

Trabalhos originais

Amebiose intestinal crônica e oxalemia*)

Nino Marsiaj
Docente de Clínica Médica

e

Helmuth Weinmann
Docente de Histologia

Faculdade de Medicina da Universidade de Porto Alegre

Considerações gerais — A frequência da amebiose em nosso meio prende, desde muito tempo, particularmente nossa atenção. Daí o interesse primordial da relevante questão, que afeta um dos mais serios problemas da patologia regional do Rio Grande do Sul. Mal extremamente espalhado, deve ser desvendado com o auxílio de todo aparelhamento clínico e laboratorial que o adiantamento da ciência nos fornece.

Revestindo as mais variadas formas, a amebiose desafia a argúcia do clínico, principalmente nas suas manifestações crônicas intestinais. Aí, então, é que seu polimorfismo se expressa em sintomatologia desconcertante e, na maior parte das vezes sem um unico sintoma da clássica “disenteria amebiana crônica”.

A repercussão do seu ataque a todo organismo revela-se por um conjunto de sinais, que demonstram a perturbação á distancia, orgânica ou funcional, de aparelhos e sistemas, que, aparentemente só mantêm com o intestino relações fisiológicas longínquas e desprezíveis. Tais, p. ex., entre muitas outras, as perturbações nervosas, somáticas ou psíquicas, que encontramos na totalidade dos nossos doentes. Essa coexistência absolutamente constante de sinais de sofrimento da economia é que, principalmente, nos faz encarar a amebiose como uma moléstia geral, tendo como porta de entrada mais frequente, e talvez única, o tubo digestivo.

Considerada por ocasião das primeiras descobertas como uma afecção puramente intestinal, a amebiose, com a verificação de parasitos no puz de abcessos hepáticos, pulmonares, cerebrais, etc., passou a ter fóros de cidade entre as moléstias infecciosas, contagiosas e endêmicas de todos os países do mundo.

Julgava-se, então, que a entameba histolítica ficava localizada no intestino grosso e, daí, secundariamente, invadia as diversas víceras, donde amebiose hepática, pulmonar, etc. por transporte através da circulação porta e depois pela circulação geral, venosa e em seguida arterial, dos parasitos alojados no intestino. Na maioria das vezes, porém, essa difusão não se daria, ficando o mal limitado aos colons.

(*) — Prêmio José Mariano da Rocha, Dez. 1935, Santa Maria e lido em sessão da Sociedade de Medicina do Rio de Janeiro em Novembro de 1936.

Tal foi a orientação seguida pelos autores, até que surgiram os trabalhos de Petzetakis, entre muitos outros, que lançaram a hipótese de ser a amebíase moléstia geral, capaz de atacar *primitivamente* qualquer órgão. Dar-se-ia com a amebíase o que se dá com a febre tifoide. Após uma fase inicial de amibemia, o parasito localizar-se-ia em qualquer órgão, apesar de manifestar franca preferência pelo intestino grosso.

O principal argumento de que lançam mão os partidários desta teoria é a existência, clinicamente verificável, de um estado infeccioso geral inicial, coincidindo com manifestações locais (pulmonares, vesicais, renais etc.).

Além disso, autores norte-americanos, como Kofoid, Boyers, Ely, e outros, em seus trabalhos, procuram demonstrar o papel patogênico da entameba histolítica na moléstia de Hodgkin e no reumatismo crônico.

O prof. David Staffieri, no seu recente relatório apresentado ao 5.º Congresso Nacional de Medicina (Argentina) e intitulado “Las localizaciones extra-intestinales de la amebiasis”, defende a orientação clássica, dizendo:

“Creemos que hoy por hoy la doctrina clásica debe mantenerse en todo su vigor, porque está fundada sobre una serie bien encadenada de hechos de observación indiscutible”.

Baseia Staffieri sua argumentação nos princípios que seguem: “1.º — la posibilidad de la infección humana por la ingestión de quistes; 2.º — la frecuencia incomparablemente mayor de la localización hepática en relación a las restantes, hasta alcanzar en alguna estadística el 51% de los casos de disentería llegados a la necropsia; 3.º — el orden de frecuencia rapidamente decreciente con que se constatan, después de la hepática, la localización pulmonar por una parte y la cerebral y demás localizaciones viscerales por otra; 4.º — las constataciones de crópsicas de todas las épocas”.

Mais adiante termina dizendo: “Hagamos notar, sin embargo, que no todos los problemas de ben considerarse clara e definitivamente resueltos por lo que respecta a la patogenia de la infección y e de algunas de sus metástasis. No es imposible que en algunos casos la infección pueda hacerse por otras vías y la existencia veresímil de bronquitis, conjuntivitis o cistitis, sin lesión parasitaria intestinal, sugieren la posibilidad — sólo la posibilidad — de otras vías de ingreso y plantean una interesante hipótesis de trabajo a los futuros investigadores”.

Não somos tão taxativos quanto o eminente mestre argentino e, apesar de reconhecermos o valor de sua argumentação, não podemos deixar de salientar a existência indiscutível de casos de amibemia (Petzetakis), tendo em conta que na grande maioria dos casos a localização primitiva é intestinal e só secundariamente o mal se generaliza.

Entretanto, sob outro ponto de vista, e mercê das perturbações metabólicas profundas que ela determina no organismo, a amebíase pôde e deve ser encarada como moléstia geral, quer se inicie ela pelo intestino, quer por outro órgão.

A nossa observação tem sido orientada ultimamente por essas alterações.

Impressionados com o comprometimento, por vezes acentuado, do estado geral dos doentes e com um certo número de sinais, especialmente nervosos, que êles apresentavam, teve um de nós (Marsiaj) a idéia de procurar no metabolismo intermediário de certos corpos a explicação dessa sintomatologia.

Deste modo, começamos por analisar pormenorizadamente as observações que já tínhamos em mão e, assim, com o auxílio desses dados clínicos e outros, sugeridos pelo estudo da ação local da ameba no intestino grosso, estudo que mais tarde desenvolveremos, resolvemos focar, em primeiro lugar, a oxalemia dos amebianos crônicos.

O presente trabalho é o primeiro de uma serie que está em preparação sobre as alterações metabólicas na amebiase intestinal crônica.

Apezar de ser pequeno o número de observações que apresentamos, (*) não quizemos retardar a sua publicação, em vista da originalidade da concepção dos nossos trabalhos. De fato, na vasta literatura manuseada, apenas encontrámos uma dosagem de ácido oxálico em um amebiano, feita acidentalmente por Loeper e Tonnet, sem que êstes autores, porém, pretendessem tirar as conclusões de ordem patogênica geral, que nós tentamos com as nossas pesquisas.

Como dissemos acima, a nossa hipótese de trabalho partiu principalmente da observação constante de sintomas nervosos, somáticos ou psíquicos, *em todos os doentes até agora observados*. Efetivamente todos apresentam, em menor ou maior escala, evidentemente sintomas nervosos.

Em 93,4% dos casos, o nervosismo era o sintoma dominante. Ora irritados, ora profundamente deprimidos, os doentes correm de consultório em consultório, ouvindo, cheios de esperança no início, desiludidos por fim, uma serie interminavel de diagnósticos.

Esta irritabilidade nervosa, com profunda instabilidade do sistema nervoso vegetativo, por vezes acompanhada de acentuada decadência física, leva o clínico aos diagnósticos mais contraditórios, desde ao de neurastenia ou psicastenia, até ao de tuberculose pulmonar.

A' depressão nervosa se juntou, em 80% dos nossos pacientes, uma cefaléia, que muitas vezes — 46,7% — culminou no quadro completo da enxaqueca, com perturbações visuais, vômitos, tonturas, etc.

Estas últimas as encontramos em 66,7% das anamneses.

A sensação de calor com ruborização parcial ou total da face, as palpitações, a insônia, são outros tantos sintomas frequentemente verificados nos amebianos.

(*) — Atualmente seu número sóbe a 180 casos estudados.

Ora em relação com os sofrimentos digestivos, ora sem coincidência evidente com êles, a sintomatologia neuro-psíquica acima referida é constante nos amebianos. Sua semelhança com as manifestações nervosas, magistralmente descritas por Bird, Primavera e Cantani na oxalemia crônica e já por nós algumas vezes encontradas no exercício clínico, nos fizeram pensar nesse distúrbio metabólico como élo capaz de fechar a cadeia patogênica dos sintomas nervosos da amebiose intestinal crônica, cadeia esta já esboçada por um de nós (*) com as seguintes frases: "Assim, o nervosismo, com as diversas variantes que já assinalamos, nada mais é do que a resultante dêste desequilíbrio vago-simpático, consequência da ação irritante do processo inflamatório sobre os plexos intraparietais do intestino ou da ação tóxica dos produtos retidos por estases prolongadas, especialmente cecais. Esta instabilidade nervosa é a exteriorização mórbida neuro-psíquica do desequilíbrio de um sistema neuro-vegetativo, as mais das vezes já constitucionalmente tarado. Aqui, mais do que em qualquer parte, o coeficiente individual entra em jôgo. O aspêto dos sintomas clínicos variarão de acordo com a predominância vagal ou simpática do paciente".

Ainda não conseguiram, porém, os autores determinar a causa deste desequilíbrio. Naturalmente que o responsável evidente é a amebiose. Entretanto, de que modo ela agia para produzir no organismo tão grandes perturbações era o que estava por determinar até agora. Veremos mais adiante, si não nos cabe uma bôa parcela de razão atribuindo á alterações metabólicas esta sintomatologia neuro-psíquica.

Da mesma fôrma, chamou-nos a atenção a riqueza e principalmente a variabilidade dos sintomas gastro-duodenais, contrastando singularmente com a pouca intensidade e, por vezes escassez, dos sintomas cólicos em grande número dos nossos doentes.

Assim, *na totalidade dos casos* encontramos sintomas gastro-duodenais e em menor número os intestinais (93,4%). As perturbações gastro-duodenais mais constantes apareceram em 83,3% dos doentes, ao passo que a constipação, o mais frequente dos sintomas intestinais, em 73,4%, a diarréia em 60% e o tenesmo retal em 50%.

Si, por um lado, toda a sintomatologia digestiva dos doentes pôde ser explicada pela ação local das amebas no intestino e, também, pelos reflexos que daí partem, não podemos deixar de salientar a coincidência, frequentemente encontrada nos nossos amebianos, da contemporaneidade da sintomatologia nervosa com a digestiva. Ora, esta associação é de regra na oxalemia. Nestas condições, podemos perfeitamente supôr que êsse distúrbio metabólico não seja extranho á sua patogenia nos nossos casos, como mais tarde veremos.

Seria por demais fastidioso comparar todas as correlações que existem entre o quadro clínico da oxalemia crônica, descrita pelas escolas italiana e franceza, e o que encontramos em todos os nossos doentes, com uma constancia verdadeiramente impressionante.

Obs. n.º	Registo	Doente	Idade	Ácido oxálico %
1	10631	A. M.	26	18mgrs.27
2	10694	A. P.	36	10mgrs.71
3	10747	A. R.	37	12mgrs.60
4	10861	A. D.	40	18mgrs.90
5	10896	G. F.	42	9mgrs.45
6	12053	L. R.	45	19mgrs.90
7	12242	C. B.	23	9mgrs.45
8	12196	O. B.	43	37mgrs.07
9	12423	B. M.	30	12mgrs.50
10	12486	J. P. S.	37	22mgrs.05
11	12526	J. S.	42	15mgrs.75
12	12895	A. R.	34	15mgrs.75
13	12894	E. B.	17	25mgrs.20
14	13014	A. C.	32	12mgrs.90
15	12630	C. P.	—	25mgrs.20
16	13018	T. H.	32	8mgrs.47
17	13135	A. C.	33	16mgrs.60
18	12830	A. P.	—	18mgrs.90
19	12197	J. L.	41	12mgrs.60
20	13229	V. G.	27	22mgrs.80

As taxas de ácido oxálico acima descritas foram todas determinadas antes de ser iniciado o tratamento anti-amebiano. Em todos os casos ainda a pesquisa nas fezes de amebas e quistos foi positiva.

O que em linhas gerais descrevemos foi o bastante, juntamente com os conhecimentos dos trabalhos de Loeper sobre a influência das verminoses e especialmente da teníase no tocante á oxalemia, para justificar a determinação sistemática da taxa de ácido oxálico sanguíneo de todos os doentes portadores de um processo de amebíase intestinal crônico, que se nos deparassem.

Foi o que fizemos. Alguns deles já figuram nos dados estatísticos aludidos; outros apresentam uma sintomatologia que não altera sinão em décimos as cifras relatadas. Desta fórmula podemos mantê-las, como de fáto acima as mantivemos, até que um número mais elevado de pacientes seja examinado e sua oxalemia determinada. (*)

Dosagem do ácido oxálico na sangue. Oxalemia fisiológica — Já vai longe a epoca em que o malefício causado pelo ácido oxálico no organismo era avaliado pelo simples precipitado dos sais urinários e principalmente de calcio, decorrente de reações químicas que se processam.

(*) — Os 180 casos até agora observados confirmam os dados do presente trabalho, sem uma unica exceção.

Não pode efetivamente em nossos dias ser interpretada a precipitação dos oxalatos como índice de aumento de ácido oxálico, mesmo porque é suficiente uma alteração do pH urinário para que este fenômeno se dê em presença de taxa normal de ácido oxálico.

A dosagem do ácido oxálico sanguíneo entra no rôl das pesquisas contemporâneas.

Não tardou que os experimentadores compreendessem a falibilidade da relação oxalúria-oxalemia, modernamente catalogada dentro das alterações de ordem metabólicas.

Devemos tomar em consideração o fato de ter sido sempre tida por fácil a dosagem do ácido oxálico da urina, o que entretanto não se verificou com a sua determinação quantitativa no sôro sanguíneo.

Muitas foram as técnicas idealizadas e muitas foram igualmente as causas de erro a remover. - Algumas destas falhas apresentavam-se de fácil deslocamento; outras, porém, persistiram. Nenhum método clínico de dosagem do ácido oxálico no sangue, diz Fiessinger, é isento de críticas e causas de erro. Temos para nós que o processo de Loeper e Tonnet, do qual nos ocuparemos mais abaixo, fornece resultados a molde de permitir conclusões seguras.

Entre as técnicas que bons resultados fornecem, deve-se citar a de Guillaumin em que a defecação do sôro é feita com o ácido tricloraético e o ácido oxálico é precipitado no estado de oxalato de cálcio. A titulação é feita por uma solução de permanganato de potássio em meio sulfúrico. Este processo impõe sua segurança por ser sempre feito com uma solução salina testemunha.

Outra técnica capaz de fornecer resultados satisfatórios é a de Morrel e Sarvonat. Aqui a defecação se faz por um reativo composto de ácidos fosfotungstíco e sulfúrico. A titulação é igualmente feita pelo permanganato de potássio. Nesta última fase é ainda dosado o desprendimento do óxido de carbono á qual Sarvonat empresta grande importância, achando mesmo a titulação exclusiva pelo permanganato de potássio falha em vista da presença de matéria orgânica.

Loeper classifica este método de complexo e não superior ao que abaixo descreveremos em detalhes. E' ainda de Loeper a afirmativa de que a defecação pelo ácido tricloraético é a ideal e não pelo ácido fosfotungstíco, atribuindo a este uma perda de 4 centgrs. por 10 ao passo que com o ácido tricloraético de meio centgr. apenas.

Vejamos agora o método que empregamos em nossas pesquisas e que nos parece fornecer os resultados mais precisos; descrevê-lo-emos com as modificações por nós introduzidas. A técnica original foi publicada por Loeper e Tonnet em "Le Journal Médical Français" página 209, ano 1934.

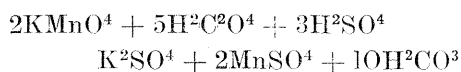
A maior quantidade possível de sôro (usamos em media 10 cc.) é diluída em duas vezes seu volume de água destilada; o todo é levado a uma capsula de porcelana. Juntam-se X gotas de ácido clorídrico e leva-se á ebulição. Ao líquido ainda quente acrescentam-se 10 cc. de solução de ácido tricloraético ao 1/5. Um abundante precipitado se forma, cuja dissociação se procede em um gral. Deixa-se esfriar e coloca-

se, em seguida, em um balão de precisão e junta-se água destilada até completar 50 cc. Filtra-se e um volume determinado (10 ou 20 cc.) do filtrado é colocado em um tubo de ensaio; juntam-se a seguir II gotas de solução alcoólica de fenolftaleína. Neutraliza-se pelo amoníaco até a obtenção de uma leve coloração rósea. Algumas gotas de ácido acético são postas até o desaparecimento da referida cor rósea. O líquido é, em seguida, passado para dois tubos de centrifugação, de modo a ficarem tarados e cada um é completado com 2,5 cc. de uma solução de cloreto de cálcio a 10%. Deixa-se em repouso por espaço de 24 horas. Um precipitado de oxalato de cálcio forma-se no fundo dos tubos. Procede-se à centrifugação e o precipitado é lavado duas ou três vezes. Dósa-se o ácido oxálico em presença de uma solução fraca de ácido sulfúrico, a quente, por uma solução N/100 de permanganato de potássio.

Cada cc. da solução de permanganato de potássio corresponde a 0,00063 de ácido oxálico hidratado.

O cálculo final resume-se no seguinte: multiplica-se o número de centímetros de permanganato gastos pelo fator 0,00063, tomando naturalmente, em consideração a quantidade de sôro contida no líquido defecado que se utilizou e o resultado é dado em miligramas per cento.

A reação processa-se do seguinte modo:



Tratando-se de uma dosagem manganométrica, um litro de solução normal de permanganato de potássio contém 1/5 da molécula-grama. Cinco litros contém um mol e dez litros os dois mol equivalentes aos cinco de ácido oxálico. Donde 10.000 cc. de KMnO^4 N/100 correspondem a

$$5 \times 126,05 \text{ de } \text{H}^2\text{C}^2\text{O}^4 \text{ . } 2\text{H}^2\text{O}$$

Portanto:

1 cc. de KMnO^4 corresponde a 0,00063.

Aproximadamente uma centena de dosagens temos praticado com o método acima descrito. Estas dosagens, na grande maioria, foram feitas por um de nós (Weinmann), tendo sido ultimamente confiadas á assistente de química do nosso serviço laboratorial, dra. Juracy Lund. Os resultados obtidos nos levam a crêr na precisão do processo de Loeper e Tonnet.

As taxas medias, que consideramos normais, oscilam entre 1 e 3 mgrs. per cento, taxas estas um pouco mais elevadas do que as citadas por autores estrangeiros, como veremos mais abaixo.

Para Loeper e Tonnet as taxas normais seriam de 1 a 2 mgrs. per cento. Consideram ainda o ácido oxálico no sangue normal como quasi imponderável e admitem uma ligeira hiperoxalemia fisiológica e alimentar. Referem-se os mesmos autores aos resultados de 0,gr.700 encontrados nas grandes oxaleмииs.

P. Le Gendre, no tratado de Vidal, diz que um litro de sangue não contém mais que um centígrama.

Fiessinger dá igualmente no sangue normal uma quantidade imponderável. Mais adiante afirma "em certos casos patológicos, a taxa de ácido oxálico pode variar de 0,gr.002 a 0,gr.015 e mesmo 0,gr.040%.

São estas as considerações que se nos afiguraram perfeitamente cabíveis neste capítulo do nosso trabalho. Si nos extendemos em minúcias referentes á técnica do doseamento do ácido oxálico no sangue, com as respectivas modificações por nós introduzidas, outro fito não tivemos senão divulgar um processo que em nossas mãos forneceu os melhores resultados e torná-lo padrão para futuras indagações de ordem experimental, que ora nos ocupam, constituindo outros trabalhos a publicar.

Ligeiras considerações em torno do metabolismo do ácido oxálico —

Entre os ácidos orgânicos cujo estudo, especialmente do metabolismo, tem ultimamente merecido particular cuidado, o ácido oxálico ocupa, sem dúvida, um lugar de destaque; a sua determinação quantitativa no sangue cresce de importancia e tende atualmente a se introduzir na clínica.

Revolvendo a literatura, relativamente escassa, referente ao metabolismo do ácido oxálico, as primeiras referências se nos deparam em 1787. Neste ano Brugnatelli descrevia os cristais de oxalato de cálcio encontrados em sedimentos urinários. A este fato parece que pouca ou quasi nenhuma atenção foi dispensada. Aproximadamente um século depois se começou a coadunar dentro de um mesmo plano de estudo determinada fenomenologia concomitante com a oxaluria. Aqui já eram conhecidos processos para a determinação quantitativa do ácido oxálico na urina. Surgiram, então, os trabalhos de Prout que descreveu com certa minúcia a coexistência do diabete e oxaluria. Esta aserção de Prout encontra em nossos dias plena confirmação, pois é quasi regra encontrar-se uma hiperoxalemia na entidade mórbida acima referida.

Seguindo nesta ordem de considerações, em 1842 deparamos com referências de Bird que observou, não só fenômenos nervosos, como ainda uma sintomatologia digestiva em casos de oxaluria.

Como vimos, a atenção dos pesquisadores estava volvida exclusivamente para a eliminação urinária do ácido oxálico e era baseado neste fenômeno que as conclusões se faziam.

Coube a Garrot a primeira verificação do ácido oxálico no sangue de gotózos. Foram, pois, os estudos dêste sábio que abriram o cenário para um capítulo interessantíssimo da medicina hodierna.

Em 1912, no Congresso de Medicina da Língua Francêsa, reunido em Paris, Loeper e Lambling mostraram a maior frequência do que comumente se julgava da hiperoxalemia e com êles a questão passou para o estudo da patologia experimental.

E' de inteira justiça salientar a obra de Soulié, Tonnet e Loeper, a quem se devem os primeiros estudos sistematizados da questão. Loeper merece lugar de destaque pelas magistrais contribuições prestadas, esclarecendo até certo ponto fatos que permaneciam no terreno das hipóteses. Diga-se, porém, de passagem, que a última palavra no metaboli-

mo do ácido oxálico ainda está por ser dada. Sinão vejamos: já o primeiro passo na avaliação da oxalemia, ou sejam as técnicas dosimétricas, não são isentas de falhas, como vimos ao nos ocuparmos desta face do problema, descrevendo o método por nós seguido com a crítica necessária e os resultados que dêle devemos auferir.

Outra questão de não menos importância é a da origem do ácido oxálico no organismo. Embora muito se tenha feito neste sentido, uma nebulosa ainda envolve o assunto.

Não podemos deixar de citar as três fontes consideradas clássicas quanto á origem do ácido oxálico: alimentos, fermentações intestinais e tecidos.

Por um exame de conjunto salientam-se duas escolas que estudam a questão experimentalmente: a francesa, que tem á frente Loeper e a italiana, onde sobresaem os nomes de Viale e de Lucia.

Assim, já se acham removidas certas noções puramente teóricas para encontrar aplicação ampla na prática.

E' sabida a precipitação de cristais de oxalato de cálcio pelo acréscimo de bicarbonato de sódio á urina e em caso de oxaluria intensa igualmente intenso é o precipitado formado em condições idênticas. De outro lado o cloreto de magnésio não precipita os referidos cristais, o que prova a ação anti-precipitante do magnésio, no dizer de Loeper.

Das linhas acima uma dedução se depreende forçosamente: o meio alcalino favorece a combinação do ácido oxálico, aparecendo sob forma de oxalatos, o que por sua vez vem demonstrar maior ou menor quantidade de ácido oxálico eliminado.

Estariamos diante da solução de um magno problema.

Seria fácil, assim, avaliar a hiperoxalemia. Oxaluria e oxalemia nem sempre correm paralelamente. Caímos, então, de cheio nas alterações do metabolismo. Em última análise, a verificação de taxa alta de ácido oxálico no sangue, ao lado de baixa na urina, o que equivale a dizer uma possível inibição á permeabilidade renal, desencadeia uma fenomenologia da qual nos ocuparemos na ocasião oportuna.

A questão primacial seria, pois, determinar a origem do ácido oxálico no sangue, quer em proporções normais, quer aumentado por causas múltiplas, cujo mecanismo íntimo, entretanto, continúa a desafiar a argúcia dos experimentadores. Conhecidas as causas, com eficácia, naturalmente, seriam combatidos os efeitos.

De um modo geral, por via exógena, o ácido oxálico é levado, segundo Loeper, por alimentos oxalóforos, nos quais êle já se encontra por natureza e oxaligenos, os que podem originar através de seu metabolismo.

Entre os primeiros alimentos citam-se diversos legumes e como oxalígenos encontram-se em primeiro plano os hidratos de carbono.

Referem-se ainda os autores a uma origem endógena — é verdade, em muito menor escala — com séde indubitável nos tecidos.

Si o ácido oxálico póde nascer do assucar alimentar do homem como das plantas, êle nasce igualmente dos tecidos(Loeper). Si formarmos ao lado dêste autor e seus colaboradores, um fato concludente, baseado na histofisiología, se nos depara.

Vejamos pela ordem. Em quasi todas as células encontramos o glicogenio; é, porém, evidenciável sómente em algumas delas, como fibras musculares, leucócitos e célula hepática. Nesta última principalmente, com técnicas especializadas, e em determinadas fases de funcionamento, o glicogênio é sobremodo abundante. Continuando nosso raciocínio, trazemos á baila a conhecida função da glândula jecoral no diabete. Ora, é igualmente sabida que a hiperoxalemia se faz observar no diabete.

Baseado em fatos experimentais, Viale e Loeper afirmam que a insulina é um dos melhores medicamentos atualmente conhecidos para combater o excesso de ácido oxálico sanguíneo. Loeper e Sarvonat conseguiram o mesmo fim com extrato de fígado.

Em face destas provas terapêuticas, não é infundada a origem endógena do ácido oxálico, estando em primeira linha a célula hepática e depois os elementos celulares acima citados.

Reforçando a participação hepática neste assunto, citamos ainda Loeper, segundo o qual um desvio no funcionamento deste órgão seria capaz de produzir uma hiperoxalemia, atribuindo-lhe também papel importante na destruição do ácido oxálico.

Êstes fatos extraordinariamente curiosos, cremos, não deixam pairar dúvidas quanto a origem endógena do ácido oxálico; o que não está suficientemente claro é o mecanismo, mergulhado ainda na obscuridade.

Loeper, Soulié e Tonnet em seu magistral trabalho "Les origines de l'oxalemie", Presse Médicale, página 961, ano 1931, afirmam: "admitimos que um distúrbio qualquer do funcionamento normal do fígado, do coração e do músculo pode fazer nascer o ácido oxálico dos assucares e do glicogênio que os constitúe e que a ação destes órgãos não se limita, segundo as experiências de Sarvonat e nós próprios, á sua simples destruição". Terminam os referidos autores, com as seguintes conclusões referentes á origem do ácido oxálico no homem:

- 1.º — Na absorção excessiva ou na assimilação retardada dos assucares.
- 2.º — No metabolismo defeituoso e retardamento dos glucídios nos tecidos, e sobretudo do glicogênio.
- 3.º — Na formação intrainestinal do ácido oxálico dependente de certos parasitos, como a tenia.

Aqui terminamos esta serie de considerações. Não queremos, entretanto, silenciar sobre os ensaios experimentais que ora nos ocupam. Queremo-nos referir á oxalemia em face do metabolismo dos hidratos de carbono e do cálcio na amebiase. Êstes trabalhos virão á luz, quando confirmadas com maior número de observações as primeiras experiências. (*)

Amebiase e oxalemia. Suas relações recíprocas. Ensaio patogênico. —

Si examinarmos detidamente os resultados obtidos pelas dosagens de ácido oxálico no sangue dos nossos pacientes, veremos que, em todos, os algarismos estão acima da taxa normal, o que evidencia que essa oxalemia é francamente patológica.

(*) — Os dados que atualmente temos em mãos permitem-nos afirmar que a hiperglicemia em jejum é constante nos amebianos crônicos.

Sómente em três casos ela está abaixo de 10 mgrs. per cento, ou sejam 15% dos doentes. Em 6 está entre 10 e 15 mgrs. per cento (30%). Em outros 6 se mantem entre 15 e 20 mgrs. per cento (30%). Em 4 entre 20 e 30 mgrs. per cento (20%). Enfim, em um paciente a oxalemia atingiu á cifra verdadeiramente excepcional de 37mgrs.04 per cento (5%).

Ficou, dessa forma, fortemente amparada nossa hipótese de atribuir a amebiase uma ação perturbadora do metabolismo do ácido oxálico.

Com efeito, julgamos que, em pacientes como os nossos, em que se pôde excluir toda causa atualmente conhecida, capaz de determinar uma hiperoxalemia, inclusive as verminoses, a existência constante de taxas tão elevadas de ácido oxálico só pôdem ser atribuídas á amebiase de que são portadores.

Assim, como, pois, explicar esta ação altamente perturbadora da amebiase intestinal crônica sôbre o metabolismo do ácido oxálico?

Ora, como vimos anteriormente, existem alimentos a que Loeper chamou de oxalígenos, que originam de modo indirecto o ácido oxálico no tubo digestivo, em opposição aos denominados oxalóforos, que o trazem em sua composição sob fôrma de sais.

Os alimentos oxalígenos são principalmente constituídos por hidratos de carbono, pois as graxas e as proteínas puras não originam ácido oxálico (Lommel, Mohr e Salomon). E o que é mais interessante, os hidratos de carbono ingeridos dão maior oxalúria do que quando injetados sob a pele (Mayer e Hildebrand Loeper).

Nestas condições tem-se dado uma certa importancia ás fermentações intestinais, o que faz com que Viale diga: "...si não a única nem a principal fonte, não se pôde negar que um pouco de ácido oxálico se origine das fermentações intestinais, especialmente dos hidratos de carbono".

Muitos germes, saprofitas ou patogênicos do intestino, são capazes de formar ácido oxálico, como confirmam inúmeras experimentações de Raulin e de Moliard com o *aspergillus*; de Zopf, com cultura de cogumelos; de Calmete, com *mucor Rouxi*; de Loeper, com a *tenia*, etc.

Pois bem: foram exatamente os trabalhos dêste último pesquisador e de sua escola sôbre o papel oxalígeno da *tenia*, ao qual já nos referimos, que nos despertaram a atenção para a ação local que a ameba poderia exercer no intestino grosso.

Assim, por uma concepção, na verdade um pouco simplista, poderíamos ligar a origem da oxalemia patológica por nós observada nos amebianos, a uma desintegração dos hidratos de carbono ingeridos, desintegração esta produzida em presença das amebas, a molde do mesmo fenómeno já observado por outros microbios e parasitos intestinais.

Além disto, por analogia com o que se passa com a *tenia* que, como o demonstrou Brault, é extremamente rica em glicogênio, poderíamos admitir, que o glicogênio da ameba, cuja quantidade nêste protozoario ainda está por determinar, desapareceria quasi inteiramente por autólise, com aparecimento de ácido oxálico.

O mesmo fenômeno se daria com as fórmulas quísticas, dado o seu contato íntimo com a parede intestinal e as lesões profundas e extensas que os parasitos determinam, a passagem do ácido oxálico á torrente circulatória dar-se-ia com relativa facilidade.

Esta hipótese é tanto mais provavel quanto sabemos que o exagero das fermentações intestinais, atestado clinicamente pelas crises diarreicas ou pela distensão do ventre e eliminação da gazes acusados pelos doentes, faz parte do quadro da amebiase intestinal crônica e é absolutamente constante em todos os nossos pacientes.

Entretanto, sem que se possa negar o papel que as fermentações intestinais e a ingestão exagerada de hidratos de carbono, tão frequentes nos regimes dos amebianos crônicos, possa exercer sobre sua oxalemia, não podemos deixar de chamar atenção sobre a possibilidade de uma perturbação do metabolismo intermediário dos hidratos de carbono destes doentes.

Ora, em se tratando deste assunto, é forçoso volver nossos olhos para o fígado, glândula que tem papel de primeira ordem no metabolismo dos carbo-hidratos.

E' por demais sabido que a célula hepática é o cenário de uma dupla fenomenologia: de um lado o acúmulo de glicogênio e de outro sua desintegração por autólise. Foram experiências, minuciosas e repletas de paciência, de Lesser, que o levaram a demonstração desta dupla função.

Por outro lado, podemos admitir que as toxinas produzidas por fórmulas quer vegetativas, quer quísticas de 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 electividade 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 amebiase poderia ser comparada, sob este ponto de vista, á difteria ou ao tétano. Apesar de quasi sempre localizada, ela agiria, também, á distancia por intermédio de suas toxinas.

Além desta, ainda de outra forma o fígado poderia ser alterado funcionalmente na amebiase 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 nascidos no intestino poderiam transformar-se em ácido oxálico.

Esta repercussão hepática da toxemia amebiana ou da própria amebemia se exteriorizaria 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.

Em apoio desta última hipótese estão as experiências de Lesser, que

demonstrou a diminuição do papel oxalodestruidor da célula hepática lesada.

Quanto á formação local de ácido oxálico no fígado, devemos citar as experiências de Loeper, o qual, trabalhando com um fígado que apresentava antes ser levado á estufa, 1.gr.28 de glicose e 0.gr.008 de ácido oxálico per cento de tecido fresco, apresentou depois de ser levado á estufa 2.grs.21 de glicose e 13 centgrs. de ácido oxálico, ou seja um aumento de quarenta per 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 este o animal usado por Loeper, e no coração de vitela e aumento com o fenômeno de autólise, produzido pela permanência do órgão na estufa e diretamente relacionado com a desintegração do glicogênio.

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

Sob este ponto de vista era de desejar que pudessemos trazer á luz as pesquisas que estamos procedendo sobre a insuficiência hepática na amebiase intestinal crônica. Infelizmente, porém, a nossa observação ainda é pequena, e só em momento oportuno serão publicados os resultados a que chegamos. Apenas podemos afirmar que as provas feitas são a molde de apoiar as hipóteses acima lançadas.

Além da ação tóxica da ameba sobre o fígado poderíamos ainda lembrar aquela que este protozoário pôde exercer sobre todos os tecidos do organismo. Ora, segundo os próprios trabalhos de Loeper, entre muitos outros, "un trouble quelconque du fonctionnement normal du foie, du couer et de muscle peut faire naître l'acide oxalique des sucres et de glicogène que les constitue et que l'action des ces organes ne se borne pas comme dans les expériences antérieures de Sarvonat et de nous-même á sa simple destruction".

Vemos, desta forma, até que ponto chegamos, admitindo uma ação geral, tóxica, da ameba sobre o organismo. Agindo sobre órgãos e tecidos ela determina tais alterações no metabolismo orgânico que, indiscutivelmente, sob este prisma, ela deve ser considerada como uma moléstia geral, toxêmica.

Admitida a hipótese que estabelecemos, de ser a amebiase intestinal crônica a responsável pela oxalemia patológica que observamos na totalidade dos nossos amebianos, poderíamos tentar uma prova dessa asserção no tratamento específico, pois, removida a causa, os efeitos deveriam cessar.

Entretanto, sabemos que aqui a situação é bem diversa daquela em que se encontraram Loeper, Soulier e Tonnet, os quais em um portador de tenia encontraram 11 centgrs. de ácido oxálico por mil, no sangue, e 4 dias após a expulsão da parasito sómente 3 centgrs.

Não só a cura da amebíase intestinal crônica é obtida após longo tratamento, sendo difícil determinar clinicamente quando ela se deu, como também as lesões e certas alterações de ordem química que ela produz no intestino grosso podem ser duradouras ou até definitivas, mesmo após a expulsão dos parasitos.

Assim, a oxalemia póde durante muito tempo persistir.

Nestas condições, dado o pouco tempo de observação que temos dos primeiros doentes em que foi dosada a oxalemia, não podemos apresentar provas de ordem terapêutica.

Ao iniciarmos o presente trabalho declaramos que um dos motivos que nos levou a dosar sistematicamente o ácido oxálico no sangue de amebianos que nos vieram ás mãos foi a sintomatologia que apresentavam, especialmente a nervosa e a digestiva.

Agora, que estamos certos da existência constante da hiperoxalemia nêstes doentes, resta-nos saber até que ponto podemos atribuir a êste distúrbio metabólico os sintomas por êles apresentados.

A sintomatologia nervosa póde e deve ser explicada, na nossa opinião, pelas elevadas taxas de oxalemia encontradas. Como já dissemos, o quadro nervoso que observamos nos amebianos crônicos mostra uma extraordinária semelhança com o da oxalemia crônica, descrito principalmente por Bird, Cantani e Primavera.

E' verdade que não podemos excluir a possibilidade da ação irritante do processo inflamatório sôbre as terminações nervosas intra-parietais do intestino, nem tão pouco a ação dirêta de outros produtos tóxicos sôbre o sistema nervoso. Mas, nêste último caso, podemos admitir também que o fígado seja lesado por êstes compostos tóxicos e que, assim, o seu poder oxalodestruidor seja diminuído, dando como consequência a hiperoxalemia.

De que modo, porém, o ácido oxálico age sôbre o sistema nervoso?

Ora, sabemos a ação dirêta dêste corpo sôbre a célula nervosa, demonstrada pelas experiências de grande número de autores, como Kussner, Paulus, Sarvonat, Rûbiér e Loeper etc. em animais e pela riqueza em ácido oxálico do cérebro de diabéticos e urêmicos em estado comatoso (Loeper).

Além disso, é conhecida a grande descalcificação que sofre o organismo na intoxicação oxálica, aguda ou crônica.

Assim sendo, é fácil de compreender como uma célula nervosa, desguarnecida de um de seus grandes protectores que é o cálcio e, por sua vez, irritada por um tóxico, como o ácido oxálico, venha a exteriorizar clinicamente o seu sofrimento.

Em relação á calcemia dos amebianos, não podemos deixar de citar o nome de nosso prezado amigo, dr. Vidal de Oliveira, que, com sua reconhecida capacidade profissional, está pesquisando com afincio sôbre este assunto.

Quanto á sintomatologia digestiva que os amebianos crônicos acusam, queremos crêr que, em parte, ela pode ser, também, explicada pela hiperoxalemia.

As experiências dos autores citados acima e de outros mais, demonstram que as injeções sub-cutâneas ou venosas de solução de ácido oxálico ou oxalatos revelam, entre outras, uma "action neuro-musculaire, la plus importante, se traduisant par des phénomènes d'excitation spasmodique suivis de parésie persistantes..." e "mucorrhée qui traduit sans doute l'élimination intestinale du poison..." (Loeper).

Pois bem, na amebiose intestinal crônica, o espasmo cólico é de regra e em geral rebelde á medicação específica. Da mesma forma, sabemos a resistência que apresentam ao tratamento as perturbações gastroduodenais.

Sob este ponto de vista, poderíamos dizer que, si a amebiose intestinal engendra a hiperoxalemia, esta, por sua vez mantém no aparelho digestivo condições que favorecem o desenvolvimento do parasito, isto é, contribue para a formação ou ao menos para a acentuação dos espasmos, com consequente estase fecal e, principalmente, produz uma intensa secreção mucosa que, como se sabe (Jean Rachet, in *Maladies de l'intestin* — Bensaúde — pag. 246) constitue o elemento nutridor da ameba.

Os sinais de sofrimento geral do organismo que os amebianos apresentam, tais como, fadiga, abatimento, palidês, emagrecimento, têm, naturalmente, uma patogenia complexa; mas para elucidação da qual não deve ser esquecida, também, a hiperoxalemia, pela descalcificação orgânica, pela hipertensão arterial e pela anemia que pôde determinar.

No que se refere ás dores expontâneas que os pacientes acusam, não devemos deixar de salientar que a oxalemia crônica pôde nelas, em muitos casos, gozar certo papel. São bem conhecidas as crises nevralgias abdominais descritas por Loeper e Esmonnet sob o nome de celiacias e tão frequentemente encontradas na oxalemia.

Com este rápido esboço patogênico dos sintomas da amebiose intestinal crônica não quizemos demonstrar, de modo algum, que toda sintomatologia desta afecção dependa da hiperoxalemia.

Si estamos convictos que esta perturbação metabólica goza um papel de primeira ordem na patogenia dos sintomas nervosos e em menor gráu na dos digestivos, nem por isso ousamos dar-lhe um valor exclusivo para a explicação patogênica dêstes e ainda menos para a dos outros sintomas de amebiose intestinal crônica.

O que queremos é chamar atenção para um distúrbio metabólico, constante em todos os amebianos crônicos, que até agora tinha passado despercebido e que, encerra, quiçá, a chave de muitos problemas insolúveis da amebiose intestinal crônica.

Esboço terapêutico—A presença constante de taxa elevada de ácido oxálico dos nossos doentes nos obriga a revisar um dos mais importantes capítulos da amebíase intestinal crônica: o do tratamento.

Encarada como moléstia de repercussão metabólica, sua terapêutica não deve mais visar somente a colite e sim, também, as suas consequências de ordem geral.

Assim, visando a hiperoxalemia, que representa a perturbação ora em estudo, devemos, na medida do possível, abolir da alimentação os alimentos oxaloforos e diminuir o uso dos oxaligenos.

Si dos primeiros é fácil encontrar a lista completa, a respeito dos últimos as discussões ainda não cessaram, procurando uns — e estão com a maioria — demonstrar que os carboidratos são os mais oxaligenos, outros que a carne. Seja como fôr, dada a quasi impossibilidade de abolir ambos, simultaneamente, da alimentação de um amebiano, é suficiente que dêles não se abuse.

Para diminuir as fermentações intestinais temos não só o regime e o tratamento específico, como também os vários fermentos láticos, o carvão...

No sentido de evitar a absorção ao nível da mucosa intestinal de ácido oxálico aí formado, devemos administrar sais insolúveis de cálcio, os quais formam oxalato de cálcio insolúvel que é eliminado pelas fezes.

Admitida a hipótese da insuficiência hepática na amebíase intestinal crônica, a terapêutica deve visar este ponto da questão com todos os meios que dispomos atualmente para tal fim.

Além disso, partindo da idéia de que a hiperoxalemia dos amebianos depende de uma perturbação no metabolismo dos hidratos de carbono, julgamos de mais alta importância o uso da insulina, já desde 1926 preconizada por Viale no tratamento daquele distúrbio metabólico.

Indispensável, por fim, a recalcificação intensiva do organismo do amebiano crônico, em vista da própria ação descalcificante brutal da oxalemia crônica.

Um cuidado, porém, se impõe. E' o de não transformar o doente em um simples "comedor de drogas. Depende, naturalmente, do critério clínico do médico assistente, a aplicação oportuna e sábia de cada um dos medicamentos que visam o combate do parasito e de suas consequências.

Vemos, assim, por este rápido esboço terapêutico o quanto se torna complexo e delicado o tratamento de um doente portador de uma amebíase intestinal.

Já se foi o tempo em que uma meia duzia de elisteres antisepticos "curavam" a clássica "disenteria amebiana crônica".

Hoje não é mais possível deixar de ver, por traz do intestino, o organismo todo.