A preocupação de Ruffin era simplificar o diagnóstico clínico dos defeitos de absorção intestinal no homem, que comumente se acompanha de esteatorréia, ou seja, excessiva quantidade de gordura nas fezes.

O método clássico exigia balanços, isto é, medida do ingerido e do perdido, em homogenizados de fezes colhidas durante vários dias e manipuladas com grande relutância pelos técnicos de laboratório e fortes objeções de seus vizinhos.

O uso de trioleína marcada com iodo radioativo 131 facilita o processo. O paciente ingere gordura marcada, cuja medida é exata e a única a ser feita na fase de ingestão. As fezes são colhidas em pequenos recipientes os quais não mais são abertos, de modo que não se libertam os odores ofensivos.

Mede-se a radiatividade dos recipientes, cuja intensidade é proporcional à gordura não absorvida.

Vários estudos revelaram que esse método é prático, mas não rigorosamente exato. Recentemente se afirmou que a inexatidão se deve ao fato de que, no processo de marcação, as firmas que as fabricam permitiram, no produto final, moléculas marcadas diversas das desejáveis. Em outras palavras, os produtos fornecidos pela indústria farmacêutica não são puros. Purificados, seus resultados compararam perfeitamente com os obtidos pelo balanço.

O uso de trioleína e ácido oléico marcados constituíram pontos elevados na carreira de Ruffin, inda que as frações substanciais dessas pesquisas devam-se a George Baylin, radiologista integrante do grupo de trabalho a que pertenci na Universidade Duke.

Assisti, em congressos, Ruffin levantar-se apoplético para defender-se da insinuação de que ignorara as limitações do uso da trioleína e ácido oléico marcados.

Vê-se êle, no fim de sua carreira, na contingência de defender teses cujas dificuldades tecnológicas não soube avaliar por lhe faltar treinamento adequado.

Tyor, o jovem que vai substituí-lo, como disse acima, é antes seduzido pela questão de — se gordura é transportada

ativa ou passivamente. E qual é o carreador, se êle existe. Seu treinamento em ciências básicas é acima da média, mas êle o considera insuficiente e planeja tomar brevemente o curso de um ano que a Universidade Duke mantém, sob a direção do Dr. P. Handler, chefe do departamento de bioquímica, para pesquisadores.

Acho que o exemplo ilustra melhor do que longa descrição o passado e o presente na gastroenterologia norte-americana, o que vale dizer em todo o mundo ocidental, onde quer que haja abundância para treinamento básico adequado.

Transporte de aminoácidos

A primeira demonstração inequívoca de que ácidos aminados podiam ser transportados contra uma diferença de concentração foi feita há 13 anos atrás por Wiseman.

Se usasse mistura racêmica, somente o *levo-isômero* era transportado contra um gradiente de concentração.

A introdução do método da alça intestinal invertida simplificou sobremaneira o estudo do transporte dos ácidos aminados "in vitro", como já vimos que o fez para os glicídios.

Como no caso dos açúcares, é possível demonstrar facilmente que, se forem oferecidos à mucosa dois ácidos aminados cujo transporte é ativo, haverá competição pelo transporte, de maneira que a presença de um afetará desfavoravelmente o transporte de outro.

Os ácidos mono-aminados e mono-carboxílicos são transportados contra um gradiente de concentração, enquanto que o mesmo não ocorre com os ácidos diaminados e dicarboxílicos.

Uma questão transcendente, intimamente relacionada com a síntese de proteínas e, portanto, com a origem da vida, é a que trata dos mecanismos que regulam a captação celular de ácidos aminados, os fragmentos que formam as proteínas.

Sabe-se que os hormônios podem regular a utilização celular dos ácidos aminados.

Interessa saber se os hormônios só atuam na velocidade das reações anabólicas ou se, também, influenciam o transporte molecular através das membranas biológicas.

Muito tem sido esclarecido mediante o uso de aminoácidos que são transportados mas quase não são metabolizados.

Um deles é o ácido alfa-amino-isobutírico. Assemelha-se, em comportamento e propósito, a 3-O-metil-glicose, de que lhes falei faz pouco.

Este ácido usa as vias de transporte de outros aminoácidos, sendo muito pouco utilizado pelas células.

Com esse modelo experimental foi possível verificar que os glicocorticóides levam as células hepáticas a aumentarem sua captação de ácidos aminados. Ação semelhante tem o hormônio do crescimento em relação a vários tecidos, especialmente músculo e o hormônio feminino estradiol sobre o útero.

Outros transportes. Esteatorréia experimental

Em outras áreas, tais como aquela que lida com transporte de vitaminas e minerais, os progressos são mais lentos e as controvérsias mais comuns.

Ilustrarei com o que se passa em relação ao metabolismo do ferro, área em que pude fazer algumas contribuições.

Confirmei o fato já bem conhecido de que a absorção de ferro pelo animal criado com dieta ferropênica é muito maior do que no animal controle.

Pude demonstrar pela primeira vez que a dieta ferropênica não reduz a ingestão de alimentos. Usei uma das variantes da chamada técnica do "par feeding". Um dos dois grupos de animais controles recebia diariamente uma quantidade de alimento igual, em peso, à consumida pelo animal na experiência.

A medida da quantidade de ferro absorvida foi feita com a técnica da contagem da radiatividade remanescente no animal inteiro. Usei vários sais ferrosos e férricos marcados com ferro radiativo 59.

Foi interessante observar o aparecimento de cataratas nos animais de uma das experiências, o que pude atribuir à deficiência em piridoxina, na dieta comercial.

Usando a técnica da alça invertida do duodeno proximal de ratos em vários períodos etários, investiguei se o transporte de ferro, nessa preparação, era ativo, passivo ou facilitado.

Projeto semelhante já fôra abordado por dois grupos independentes de investigadores, os quais chegaram a resultados contraditórios. Conforme as condições experimentais, os resultados podem ser bastante desiguais. Se a alça duodenal invertida fôr enchida com a mesma solução que banha a mucosa e se, no subtrato, existir ferro radiativo, pode-se demonstrar que, no fim do período de incubação de três horas, a concentração no interior da alça é maior do que a concentração de ferro no líquido do compartimento exterior. Tal achado foi considerado como evidência de transporte ativo.

Baseou-se essa conclusão no fato de que, tendo sido encontrada, no fim da experiência, uma concentração maior no líquido interno do que no externo, houvera transporte contra uma diferença de concentração. Entretanto, tomando a precaução de medir a quantidade total de ferro em cada compartimento, no início e no fim da experiência, verifiquei que essa quantidade é menor tanto num como noutro compartimento. Na verdade, pois, houve uma grande captação de ferro por parte dos tecidos e a quantidade total de ferro radiativo decresceu no líquido em ambos os lados. O decréscimo, entretanto, foi mais rápido no compartimento externo do que no interno, levando à ilusão de uma acumulação.

Como não houve acumulação de ferro radiativo no interior da alça, não se pode, evidentemente, falar em transporte ativo, pois que, para falar-se em transporte ativo, no mínimo, seria necessária a presença de acumulação, não tendo significação apenas a diferença de concentrações.

Numa outra série de experiências, verifiquei que a absorção do ferro "in vivo" é poderosamente influenciada pelo tipo de amido empregado na preparação da dieta artificial.

O estudo da influência de várias dietas sobre o transporte de diversas substâncias através do epitélio intestinal levaram-me a descobrir que uma dieta artificial hipoproteica, quando a percentagem de proteínas cai abaixo de um valor crítico, leva ao desenvolvimento de um síndrome experimental de malabsorção, no rato. A demonstração da presença de esteatorréia nestes casos é inequívoca. Pude ver confirmados, morfológicamente,

os achados bioquímicos e fisiológicos. Os cortes histológicos examinados ao microscópio eletrônico revelaram que os microvilos sofriam, em virtude da dieta carnívora, alterações profundas do tipo encontrado no esprue não tropical idiopático. Como no planejamento da experiência dispunha de um controle que só sofria redução no valor calórico de sua dieta, pude concluir que as alterações estavam **exclusivamente** ligadas à redução da quota de proteínas, e não se deviam à redução de calorias.

Progressos clínicos

Os progressos clínicos nesse setor, embora importantes, não têm sido espetaculares nos últimos tempos. Desde a descoberta de que existe nas proteínas de certos cereais uma ou mais substâncias capazes de lesar profundamente o epitélio de determinadas pessoas, nenhum outro achado de grandeza semelhante foi feito, no setor do transporte através do epitélio intestinal humano. Tanto o grupo de Van de Kamer, em Utrecht, como o de Haex, em Leyden, e o de Frazer, em Birmingham, empenham-se em isolar a substância química responsável por essa dramática alteração.

Adiantaram-se muito na purificação dessa substância. Presume-se que seja um peptídeo com glutamina. Em doses diminutas, desencadeia recaídas brutais nos portadores de doença celíaca ou esprue não tropical idiopático, que estavam em remissão clínica, graças ao uso de dietas cuidadosamente isentas de glúten.

Generaliza-se a convicção de que tanto a doença celíaca como o esprue idiopático do adulto, representa um erro congênito do metabolismo. Nesses pacientes faltaria, no epitélio intestinal, uma peptidase, cuja presença, no indivíduo normal, leva à demolição da molécula do peptídeo nocivo, o qual provoca as profundas alterações da mucosa do intestino delgado, com as trágicas consequências de que esteatorréia é a mais conhecida e de medida mais fácil.

Os recursos diagnósticos também foram recentemente enriquecidos. Trata-se de uma adição modesta, mas interessante.

Resultou de um trabalho longo e cuidadoso do Dr. John Sessions. O Dr.

Sessions é o chefe do serviço de gastroenterologia da Escola de Medicina do Estado de Carolina do Norte. A escola a que me liguei é privada, foi criada por uma dotação da família Duke, magnatas do fumo e da energia elétrica.

O Dr. Sessions pertence à mesma escola em que encontrei Czaky, de que lhes falei a respeito da síntese da 3-metil-glicose, marcada com carbono 14, que é radiativo. A 3-metil-glicose fôra fabricada alhures em quantidade grande, na esperança de que pudesse ser usada na fabricação de guloseimas para diabéticos, pois é bastante doce e não é metabolizada como a glicose.

Dispondo praticamente do estoque mundial de 3-metil-glicose, Sessions propôs-se estudar se esta ofereceria vantagens diagnósticas sobre a D-xilose. D-xilose é uma pentose que se usa rotineiramente para o diagnóstico de defeitos de absorção intestinal, na clínica humana.

Como não houvesse em Chapel Hill um número suficiente de casos com mal-absorção, o Dr. Sessions e sua técnica deslocaram-se para San Juan de Puerto Rico, onde tais casos são frequentes.

Desta excursão o Dr. Sessions só trazia um aborrecimento — ter empanado a brilhante imagem do investigador norte-americano, por pronunciar muito mal seu escasso vocabulário espanhol.

A 3-metil-glicose reproduz, mas não exatamente, as informações dadas pela D-xilose quando empregada para diagnosticar defeitos de absorção intestinal. A nova substância é inócua, nos animais de laboratório, porém, em indivíduos normais, a ingestão de doses grandes provocou discreta sonolência.

A explicação provável deste achado, que só foi revelado pelo emprêgo de número grande de voluntários sãos, o uso de placebos e da técnica do "double blind test" merece nossa atenção.

Tanto a 3-metil-glicose como a D-glicose são transportadas ativamente pelo epitélio intestinal. O mesmo foi também observado quando do transporte em outras células. É possível, pois, que o mesmo ocorra também nos neurônios cerebrais. Consequentemente, enquanto a concentração de 3-metil-glicose fôr elevada no sangue, as células estarão recebendo menos glicose do que normalmen-

te, sendo que o S. N. C. teria manifestado seu sofrimento pela sonolência.

É talvez uma curiosa demonstração do fato que já mencionei mais de uma vez da existência de competição pela via de transporte, sobretudo quando este se faz ativamente.

Como a taxa de glicose no sangue não sofreu redução, não se pode falar em hipoglicemia, mas a analogia com este fenômeno é evidente.

Finalmente, antes de terminar, há lugar para dizer alguma coisa no tocante a progressos ou promessas de avanços no tratamento de doenças, cujo mecanismo básico esteja relacionado com alteração do transporte através do epitélio intestinal.

Andersen, pediatra, que há anos estuda a doença celíaca, comunicou no último congresso mundial de gastroenterologia, no seu inglês colonial, que ingestão de papaína pode tornar-se a solução fácil e brilhante para o difícil problema da dieta a ser usada pelas crianças com malabsorção. Aparentemente, a papaína, quando ingerida mesmo sob a forma de grosseiro extrato, destrói a molécula do peptídeo nocivo do trigo, centeio e cevada, dispensando a elaboração de dietas em que não entrem esses itens habituais da alimentação.

É bastante sabido que dieta sem glúten é difícil de ser seguida na vida comum, tanto pelas crianças como pelos adultos.

Se a observação de Andersen for confirmada, esse processo terá importância prática da ordem da descoberta feita por Dicke, pediatra holandês, quando este, pela primeira vez, incriminou os cereais mencionados.

Dicke fez sua sensacional descoberta a partir de observações clínicas. Observou que seus pacientes com doença celíaca passaram muito melhor durante a guerra — mal grado as terríveis privações — do que após a libertação da Holanda pelos aliados, e retórno ao uso das dietas habituais. Argutamente, Dicke incriminou os cereais trigo, centeio, cevada e

aveia, sendo que esta fôra inocentemente incluída na lista.

—:—:—

Ao descrever-lhes alguns dos progressos no campo do estudo da absorção intestinal, usei, como ilustração, ambientes e personalidades que conheci em minha recente viagem e com os quais entrei em contacto, pelo interesse comum nesse estimulante campo de indagação biológica.

Fica aqui, também, uma rápida menção ao estado atual e ao rumo que toma a medicina interna, em geral, e a gastroenterologia, em particular, nos países altamente industrializados, vale dizer, com abundantes recursos materiais e uma organização social que atrai pesquisadores de toda a parte.

Numa cerimônia como a nossa, a aula deve antes inspirar do que informar.

Receio que o estilo didático não seja, entretanto, o instrumento mais adequado para promover nas mentes dos mais jovens a combinação mental que, em mim, e em outros, muito mais capacitados do que eu, gera estímulo e satisfação intelectuais inigualáveis.

Os que iniciam uma carreira árdua e exigente necessitam de inspiração e apóio para as muitas horas de angústia ante às complexidades dos problemas médicos e às limitações de seus instrumentos de trabalho.

Para atingir este objetivo seria necessário, por certo, outrem que não eu e de preferência um poeta. Tem a poesia força inspiradora superior à da prosa.

Lamento e penitencio-me de minhas limitações e fico, ao final, vexado com minha presunção.

Resta-me, porém, o prazer de ter desfrutado da vossa companhia e a convicção de que tudo envidei para cumprir a tarefa de que fui incumbido pela egrégia Congregação.

E termino, com uma saudação cordial tanto aos que já conhecia como àqueles que aqui encontro pela primeira vez. Saúdo-vos, tanto em meu nome, como no de nossa querida Escola.