

TERRENO ENDOCRINOPÁTICO E INFECCÃO. (CONSIDERAÇÕES CLÍNICO-EXPERIMENTAIS)

por

J. A. DE MESQUITA SAMPAIO

Chefe do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Assistente da 3.ª Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

e

ECÇA PIRES DE MESQUITA

Médico do Instituto Adolfo Lutz e Chefe do Laboratório do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

GENERALIDADES — Na abertura do XXII Congresso de Medicina, reunido em Paris, em outubro de 1932, BEZANÇON (1932) proclamou: “ce fut Pere de l'étiologie et de l'étiologie spécifique”. E acrescentou: “au lieu de penser maladie spécifique, nous pensons modalités réactionnelles spécifiques.”

O terreno sobre o qual as infecções evoluem representa grande contingente no que respeita a forma clínica da exteriorização da moléstia.

A ampliação das investigações sobre os processos de defesa correlacionados com as funções endócrinas possibilitarão conhecimento mais perfeito dos fenômenos naturais de resistência e de imunidade.

MARAÑÓN (1934), ao se referir aos “fatores predisponentes de la infección focal”, nos mostra as seguintes cifras da Secção de Reumatismo de seu Instituto:

Constituição.	}	Normal	9%	} 67%
		Infantil hipoplásica	8%	
		Astênica	59%	
		Pícnica	18%	
		Displásica.	6%	

E conclui: “el total de los reumatismos focales en las constituciones hipo-evolutivas (infantil y astenica) ligada a una vulnerabilidade especial

Trabalho apresentado ao Serviço de Fisiologia do Prof. Aloysio de Paula, da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, em 13 de maio de 1950 e entregue para publicação em 27 de agosto de 1952.

del tecido mesenquimal, es, pues, de 67 por 100 (59+8), demostrandose entre esta constitución y el reumatismo focal la misma relación que vimos, casi con iguales cifras, para el reumatismo cardiarticular”.

BERARDINELLI (1936) chama a atenção para : “as doenças independentes de qualquer agente infeccioso cósmico ou traumático, as chamadas doenças constitucionais, que buscam a sua origem em profundas e, às vezes, longínquas perturbações evolutivas”.

Vejamos, agora, um caso concreto, de observação própria, para exemplificar.

E. K. — diagnóstico clínico : insuficiência suprarrenal ; algias ; amigdalite. Prova de Viggo-Schmidt modificada por MESQUITA SAMPAIO e catáb. (1945) positiva tardia ; fig. 1. Exame histopatológico da amígdala : extensas lesões do epitélio, inúmeras vezes com infiltração perivascular e lesões inflamatórias do parênquima ; presença de microabcesso justaeptelial ; fig. 2.

Nesse paciente, o quadro era representado por : intensa reação da amígdala com occipitalgia matutina, mialgias laterocervicais, adenopatia retromaxilar dolorosa, nevralgias torácicas e dos membros, profunda astenia com baixa pressão arterial, aquém de 9 a máxima e mínima 6 ; surtos febris freqüentes com a manutenção de temperatura sub-febril ; potassemia aumentada com hipossodemia, além do quadro de anoxia peculiar à insuficiência suprarrenal ; fig. 3.

Seguramente, o comprometimento da capacidade funcional das suprarrenais, patenteado pela sintomatologia e pouca defesa do paciente aos freqüentes surtos infecciosos, respondia por um teste tão pouco expressivo — prova de Viggo-Schmidt apenas positiva tardia ; fig. 1. Procedida à amigdalectomia e completada a cura com a polivitaminoterapia, hormonioterapia cortical, regime hipercloretado e hiperprotéico, a evolução desse caso, contudo protraída, foi integralmente favorável.

Consideremos, agora, o caso da estafilocócia em relação ao terreno.

BARNES (1939) realçou a freqüência com que as formas de furunculose aparecem nos jovens de 17 a 25 anos, com metabolismo basal baixo. Estudou mesmo uma epidemia de furunculose observada num colégio em que os pacientes apresentavam hipometabolismo. As medidas que permitiram a elevação do metabolismo foram de grande proveito no combate daquele surto epidêmico.

MARAÑÓN (1938) também salienta a maior facilidade com que os hipotireóides estão sujeitos às piodermites, bem como os bons resultados que a tiroxina representa como elemento da cura desses pacientes. Inúmeros são os casos e inúmeros são os observadores que têm procurado mostrar a importância do “terreno endócrino-constitucional” relativamente à infecção estafilocócica.

Em relação à tuberculose, cuja significação médico-cirúrgica e higienosocial prescinde de encarecimento, virá, muito a propósito, um estudo de J. MOREIRA DA FONSECA (1935).

Com efeito, por essa época, êsse provecto mestre da Medicina brasileira, baseado em extensa bibliografia, apresenta um trabalho sôbre a influência da tuberculose nas afecções endócrinas em geral, tirando, entre outras, as seguintes conclusões :

- a) As glândulas de secreção interna exercem um preponderante papel na defesa do organismo contra os malefícios do bacilo de Koch.
- b) As glândulas de secreção interna sofrem, comumente, êsses malefícios causados pelo bacilo de Koch.
- c) A tuberculose das glândulas de secreção interna pode ser: específica ou folicular e inespecífica ou inflamatória, a evidenciar a importância que se deveria dar a êsse sector da Fisiopatologia humana.

Quanto ao tipo constitucional e infecção tuberculosa, PENDE (1932) adverte : "perché la prima aggressione resta debellata e imprigionata in alcuni individui per tutto il resto della vita, in altri a um certo momento riprende vigore, assumendo decorso, forma anatomica, localizzazione diversa."

Assim, distingue êsse referido autor cinco variedades principais de hábitos longilíneos, segundo o seu comportamento "vis-à-vis" da tuberculose.

- 1.^a — Variedade longilínea hipertireóidea pura ou harmônica e hipertireóidea hipoparatiroides (espasmofilia).
- 2.^a — Variedade longilínea eunucóide.
- 3.^a — Variedade longilínea hiperpituitária ou hiperpituitária-hipogenital.
- 4.^a — Variedade longilínea hipertímica-hipogenital.
- 5.^a — Variedade longilínea hipossuprarrenalica.

Consoante afirma Pende, a resistência à tuberculose dessas cinco variedades de tipo longilíneo se apresenta em ordem decrescente, de acôrdo com sua enumeração.

Essas considerações são aplicáveis aos vários tipos de infecção, mas, no presente trabalho, focalizaremos a infecção estafilocócica, inspirados em nossas experiências.

Com referência ao terreno, ressaltaremos a importância que as suprarrenais desempenham como fator de defesa e, como tal, impõe-se uma vista sucinta sôbre "Le syndrome général d'adaptation" de SELYE (1946).

Pôsto isso, como esquema dêsse estudo, os seguintes itens devem ser abordados :

- a — Infecção estafilocócica.
Diagnóstico de laboratório das estafilocócias.
Classificação dos estafilococos.
- b — Síndrome geral de adaptação de Selye.
- c — Profilaxia das infecções.
- d — Terapêutica das infecções à luz da Endocrinologia.

A — INFECCÃO ESTAFILOCÓCICA.

Na infecção estafilocócica, que, às vêzes, atinge, na coletividade, aspectos de verdadeiras epidemias, é preciso que se leve em conta o agente causal e o terreno em que se desenvolveu a infecção.

Quanto ao terreno, inúmeros são os exemplos da influência que representa o grau diverso de resistência do organismo a todo tipo de infecção, bastando a citação de alguns exemplos para que se tenha idéia do fato.

Quanto ao agente etiológico, no caso o estafilococo, seria necessário um estudo da sua biologia a-fim-de se estabelecer qual o método mais rápido, prático, simples e sensível de se avaliar o poder patogênico.

DIAGNÓSTICO DE LABORATÓRIO. CLASSIFICAÇÃO DOS ESTAFILOCOCOS.

O estafilococo é um germe Gram-positivo que, quando cultivado, em meio sólido especialmente, se apresenta disposto em forma de cachos semelhantes aos cachos de uva. Representa a causa de um sem número de moléstias, entre as quais sobressaem: as estafilocócias cutâneas, sob suas variadas formas (foliculites, estafilodermites, piodermites, dermatites); certos casos de escarlatina, segundo STEVENS (1927) e STAKE (1927), entre outros autores; a osteomielite; as artrites supurativas; as pneumonias estafilocócicas; as afecções cardiovasculares; as estafilocócias renais e perirrenais; as meningites estafilocócicas; os abscessos cerebrais; as septicemias.

O diagnóstico de laboratório das estafilocócias se prende a dois fatores:

- 1 — isolamento do germe e identificação.
- 2 — pesquisa da patogenicidade da raça isolada.

A primeira parte é feita segundo a técnica bacteriológica rotineira. Entretanto, a pesquisa da ação patogênica de uma determinada raça tem dado lugar a um grande número de trabalhos. Os mais modernos são unísonos em relegar para plano inferior o caráter de pigmentação dourada, de tanta importância anterior. Das numerosas provas de pesquisa de ação patogênica, somente duas são hoje aceitas como tendo valor: a da plas-mocoagulação e a de hemólise. A primeira é evidentemente melhor, porque é mais simples, de mais rápida execução, mais sensível e mais precisa.

Isolado o germe e pesquisada a presença ou não de ação patogênica, o mesmo deve ser classificado.

Uma classificação simples e com vistas à ação patogênica ou não do germe é de que tanto necessita o clínico como o cirurgião, o especialista como o higienista. Inúmeras são as classificações estabelecidas :

- 1 — Classificação segundo a pigmentação.
- 2 — Classificação bioquímica.
- 3 — Classificação serológica.
- 4 — Classificação segundo a importância médica.

As duas primeiras são muito criticáveis, porque a pigmentação e as propriedades fermentativas do estafilococo não só podem apresentar variação, como ainda pouco exprimem com relação á ação patogênica do germe.

A classificação serológica tem seu valor, mas não pode ser tomada isoladamente, pois levaria a erros de interpretação.

Foi estabelecido (MESQUITA, 1944) um tipo de classificação baseada na pigmentação, hemólise e plasmocoagulação, que parece preencher as finalidades da prática, pois dá uma idéa, tanto quanto possível exata, do valor em Patologia médico-cirúrgica e em Higiene, da raça isolada.

CLASSIFICAÇÃO DO ESTAFILOCOCO SEGUNDO EÇA PIRES DE MESQUITA

Pigmentação	Hemólise	Plasmocoagulação	Nomenclatura
Dourada	+	+	<i>Staphylococcus pyogenes hemolyticus.</i>
Branca	+	+	
Citrina	+	+	
Dourada	—	+	<i>Staphylococcus pyogenes anhemolyticus.</i>
Branca	—	+	
Citrina	—	+	
Dourada	+ ou —	—	<i>Staphylococcus saprophyticus.</i>
Branca	+ ou —	—	
Citrina	+ ou —	—	

A presente classificação teve por finalidade, com uma simples denominação, dar uma idéa da presença ou não de ação patogênica do germe classificado. Sob o ponto de vista clínico e também sob o ponto de vista higienossanitário, apresenta ela a vantagem de dar ao médico, bem como ao higienista, um melhor auxílio na interpretação dos resultados de laboratório, pois a ambos não interessa saber se o estafilococo isolado é branco, amarelo

ou citrino, mas sim se êle tem ou não capacidade de ação patogênica. Ora, pela presente classificação, quando se falar em *Staphylococcus pyogenes hemolyticus* ou em *Staphylococcus pyogenes anhemolyticus*, já se está, automaticamente, falando em germe patogênico, enquanto que, ao se falar em *Staphylococcus saprophyticus*, já se está indicando que o germe não é dotado de ação patogênica, ou por outra, não é hemolítico nem coagulante para o plasma.

Esta necessidade de uma identificação que satisfaça ao clínico, ao cirurgião, ao especialista em Saúde Pública e ao próprio homem de laboratório não diz respeito somente aos estafilococos mas, sempre que possível, deveria ser utilizada para uma boa série de germes que muitas vezes são classificados em função de suas atividades bioquímicas, do aspecto de sua colônia em cultura pura e de muitas outras características que nada informam ao médico ou ao especialista sob o aspecto prático da ação que tais germes exercem sobre o organismo humano.

B — SÍNDROME GERAL DE ADAPTAÇÃO DE SELYE ; fig. 4.

INTRODUÇÃO — “A adaptação ao meio que nos envolve é uma das reações fisiológicas mais importantes da vida ; poder-se-ia mesmo dizer que a capacidade de adaptação aos estímulos exteriores é a característica essencial da matéria viva”.

Assim inicia Selye o capítulo em que estuda as relações da síndrome geral de adaptação com a clínica humana, na qual põe em relêvo o papel da Endocrinologia.

Entre nós, muito se tem exaltado o valor das suprarrenais nas moléstias infecto-contagiosas, quer agudas, quer crônicas, devendo ser recordado o trabalho de ANNES DIAS (1940), em que o autor estuda os “Problemas clínicos da insuficiência suprarrenal”, passando em revista as conseqüências da gripe, da difteria, da pneumonia e de outras infecções sobre a citada glândula.

CLEMENTINO FRAGA (1928) apresenta à “American Society of Tropical Medicine” sua comunicação sobre : “Síndrome suprarrenal e impaldismo”, na qual evidencia lesões anátomo-patológicas das suprarrenais de origem palúdica.

ALMEIDA PRADO (1949) publica bem documentada conferência sobre um caso de “Amiloidose e artrite reumatóide”, em que são comprovados, por biópsia, substância amiloidéica testicular, depósitos amilóides no fígado ; por sua vez, o doseamento dos 17 cetosteróides na urina revelou a baixíssima taxa de 0.350 mg de hormônios esteróides e, assim, o hipometabolismo basal de menos 22% está selado pela cifra de 279% de hipercolesterolemia. Ademais, a biópsia ganglial jugular direita revelou a etiologia : “tuberculose caseosa”.

Modernamente, se tem verificado, além do mais, a grande importância que representam as suprarrenais nas reações orgânicas do indivíduo a um grande número de estímulos, tais como traumas, intervenções cirúrgicas, moléstias agudas e crônicas, etc.

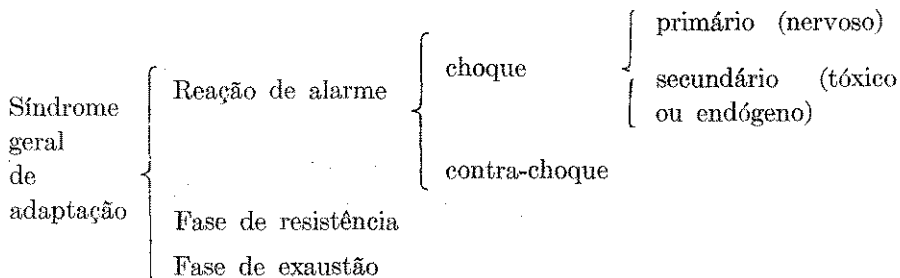
O estudo das suprarrenais em relação aos grandes queimados e qual o papel dessa glândula na fisiopatologia das queimaduras (MESQUITA SAMPAIO, 1944) será mais um atestado da intervenção do terreno endocrinopático nas infecções. A participação das suprarrenais, nessa eventualidade, é comprovada pelo comprometimento da sua estrutura (edema, congestão, hemorragia, necrose focal), do que sobrevém a insuficiência suprarrenal, causa segura da freqüência das infecções secundárias nos grandes queimados, por onde sucumbem êles.

Ainda êste ano, ALBRIGHT e TALBOT (1947), em trabalhos publicados no "Journal of Clinical Endocrinology", tendo sido um dêles o tema de conferência sôbre "aspectos metabólicos da convalescença", estudaram, com exuberância de provas, as relações entre os traumas cirúrgicos, obstétricos, algumas moléstias infectuosas e formas de debilidade crônica com a eliminação dos 17 cetoesteróis e com a eliminação dos 11 cetoesteróis. Concluíram êsses autores que tais fatos vêm, mais uma vez, comprovar as idéias de Selye, em suas várias fases, em sua evolução, nas provas de laboratório que a confirmam, nas teorias que a explicam e, finalmente; como do seu conhecimento resultam benéficos proveitos ao médico, ao cirurgião, ao higienista e, portanto, ao doente, à coletividade.

DEFINIÇÃO. ESTÍMULOS DE ALARME. FASES DE REAÇÃO.

É um conjunto de reações gerais, não específicas à ação prolongada de um agente agressor, que se traduz por uma adaptação ou não do organismo ao estímulo agressor e que pode estar dentro dos limites da fisiologia normal ou da patológica.

Têm-se, pois, de um lado, os agentes agressores, também denominados estímulos de alarme, e, de outro, a reação do organismo que se faz segundo as seguintes fases :



O organismo reage aos vários estímulos agressores consoante a intensidade e as qualidades de tais estímulos, variando a reação de alarme, a fase de resistência e a de exaustão de acôrdo com tais agentes de agressão; não é obrigatória a manifestação patológica de síndrome (pode ser apenas fisiológica), bem como não é necessário o aparecimento de tôdas as fases e nem mesmo se observa sempre o respeito cronológico das fases estabelecidas. Pode-se, por exemplo, ter contra-choque sem que tenha havido choque.

A reação de alarme representa o início da síndrome e pode ser definida como a série de fenômenos iniciais, gerais, inespecíficos, em geral agudos, do organismo. Nessa fase, se o indivíduo reagir passivamente, tem-se o choque, estado de sofrimento geral intenso com desenvolvimento brutal; se o indivíduo reagir ativamente, tem-se o chamado contra-choque, período que pode mediar o espaço de dois choques consecutivos. O choque pode ser primário (em geral neurógeno) ou secundário (tóxico, endógeno).

A fase de resistência é representada pela série de fenômenos orgânicos gerais, inespecíficos, contínuos e prolongados, em geral de tipo crônico. Geralmente, as manifestações dessa fase são inversas àquelas da reação de alarme e resultam da constância do estímulo de alarme sôbre o organismo.

A fase de exaustão seria a fase, nem sempre presente, em que a reação se extingue diante do estímulo de alarme.

Os agentes agressores ou estímulos de alarme são da mais variada ordem, podendo-se citar os seguintes :

	Traumas mecânicos
	„ obstétricos
	„ de postura
	„ nervosos
	„ psíquicos
	Exercício muscular
	Resfriamento
Agressão inespecífica	Oclusão temporária de vasos sangüíneos
	Queda da tensão de oxigênio
	Raio X e <i>Radium</i>
	Colchicina
	Moléstias infectuosas
	Toxinas bacterianas
	Substâncias químicas várias
	Hormônios
	Abalos nervosos funcionais

EVOLUÇÃO DA SÍNDROME GERAL DE ADAPTAÇÃO. SINTOMATOLOGIA.

Vistas as fases da síndrome, considerar-se-ão, em seguida, quais as modificações orgânicas quando submetida a estímulos de alarme. Na síndrome geral de adaptação, o organismo apresenta modificações de três tipos principais :

- a) — modificações funcionais.
- b) — modificações metabólicas.
- c) — modificações morfológicas.

a — MODIFICAÇÕES FUNCIONAIS. As principais modificações funcionais são as que seguem :

1 — Tempo de coagulação. — O tempo diminui, o que significa melhor coagulação do sangue e isso, ao que parece, em virtude da maior formação de fibrina.

2 — Tempo de sangramento. — Também diminui, achando alguns autores que isso se deva à ação do hormônio corticotrófico (hipofisário) sobre as suprarrenais, com maior produção de corticóides que, por sua vez, libertariam, no baço, a esplenina. Essa última substância seria a responsável pelo menor tempo de sangramento.

3 — Pressão arterial. — Nos estímulos de alarme há, de início, uma elevação por influência da adrenalinemia que se estabelece. Na fase de choque da reação de alarme, ela cai, enquanto que, no contra-choque, se normaliza ou se torna ligeiramente alta. Na fase de resistência, surge a nefroesclerose, que pode ser considerada como uma inadaptabilidade do organismo, e teremos, assim, a hipertensão. A fase de exaustão seria aquela em que a pressão cairia, não para se normalizar, mas para a hipotensão. Essa fase, rara talvez, poderia aparecer em certos casos de hipertensão, em que, antes da pressão se fixar num ponto alto, teria quedas intermitentes ; seriam, quiçá, fases sucessivas de resistência e exaustão pelas quais o organismo passaria, até que a síndrome de adaptação se estabelecesse definitivamente.

4 — Resistência orgânica. — Como se comportam, então, as resistências do organismo submetido aos estímulos de alarme ?

Inicialmente, deve ser lembrado que a resistência orgânica se faz segundo dois modos : especificamente e inespecificamente, ou resistência cruzada.

Resistência específica é aquela decorrente do modo de reação do organismo diante de um mesmo estímulo de alarme. A reação a êsse estímulo far-se-ia sempre da mesma forma.

Resistência cruzada é aquela que se verifica quando um organismo, submetido a determinado estímulo de alarme, adquire capacidade de reação, não só a esse estímulo como a outro diverso. Por exemplo, o caso do epitélio que se forma no fígado por ação do nitrato de urânio, o qual protege o fígado contra a ação tóxica do clorofórmio. Ao que parece, essa resistência cruzada resulta da ação dos hormônios corticotróficos hipofisários sobre os corticóides suprarrenais, isto é, seria o próprio mecanismo da síndrome geral de adaptação de Selye.

Este mecanismo da resistência cruzada explicaria o modo de ação de certos agentes terapêuticos inespecíficos em dado número de moléstias — eles agiriam modificando o “terreno”, isto é, aumentando a resistência orgânica, tal como acontece na proteínoterapia, na malarioterapia; os próprios soros e vacinas agiriam, talvez, específica e inespecificamente, até certo ponto, dentro de um mesmo mecanismo hormonal (adiantaria vacinar indivíduos em debilidade crônica, ou seria isso até perigoso? qual o motivo das chamadas fases negativas das vacinas? não seria a reação de alarme que ocorre no organismo?)

Segundo Selye, as resistências específicas e cruzadas seriam menores na fase de choque e se elevariam no contra-choque da reação de alarme; na fase de resistência, a resistência específica seria maior e a cruzada seria menor (importância desse fato relativamente à terapêutica inespecífica); na fase de exaustão, ambas estariam diminuídas.

b — MODIFICAÇÕES METABÓLICAS.

1 — Temperatura. — Durante a reação de alarme, geralmente, a temperatura cai na fase de choque e se eleva no contra-choque. Estudando os métodos de determinar a fase de ovulação da mulher, SIEGLER (1944) afirma: “A medida da temperatura basal é de técnica simples. O método de identificação do período de fertilidade pode ser recomendado preferentemente em relação aos métodos incertos do calendário”. Não seria a ovulação um estímulo de alarme que daria lugar a energias de adaptação de tipo fisiopatológico?

2 — Metabolismo basal. — No período da reação de alarme, durante o choque, há queda do metabolismo basal e no contra-choque há normalização.

3 — Cloremia. — Aumenta na fase de choque, diminui no contra-choque, normaliza-se ou aumenta na fase de resistência; na fase de exaustão é normal ou baixa.

4 — Potassemia. — Aumenta na reação de alarme, sendo, para alguns, dos melhores sinais da reação.

5 — Fosfatemia. — É, também, maior durante a reação de alarme.

6 — Volume sanguíneo. — Cai durante a fase de choque e se eleva no contra-choque.

7 — Diurese. — É menor no choque e maior no contra-choque.

8 — pH — Seria ácido durante o choque e normal no contra-choque.

9 — Vitaminas. — Como se comportam as vitaminas do organismo durante as fases da síndrome geral de adaptação de Selye ? Seria interessante o estudo da eliminação e da taxa sanguínea das vitaminas, especialmente da vitamina C, tão ligada à função suprarrenal.

10 — Hormônios. — O que se disse para as vitaminas caberia para os hormônios, haja vista o valor que ALBRIGHT e TALBOT (1947) atribuem à eliminação dos 17 cetoesteróis, na síndrome de Selye.

11 — Glicídios. — O metabolismo dos glicídios está, em grande parte, na dependência da hipófise e das suprarrenais, sofrendo, assim, as conseqüências decorrentes da síndrome de Selye. Segundo Selye, os corticosteróis podem ser de dois tipos : corticóide glicoativo e os corticóides ativos sobre os sais (desoxicorticosterona). Ao primeiro caberia papel importante no metabolismo dos glicídios, sendo, para alguns autores, o hormônio neoglicogenético, a partir do qual as proteínas se transformariam em açúcar — é o chamado corticosteróide S. A glicemia (variando segundo o estímulo de alarme) é, em geral, elevada durante o choque, baixa no contra-choque, normal ou baixa durante a fase de resistência e baixa na fase de exaustão. Nas moléstias infectuosas, há maior produção de corticosteróis glicoativos, bem como quando há queda da pressão barométrica, em ambos os casos surgindo a hipertrofia das cortiças suprarrenais. Os estrógenos inibem a utilização da glicose. O diabético correria maiores riscos de infecção, não pela hiperglicemia em si, mas pelo fato de não aproveitar a glicose que iria reagir contra os estímulos de alarme : será por isso que se deva dar, em muitos casos, insulina e glicose para auxiliar o combate às infecções dos diabéticos.

12 — Metabolismo protéico. — A azotemia é maior nas fases de choque e de contra-choque das reações de alarme. Normaliza-se, em geral, na fase de resistência e, na fase de exaustão, é ainda desconhecida. A uréia, o ácido úrico, a creatinina, os aminoácidos e os polipeptídios aumentam na reação de alarme. As variações da proteinemia total, observada na síndrome geral de adaptação, têm grande interesse, especialmente na fase de choque e de contra-choque da reação de alarme. Chamamos a atenção para o fato de EÇA PIRES DE MESQUITA, em colaboração com RAUL BRIQUET (1945), ter tido o privilégio de introduzir, em nosso meio, o método de Phillipps — dosagem ultra rápida da proteinemia com o auxílio de simples soluções de sulfato de cobre, — de tamanha utilidade prática na clínica, em função dessas noções.

c — MODIFICAÇÕES MORFOLÓGICAS. ANATOMIA PATOLÓGICA.

Na síndrome de Selye, verifica-se um sem número de perturbações morfológicas, especialmente ligadas às glândulas ineretórias. Assinalaremos, de modo rápido, tais alterações.

Hipófise. — Perda de granulações eosinófilas e invasão basófila.

Suprarrenais. — De modo geral, há aumento da porção cortical com diminuição de lipídicos, sendo que o maior volume cortical, em geral, cai do contra-choque à fase de exaustão. Durante o choque, o volume é normal.

Timo, gânglios linfáticos, baço, amígdalas e apêndice. — Sofrem uma involução, de um modo geral, com diminuição dos elementos linfóides, menor resistência local e infecção focal (amigdalite, apendicite, etc . . .) com linfopenia e leucocitose, bem como a liberação de anticorpos circulantes para dar maior poder de imunidade.

Glândulas genitais. — Involução, em ambos os casos (no homem e na mulher). ARNALDO RASCOWSKI (1943), em conferência realizada no Ambulatório de Endocrinologia da Santa Casa de São Paulo, exibiu casos de síndrome adiposo-genital de etiologia psíquica (traumas psíquicos) e, em seu trabalho sobre a evolução sexual da criança, diz: "o futuro estudo das reações biológicas de recém-nascidos, com base na concepção de Selye, há de mostrar-nos interpretações das mais preciosas com relação à inibição de amadurecimento, vinculadas à inibição do timo e zona andrógena e à exaltação do mecanismo de defesa e de suas estruturas".

Pâncreas. — Involução com neoformação de ilhotas de Langherans (ilhas gigantes). Já se tem encontrado pancreatites agudas no curso de fraturas.

Tireóide. — Sofre involução inicial e depois hiperplasia. Para Means, a tireotoxicose seria uma expressão da reação de alarme.

Pulmão. — Hiperemia, edema e pneumonia podem ser encontrados.

Fígado. — Involução com infiltração gordurosa e necrose têm sido verificadas.

Rim. — Albuminúria, hemoglobinúria com nefrosclerose e conseqüente hipertensão maligna.

Articulações. — Poliartrites ; fig. 5.

PROVAS QUE CONFIRMAM A SÍNDROME GERAL DE ADAPTAÇÃO.

Estudando, no laboratório, os fatores que intervêm na síndrome de Selye, é que se pode concluir sobre o valor das provas que a confirmam.

1.º — Hipofisectomia e suprarrenalectomia. — Sabendo-se agirem os estímulos de alarme sobre a hipófise e esta, por sua vez, sobre as suprar-

renais, que pelos seus corticóides fariam a síndrome geral de adaptação, a hipofisectomia e a suprarrenalectomia constituiriam provas confirmativas da reação de adaptação de Selye. Assim, por exemplo, estas práticas impedem a involução do timo, do baço e dos gânglios linfáticos, evitando as conseqüências que um estímulo de alarme poderia desencadear sobre determinado organismo.

2.º — A injeção de hormônios corticóides também pode fazer uma contra-prova da síndrome de adaptação e, segundo as experiências de Selye, favorece o contra-choque da reação de alarme; daí a grande importância de seu uso terapêutico nos grandes queimados.

3.º — Os extratos ântero-hipofisários e os hormônios corticóides agem também da mesma forma.

4.º — A testosterona e a transfusão de sangue também evitam o choque, auxiliando o contra-choque.

5.º — A alimentação também influi muito na evolução da síndrome de Selye: 1 — as proteínas e sais, sem glicídios, favorecem a ação dos estímulos de alarme; 2 — os glicídios, mesmo na ausência de sais e de proteínas, impedem os estímulos de alarme. Já se tem conseguido evitar ulcerações gástricas em animais submetidos a estímulos ulcerantes apenas com o uso de glicose endovenosamente; e o jejum sensibiliza o organismo aos estímulos de alarme.

6.º — A eliminação dos 17 cetoesteróis. — No estudo das provas da síndrome de adaptação é de grande realce, como foi demonstrado por ALBRIGHT e TALBOT (1947), a pesquisa da eliminação dos 17 cetoesteróis e dos 11 cetoesteróis (ALBRIGHT e TALBOT, 1947 a) nos traumas clínicos e cirúrgicos e na debilidade crônica, a qual está relacionada com a síndrome de Selye, ou seja, com a função das suprarrenais. Esses autores fizeram cerca de 4.000 determinações em indivíduos normais (homens e mulheres), em indivíduos traumatizados (clínica e cirúrgicamente) e em portadores de debilidade crônica. Estudando a eliminação de 17 cetoesteróis em homens e mulheres normais, encontraram: 12,5 mg, em 24 horas, para o homem e 8,2 mg para a mulher. Verificaram, também, o ritmo diurno e noturno da eliminação da substância e concluíram que, provavelmente, em virtude da pouca solicitação das suprarrenais, no período da noite, os 17 cetoesteróis eram eliminados praticamente na metade da dose da eliminação diurna. Estudando a excreção urinária diariamente em uma funcionária do laboratório, tais autores surpreenderam, em dado momento, uma queda na eliminação dos 17 cetoesteróis (ver fig. 6), mais ou menos no 77.º dia de dosagem; dois dias depois (79.º dia), a paciente teve uma crise aguda de apendicite e foi operada, nesse momento surgindo, então, a reação de alarme (pelo trauma cirúrgico) com uma elevação na eliminação dos 17 cetoesteróis.

Estudando a curva de eliminação dos 17 cetoesteróis, êsses autores apresentam um gráfico (ver fig. 7), em que se comparam as quatro curvas de eliminação após traumas agudos.

1.º — Curva da eliminação feita em 14 homens normais e que sofreram trauma agudo. Notar a elevação da eliminação (reação de alarme), indicando solicitação da suprarenal. No homem, a eliminação dos 17 cetoesteróis é maior e cai de maneira mais brusca que na mulher. Pode-se notar, também, que, depois da zona de alarme, o organismo — isto vale, também, para a mulher — passa a eliminar menos 17 cetoesteróis que anteriormente, fase essa que, provavelmente, corresponde à de resistência e que pode caminhar para a exaustão ou para a normalidade.

2.º — Curva de eliminação feita em 18 mulheres normais. — Notar que os fenômenos da reação de alarme são menos acentuados, sendo a queda da eliminação mais lenta.

3.º e 4.º — Nas outras duas curvas, tem-se observação muito importante: homens e mulheres em debilidade crônica praticamente não mostram a zona de reação de alarme da síndrome de Selye. Ao que parece, estarão êles numa fase crônica de exaustão de modo que, aos estímulos de alarme, o organismo não reage convenientemente.

Ainda com relação à debilidade crônica, analisemos a tabela (fig. 8), publicada pelos mesmos autores, em que se nota a eliminação dos 17 cetoesteróis em algumas moléstias:

a — Nos homens com debilidade crônica, encontrou-se a eliminação dos 17 cetoesteróis média (24 h) de 6,2 mg e não 12,5 mg, como seria o normal.

b — Nas mulheres, a referida média foi de 4, 4 mg e não 8,2 mg, a taxa normal.

Na figura 9, temos o comportamento dos 17 cetoesteróis em um caso de mulher com virilismo, mostrando a curva e a reação de alarme um tipo exatamente semelhante ao do homem, inclusive a eliminação pré-traumática, que era de mais ou menos 13 mg nas 24 horas. É interessante notar ainda, e por isso escolhemos êste caso, que o estímulo de alarme era exatamente u'a moléstia infectuosa — a escarlatina.

Consideradas as provas confirmativas da existência da síndrome de adaptação de Selye, passaremos a considerar, de modo rápido, as teorias que procuram explicar a síndrome geral de adaptação.

TEORIAS DA SÍNDROME GERAL DE ADAPTAÇÃO.

Quanto às teorias da síndrome de Selye propriamente dita, a mais aceita é a teoria das correlações funcionais (hormonais); fig. 10. Todo o

desenvolver do tema gira em tórno dessa concepção, tornando-se, por isso, dispensável detalhes maiores sôbre a teoria hormonal.

Lembraremos apenas que, quando da apresentação do nosso trabalho sôbre a "Fisiopatologia dos grandes queimados e a sua terapêutica à luz da Endocrinologia" (MESQUITA SAMPAIO, 1944), mostramos, em esquema elucidativo (fig. 11), relações entre o choque e a inflamação serosa. Para a síndrome geral de adaptação de Selye cabem as mesmas considerações feitas relativamente à inflamação serosa.

CONCLUSÃO. IMPORTÂNCIA DA SÍNDROME DE SELYE.

1 — IMPORTÂNCIA MÉDICO-CIRÚRGICA. — Em Medicina, em Cirurgia e em Medicina psicossomática, a importância da síndrome de Selye é muito grande, como vimos no transcorrer destas considerações. Basta que se atente para os estímulos de alarme e verificar-se-á tal importância. Pela síndrome de adaptação de Selye se poderá compreender a nefrosclerose e a hipertensão; a hipotensão, fig. 12, (Selye, 1946); o reumatismo poliarticular agudo; a periartrite nodosa; a patologia das úlceras gastrintestinais, da apendicite, da amigdalite, da diabete, fig. 13 (MESQUITA SAMPAIO, 1946); a síndrome de Cushing, a síndrome de Simonds e a alergia. William diz: "A alergia não é senão a perversão de uma reação fisiológica normal — reação de alarme de Selye."

2 — IMPORTÂNCIA HIGIÊNICO-SOCIAL. — Basta que se atente para as moléstias infectuosas como estímulo de alarme, para a debilidade crônica, para a desnutrição geral do organismo, e verse-á como, no estudo da síndrome geral de adaptação de Selye, as suprarrenais, hipófise, a tireóide, a Endocrinologia enfim, desempenharão papel de relevância nas moléstias infectuosas em geral. Haja vista, para citar um exemplo, as infecções que ocorrem como complicação temível nos grandes queimados, consequência da grave agressão sofrida pelas suprarrenais desses pacientes, cuja cura poderá ser obtida quando empregada a hormonioterapia cortical intensiva e a tempo.

C — PROFILAXIA DAS INFECÇÕES

Na profilaxia das moléstias infectuosas, "ipso facto", devem ser, pois, levados em conta os dois fatores: terreno endocrinopático e infecção.

Como ficou dito de início, estudar-se-á como tipo a infecção estafilocócica e, assim, a sua profilaxia será considerada com maiores detalhes.

Na parte referente ao terreno endocrinopático, será assinalada a importância de certas glândulas incretórias em alguns tipos de infecção.

Quanto à terapêutica, analisar-se-á o papel dos agentes químicos e biológicos na terapêutica antiestafilocócica.

I — MÉTODO USADO.

O método ideal seria aquêle no qual se aproveitassem casos humanos de estafilocócias tratados pela anatoxina e casos, outros, tratados pela penicilina ; mas, antes de se utilizar material humano, achou-se conveniente fazer a aludida pesquisa em animais de laboratório.

a — ANIMAIS DE EXPERIÊNCIA. — Foram usados coelhos padronizados com alimentação balanceada e com o pêso próximo de 2 kg, sendo os animais, na maioria, machos. Tomaram-se 30 animais separados em três lotes de dez (fig. 14).

Os três lotes foram separados com o seguinte critério :

1.º lote — Neste lote foram inoculados estafilococos a-fim-de se verificar qual a ação do germe sôbre o organismo dêsses animais, especialmente qual seria a provável curva de imunidade que se estabeleceria ao mesmo tempo em que se observavam os outros dois lotes. Êste lote pode ser chamado o lote testemunho da experiência.

2.º lote — No segundo lote, após a inoculação dos germes, procedeu-se à injeção de penicilina, sendo, portanto, tal lote destinado à observação da provável curva de imunidade que se possa estabelecer em um organismo com infecção estafilocócica e tratado pela penicilina.

3.º lote — O último lote de 10 coelhos foi destinado à observação da curva provável de imunidade que se estabelece após a aplicação de anatoxina estafilocócica em um organismo com infecção por estafilococos.

Separados os três lotes de animais selecionados para tal tipo de experiência, passou-se à segunda parte do método que se resolveu adotar, ou seja a verificação do teor de sôro de tais animais em anti-alfa-hemolizinas. Sem êsse cuidado não se poderia avaliar o ulterior desenvolvimento do estado de imunidade antiestafilocócica dos animais.

b — DOSAGEM PRÉVIA DE SÔRO DOS ANIMAIS A SEREM INOCULADOS.

MÉTODO. — O poder antitóxico de um sôro pode ser avaliado, com relação aos estafilococos, por um dos seguintes métodos : método hemolítico, método intradérmico (em cobaias), método intravenoso (em camundongos). O primeiro é método simples, prático e realizado "in vitro", enquanto que os demais são métodos realizados "in vivo".

Êsses métodos são todos bons, podendo ser empregados indiferentemente, pois os resultados com êles obtidos são sempre próximos (Nelis) ; o método hemolítico, além de simples e seguro, é rápido, tendo sido o método escolhido para a dosagem da anti-alfa-hemolizina dos animais em experiência.

O princípio de tal método se baseia na determinação da menor quantidade de sôro capaz de impedir a atividade hemolítica de uma certa quanti-

dade de toxina de título previamente conhecido (a titulação desta é feita por sôro-padrão).

A realização do método se faz com o auxílio de diluições crescentes de sôro, às quais se juntam quantidades iguais da toxina de título conhecido, em todos os tubos, quantidade essa de toxina que representa o chamado limite hemolítico (1. H.), correspondente, assim, a uma Unidade.

A mistura de sôro e toxina é agitada e deixada em repouso, durante quinze minutos, à temperatura ambiente.

A cada tubo adiciona-se uma gôta de hemácias de coelho lavadas e diluídas a 1 : 9 em sol. fisiológica. Os tubos são, então, agitados, tampoados e levados ao banho-maria e 37.°C, durante uma hora. Depois desse prazo, são retirados do banho-maria, deixados à temperatura ambiente, pelo espaço de uma hora, quando, então, é feita a leitura.

A leitura é feita de tubo em tubo com a intenção de se saber onde há 50% de hemólise, pois tal tubo deve representar o ótimo de diluição em que o sôro impede a ação da toxina sobre as hemácias.

De posse desse resultado, multiplicou-se o título da toxina pelo grau de diluição do sôro analisado para se saber qual o título do sôro, em Unidade Internacional, de anti-alfa-hemolizinas estafilocócicas.

É sempre aconselhável, principalmente quando se comparam dosagens de sôro do mesmo animal em épocas diferentes, o uso de hemácias de um mesmo animal. Realmente, em tôdas as dosagens foram usadas sempre as hemácias de um mesmo coelho, sangrado no dia em que se ia fazer a dosagem. O sangue do animal era desfibrinado e lavado, três vezes, com solução fisiológica esterilizada.

Usando esse método, fêz-se a primeira dosagem nos três lotes de animais, sendo os resultados muito semelhantes àqueles encontrados entre nós por ASHCAR (1941) em coelhos, resultados esses que podem ser vistos na tabela anexa; fig. 14.

O título do sôro desses animais serviu de ponto de partida para se avaliar o desenvolvimento da possível imunidade antiestafilocócica que se iria, então, procurar obter.

c — INOCULAÇÃO.

GERME. O germe inoculado foi isolado de um paciente com furunculose : estafilococo amarelo, hemolítico e dotado de grande poder coagulante, coagulando o plasma em cerca de 30 minutos. Acreditou-se, por isso, estar diante de um germe dotado de poder patogênico, pois a prova de plasmocoagulação positiva é, ao que parece, o melhor índice de ação patogênica.

VIAS DE INOCULAÇÃO. N.º DE INOCULAÇÃO.

Em cada um dos 30 coelhos foi inoculada uma suspensão salina, bem homogênea, do referido germe, subcutâneamente, na parede abdominal do animal, após prévia depilação, de tal modo que fôsse favorecida a posterior evolução das prováveis lesões. Utilizou-se, também, de tabelas de temperatura, a fim de surpreender-se um provável surto febril nos animais.

Alguns dias depois da primeira inoculação, encontraram-se, em quase todos os animais, reações que não passaram de um ligeiro eritema, seguido, logo depois, de uma tumefação, de ordinário de pequena proporção. Como, em um só coelho, fôsse conseguida lesão bem apreciável, com necrose de cerca de 3 cm de diâmetro (ver fotografia; fig. 15), resolveu-se fazer uma segunda inoculação, desta vez intramuscular. Foram inoculados todos os animais, na face interna da coxa, com o estafilococo isolado, então, de um dos animais que havia morrido 48 horas após a inoculação (coelho n.º 25). Esse coelho, é preciso que se diga, teve uma de suas patas dianteiras desarticulada acidentalmente, fato que talvez tenha contribuído para melhor ação do germe que havia sido inoculado, pois teria havido quebra da resistência provocada pelo traumatismo. Dêsse coelho foi isolado um estafilococo dourado, plasmocoagulante e hemolítico, germe que foi utilizado na 2.ª inoculação dos animais.

REAÇÕES.

Ainda desta vez as reações se limitaram praticamente a uma tumefação local de grau não acentuado em quase todos os animais.

As cifras de evolução das temperaturas mostraram o modo pelo qual os animais reagiram, tanto à primeira como à segunda inoculação.

É interessante assinalar que os animais inoculados apresentavam reações que não correspondiam, quer localmente, quer quanto à reação geral, à quantidade de germe inoculado, principalmente levando-se em conta o baixo teor em anti-alfa-hemolizinas, apresentado pela maioria dos animais.

Isto, até certo ponto, vem confirmar a idéia da maioria dos autores de que a avaliação da ação patogênica de um germe pelas provas de inoculação em animais sensíveis é de valor muito relativo; vem também avivar a opinião de que até possa entrar em jôgo, num mesmo organismo animal, uma imunidade local e uma imunidade geral, pois lesões locais foram mínimas em relação à quantidade de germes injetada. Fato que testemunhárá, ainda uma vez, a ação do terreno endócrinopático.

Quanto a outras reações que os animais pudessem apresentar diante da inoculação de tal espécie de germe, convém ser lembrado ainda que, dos animais posteriormente mortos (em geral após sangrias), o exame his-

topatológico dos principais órgãos nada revelou de importante relativamente a um estado infectuoso.

APLICAÇÃO DE PENICILINA.

Aos coelhos de n.º 30 a 39 foi injetada a penicilina, na dosagem total de 26.400 U. O., tendo sido iniciada a inoculação às 9 horas da manhã e continuada cada 3 horas, até 6 horas da manhã do dia seguinte (procurou-se aplicá-la segundo os moldes usuais da aplicação em clínica, guardando, com relação à dosagem total, as devidas proporções.) Cada 3 horas foi, assim, injetada a dose de 3.300 U. O., perfazendo uma dose total de 26.400 U. O. em 18 horas de inoculação contínua. Considerando-se que o peso de cada animal é, em média, 2 kg, essa dose pode ser considerada uma dose muito acima daquela que, de ordinário, se usa nos indivíduos adultos.

Na tabela anexa, fig. 14, pode-se ver o ponto da experiência em que foi administrada a penicilina.

Com relação à quantidade de penicilina usada, cumpre afirmar que era de origem americana e que a sua dosagem revelou, exatamente, a taxa em U. O. indicada pelo fabricante.

Cêrca de 4 horas após a última injeção de penicilina, foram os animais sangrados para ulterior verificação do título dos soros em anti-alfa-hemolizinas, sendo que tais resultados serão comentados oportunamente.

APLICAÇÃO DE ANATOXINA.

A anatoxina administrada ao outro lote de coelhos (de n.ºs 40 a 49), fabricada pelo Instituto Butantan de São Paulo, foi por via subcutânea, a via geralmente usada em clínica. Convém notar que a dosagem empregada foi também alta, relativamente àquela aplicada em casos humanos. Sòmente depois da aplicação de duas doses de anatoxina (0,15 e 0,20) é que se resolveu fazer uma sangria para avaliar o título em anti-alfa-hemolizina dos animais injetados. Os resultados de tais dosagens, inscritos na tabela anexa, (fig. 14) serão tratados a seguir.

RESULTADOS.

Na tabela anexa (fig. 14) tem-se as respectivas datas em que foram feitas as dosagens da anti-alfa-hemolizina nos soros de coelhos; quer nos testemunhos (apenas inoculados com cultura de estafilococos, coelhos de n.ºs. 20 a 29), quer naqueles em que se aplicou a penicilina (inoculados com cultura e, depois, injetados com penicilina, coelhos de n.ºs 30 a 39), quer, ainda, os que foram inoculados com estafilococo e, posteriormente, receberam injeções de anatoxina (coelhos de n.ºs 40 a 49).

Não há necessidade, positivamente, de comentar as diferenças entre o desenvolvimento de um estado de imunidade antiestafilocócica nos ani-

mais testemunhas, nos injetados com penicilina e nos injetados com anatoxina estafilocócica.

Com a auxílio das tabelas anexas, fig. 14 e fig. 16, poder-se-á avaliar, muito bem, as diferenças observadas no decorrer da experiência.

Basta uma comparação entre o estado de imunidade inicial e o final, avaliados pela dosagem das anti-alfa-hemolizinas dos animais, para se ter uma idéia do que representa a importância das aludidas armas terapêuticas, penicilina e anatoxina, na prática clínica.

Não se fez estudo de ordem estatística, por isso que demandaria um tempo inesequível com a feitura deste trabalho. Veja-se, assim, separadamente, como se comportou a imunidade antiestafilocócica, avaliada em anti-alfa-hemolizina no sôro dos animais estudados.

Antes, porém, seja lembrado que esta experiência visou apurar a imunidade antiestafilocócica sob um de seus aspectos mais importantes, aquêle referente ao poder anti-tóxico do sôro de animal infectado e tratado, sem ser depreciada, em absoluto, a importância da imunidade celular, aquela que poderá ser avaliada pelo poder fagocitário dos leucócitos do organismo infectado, através do chamado índice oposônico.

a — IMUNIDADE DOS COELHOS TESTEMUNHOS.

A imunidade dos coelhos do primeiro lote (n.ºs 20 a 29), coelhos em que se inoculou, como para os animais dos demais lotes, suspensão salina de cultura pura de estafilococos dourados, hemolíticos e plasmocoagulantes, pode ser apreciada na tabela anexa (fig. 14 e fig. 16).

Coelhos cuja imunidade antitóxica do sôro não foi alterada : n.ºs 20 e 26 = 2 ;

Coelhos cuja imunidade antitóxica baixou : n.ºs 21-22-23-24-25-27-28-29 = 8 ;

coelhos cuja imunidade antitóxica subiu = 0.

Dêsses resultados se depreende que os animais inoculados tiveram, de um modo geral, queda final de teor em anti-alfa-hemolizinas no sôro, sendo que apenas 2 mantiveram os respectivos títulos. É de se notar que a dosagem intermediária, entre a primeira e a última, em alguns casos, mostrou uma elevação no título anti-tóxico do sôro dos animais.

b — IMUNIDADE DOS COELHOS INJETADOS COM PENICILINA.

Os animais de números 30 a 39 foram inoculados com a mesma suspensão de cultura de estafilococos dos 10 primeiros animais, e, posteriormente, tratados, cada um, com 26.400 U. O. de penicilina. Os resultados podem, também, ser apreciados na tabela anexa (figs. 14 e 16).

De modo resumido têm-se :

coelhos cuja imunidade antitóxica do sôro não foi alterada : n.º 32 = 1;

coelhos cuja imunidade antitóxica do sôro subiu :

30-31-33-35-39 = 5 ;

coelhos cuja imunidade antitóxica do sôro baixou : 34-36-38 = 3.

Êsses resultados mostram que, na maioria dos coelhos, houve aumento do teor do sôro em anti-alfa-hemolizinas, se bem que tal aumento fôsse quantitativamente bastante inferior àquele que se verificou para os animais que receberam injeções de anatoxina. No grupo dos animais que receberam penicilina, o maior aumento se verificou para o coelho n.º 30, que passou de 0,2, U. I. a 0,75 U. I. por cc (o aumento não atingiu a 4 vezes).

c — IMUNIDADE DOS COELHOS INJETADOS COM ANATOXINA ESTAFILO-CÓCICA.

O último lote de animais, coelhos n.ºs. 40 a 49, também inoculados com a aludida cultura de estafilococo e, posteriormente, tratados com a anatoxina estafilocócica (Instituto Butantan), mostra bem o valor imunizante de tal medicamento. Êste fato, que também pode ser verificado na fig. 14 anexa e na fig. 16, aqui vai resumido :

coelhos cuja imunidade antitóxica do sôro não foi alterada : n.º 46 = 1 ;

coelhos cuja imunidade antitóxica do sôro baixou : nenhum = 0 ;

coelhos cuja imunidade antitóxica do sôro subiu :

n.s 40-41-42-43-44-45-47-48-49 = 9.

Analisando tais resultados, à luz das tabelas, vê-se não só que em nenhum animal houve queda do valor da imunidade antitóxica do sôro, como ainda, nos 9 casos em que aumentou a taxa de anti-alfa-hemolizinas, tal aumento foi quantitativamente superior àquele verificado para os coelhos que receberam penicilina. Haja vista, por exemplo, o coelho n.º 43, que passou de uma taxa de 0,5, U. I. cc a 4 U. I. cc, ou seja um aumento de 8 vezes, enquanto que, no grupo dos que receberam penicilina, o aumento maior não atingiu 4 vezes o título inicial. Seguem-se outros 3 coelhos com um aumento de 5 vezes (n.ºs 40-47-49) ; e, finalmente, o coelho n.º 46, em que não houve alteração entre o título inicial e o final.

Em síntese : na fig. 16, temos o resumo da experimentação feita.

A sua análise confirma a idéia tão básica e importante em clínica : a penicilina, essa maravilhosa arma terapêutica de que tanto se tem ufanado a moderna Medicina, só terá verdadeiro valor, sob o ponto de vista sanitário — no combate às estafilocócias — quando completada pela anatoxina ou por outro medicamento capaz de elevar a imunidade geral, ou melhor, a defesa geral do organismo infectado.

Não se afirme que ela não favoreça o desenvolvimento de um melhor estado de imunidade, mas pode-se concluir com segurança que, em relação às anti-alfa-hemolizinas do sôro de coelhos infectados, seu parco efeito imunitário foi, de muito, superado pela anatoxina estafilocócica. Que essa contribuição ao estudo das estafilocócias em Patologia e na Clínica seja compreendida como um clamor favorável ao uso da anatoxina estafilocócica, associada ou mesmo após o uso da penicilinoterapia, sem ser, jamais, olvidado o terreno, o terreno endocrinopático. A penicilina cura uma infecção estafilocócica, mas não impede que uma reinfeção possa tornar-se um novo mal individual e possa ainda ser ponto de partida de uma disseminação coletiva da infecção estafilocócica, admitido terreno favorável, terreno endocrinopático. Urge ainda lembrar o problema futuro, admissível, das infecções que terão como causa estafilococos penicilino-resistentes. Tal problema será, sem dúvida, sempre mais grave se, com o entusiasmo de uma nova arma terapêutica, esquecer-se o velho rifão de que "prevenir é melhor que remediar". Assim, já a penicilina, como até a própria anatoxina, agirão com tanto mais eficácia, curativamente ambas e, preventivamente, apenas a anatoxina, em função do melhor terreno de defesa, vale dizer, de terreno endócrino-constitucional com suas defesas devidamente precatadas.

D — TERAPÊUTICA DAS INFECÇÕES À LUZ DA ENDOCRINOLOGIA.

Alicerçado nas idéias esposadas nos capítulos precedentes e de acôrdo com os modernos avanços no terreno clínico e terapêutico, no qual as glândulas incretórias vêm desempenhando papel saliente, merece ressaltar o que vem sendo conseguido.

Com efeito, os estudos de Selye, no campo experimental, exarados na "Síndrome geral de adaptação", transferidos para a Patologia e para a Clínica, permitem melhor compreensão etiopatogenética dos quadros mórbidos, trazendo, já, precioso subsídio para a terapêutica prática.

O papel desempenhado pelas suprarrenais nas diferentes infecções, demonstrado clínica e experimentalmente, sugeriu o emprêgo dos hormônios secretados por essas glândulas nos estados infectuosos, o que vem sendo coroado dos melhores êxitos.

A respeito, C. de MOURA CAMPOS (1950) publica bem elaborado apanhado geral, de grande oportunidade, do qual transcrevemos os seguintes trechos: "Os hormônios secretados pela parte cortical da glândula, derivados, quimicamente, de um hidrocarboneto tetracíclico, o peridro-ciclopenteno-fenantreno, ou simplesmente núcleo esteróide, de onde derivam,

igualmente, os hormônios gonadais, podem ser classificados em 3 ordens de esteróides :

1.º) — Os eletrocorticóides, que interferem no metabolismo da água e dos eletrólitos, regulando a retenção do sódio e do cloro e a excreção do potássio, sendo seu representante, já obtido sinteticamente e empregado em clínica, a desoxicorticosterona.

2.º) — Os glicocorticóides, que possuem um átomo de oxigênio no carbono 11 do núcleo esteróide, de fraca ação sobre o metabolismo eletrolítico, que, além de interferir no metabolismo das proteínas e gorduras, são, principalmente, estimulantes da neoglicogênese, produzindo glicose à custa de ácidos aminados, associada à menor oxidação tissular dos glicídios, provocam a destruição dos linfócitos (Doughbert e White), involução do timus e órgãos linfáticos, libertando gama-globulina que tem papel na produção de substâncias imunitárias (Doughbert e White), abaxam o nível dos eosinófilos do sangue circulante e aumentam a excreção urinária de ácido úrico.

3.º) — Os hormônios sexuais, ou do grupo N, segundo Albright (Nitrogen Hormones), porque favorecem a síntese de proteínas, determinando retenção azotada, e que compreendem os androgênicos, semelhantes na função e na estrutura à testosterona, e mais os estrogênicos e a progesterona.

Dentre os hormônios do segundo grupo, os glucocorticóides, também denominados por Albright do grupo S (Sugar Hormones), de atividade anti-anabólica e de fraca ação eletrolítica, dois deles têm merecido a atenção, mais particularmente, dos pesquisadores : o chamado Composto E, o 17-hidroxi-11-dihidro-corticosterona, ou cortisona, e o composto F (17-hidroxicorticosterona).

O composto E, de fórmula química determinada por Kendall em 1938, foi sintetizado por Sarett, em 1946, partindo de um ácido biliar, o ácido desoxicólico.

Sugeriu, posteriormente, Hens que a substância específica anti-reumática, que deveria ser um composto normal no organismo, pudesse ser um hormônio da suprarenal, glândula admitida como de nítida importância na defesa orgânica, e seus estudos se concentraram para uma das frações dos esteróides, o composto E.

Em setembro de 1948, um grupo de investigadores da Clínica Mayo, Hens, Kendall, Slocumb e Polley, relatou os estudos feitos sobre 14 pacientes com artrite-reumatóide, empregando o composto E sob a forma de acetato de cortisona. Esses doentes apresentavam uma hemossedimentação, variando de 108 a 62 mm, e a sua moléstia datava de 5 meses a 5 anos.

Foram espetaculares os resultados obtidos. Em poucos dias, houve acentuada diminuição da rigidez muscular, com fácil mobilidade articular, aumento do apetite e melhoras das condições gerais, com a sensação de um estado de euforia. Em todos os casos houve queda da hemossedimentação, verificada de 5 a 9 dias após o início do tratamento. Em um dos pacientes, durante a ação terapêutica, apareceram algumas manifestações de perturbação endócrina como o aene ou hirsutismo e a amenorréia. As modificações no sêro sangüíneo fizeram-se para a normalidade, com aumento das globulinas, diminuição do índice albumina-globulina, aumento dos eritrócitos e da percentagem da hemoglobina, quando, nesses doentes, pre-existia um estado de anemia. Conseguiu-se, em um dos casos, praticar uma biópsia da sinovial, que mostrou diminuição do processo inflamatório.

O tempo de aplicação terapêutica variou de 8 a 61 dias. Fato geralmente assinalado foi a tendência às recidivas quando cessava a administração do produto, havendo, assim, necessidade de prolongar o tratamento para manter as melhoras obtidas.

Por outro lado, George Thorn e colab., que vêm, há tempo, estudando a questão dos hormônios na sua atividade e, à custa do aperfeiçoamento da técnica na obtenção e preparação de suas frações em certo grau de pureza, obtiveram, em excelentes condições de técnica e em quantidade adequada às pesquisas, o hormônio hipofisário estimulante da cortex suprarrenal, o hormônio adreno-corticotrófico, designado pelas iniciais ACTH pelos autores da língua inglesa (adrenal-cortico-trophic-hormone).

Com êsse hormônio, em condições de ser experimentado no organismo humano pelo grau de pureza conseguido, empreederam uma série de pesquisas clínicas, aplicando-o no tratamento da artrite reumatóide, onde já se havia ensaiado, com brilhante sucesso, como vimos acima, o acetato de cortisona.

Êsse primeiro acervo dos resultados clínicos consta de 10 pacientes, de 25 a 61 anos de idade, cuja moléstia datava de 3 meses até 28 anos, e nos quais o tratamento durou de 2 a 14 dias.

Os efeitos terapêuticos benéficos foram obtidos pela administração do ACTH na dose de 10 mg cada 6 horas (40 mg ao dia) e se apresentaram notáveis, semelhantes àqueles fornecidos pela ação do acetato de cortisona usado na dose de 100 mg.

Em todos os casos positivos, houve queda dos eosinófilos circulantes, que é um dos característicos da ação do hormônio. Em um caso negativo pela aplicação do hormônio, não houve mudança no nível dos eosinófilos, o que demonstrou que não houve ação desse estimulante.

Observou-se, também, aumento da excreção urinária dos 17 cetoesteróides e retenção azotada, expressão da atividade dos hormônios corticais

sexuais. Foram assinaladas algumas recidivas, uma vez cessado o tratamento, e, para evitar essa lamentável ocorrência, propõe Thorn em doses cada vez mais espaçadas o emprego do ACTH da seguinte maneira :

10 mg, cada 6 horas, na primeira semana.

10 mg, cada 8 horas, na segunda semana.

10 mg, uma vez por dia, por pouco tempo.

Procurando verificar o efeito do ACTH produzido pela atividade pituitária e não administrado diretamente no organismo, estudou Thorn a ação dos diferentes estimulantes que pudessem excitar a parte anterior da hipófise, sede da zona secretora do hormônio.

Aplicou, no homem, adrenalina ou, como preferem designar os ingleses, epinefrina, substância responsável pela deflagração das reações simpáticas da emoção, segundo mostrou Cannon, e cuja ação de estimular o sistema pituitário-adreno-cortical intacto estudara Long em animais, e viu que êsse corpo determina, na dose de 0,3 mg, um certo grau de produção de ACTH capaz de influir sôbre o aumento dos esteróides suprarrenais com queda do nível dos eosinófilos circulantes, que é índice da atividade desses elementos. A ação estimulante, assim evidenciada sôbre a glândula pituitária aumentando a produção do seu hormônio, realiza-se através de um mecanismo neuro-hormonal, tendo por centro a região hipotalâmica que, estimulada, reage pela secreção de um hormônio ativador da parte anterior da hipófise. Outros estímulos inespecíficos, além da adrenalina, como a própria emoção, podem pôr em jôgo todo o sistema hipotálamo-hipófise suprarrenal. O efeito dos estímulos inespecíficos, embora determinando, como faz a adrenalina, um aumento dos esteróides corticais através de uma maior produção de ACTH, não é comparável à ação terapêutica do composto E, nem do ACTH, mas talvez possa servir, como pensa Thorn, como processo coadjuvante para a continuação do tratamento.

Êsses resultados clínicos e experimentais vêm pôr em foco o papel saliente das glândulas suprarrenais na fisiologia do metabolismo orgânico e no mecanismo de várias atividades mórbidas. Já Selye, estudando o efeito repetido dos diferentes traumas, das temperaturas extremas, dos tóxicos, das queimaduras, da anoxia, da inanição, dos esforços físicos exagerados agindo como estímulo de forte tensão e determinando reações orgânicas, que os autores de língua inglesa denominam de "stress", lançou uma idéia sôbre a capacidade do organismo de resistir a êsses estímulos das suprarrenais, a cuja expressão sintomatológica reacional denominou de "reação de alarme".

Ensaio objetivo de laboratório permitem supor que êste efeito de atividade suprarrenal seja produzido pelo estímulo da secreção do ACTH. A esta reação de alarme, que consta de duas fases, a de choque e a de contra-

choque, com os seus fenômenos caraterísticos, sucessivos ou entrelaçados, segue-se o período da resistência, que poderá terminar no estado de esgotamento das glândulas suprarrenais. Por êsse esgotamento se explicariam os casos de choque e de morte súbita em doentes operados e passando bem nos primeiros dias da operação, o mesmo se verificando nos indivíduos tendo sofrido grandes traumatismos, como graves queimaduras, e que, logo depois, ainda se apresentam em boas condições e até capazes de dispender grandes esforços, para depois entrarem em choque e até em morte.

A êstes estados anormais Selye, estudando em animais, descreveu como consequência do efeito dêsse "stress", agindo de modo repetido ou crônico, e denominou de "fenômenos de adaptação", ou "doenças de adaptação". Entre êsses, classifica certos tipos de hipertensão experimental, nefrite e doenças particulares, verificados nos animais em experiência.

Messel referiu-se ao efeito do hormônio na febre reumática, como já assinalou Thorn, produzindo rápida melhora de todos os fenômenos, da pericardite, da aortite e volta da área cardíaca aumentada às dimensões primitivas, com normalização do eletrocardiograma e da hemossedimentação em cêrca de 10 a 15 dias. Houve regressão de todos os fenômenos mórvidos, sem as seqüelas comumente verificadas nesta moléstia.

Para o lado dos estados alérgicos, como asma, febre do feno, as comunicações de Randolf dizem respeito ao desaparecimento rápido dessas manifestações por espaço de dias ou semanas, parecendo que o hormônio bloqueia o mecanismo de hipersensibilidade quando o organismo se expõe aos alergenos. Estas observações revelam o papel que pode apresentar a ação dêsse hormônio, para a compreensão do mecanismo de reações entre antígenos e anticorpos.

Tendo-se em vista êstes resultados nas afecções alérgicas, decidiu-se experimentar o efeito hormonal que, como vimos, determina a libertação de gamas globulinas adstritas á formação de substâncias imunitárias sobre as moléstias infectuosas, onde, de modo mais evidente, são encarados os fatores relacionados com os fenômenos antígeno anti-corpos. Finland relatou caso de pneumonia lobar tratados pelo ACTH e onde não houve administração de antibióticos. Dentro de 12 a 14 horas, a temperatura baixou e surgiu uma pronunciada melhora clínica, com desaparecimento completo dos sintomas entre 36 a 48 horas, apesar da positividade das hemoculturas até após 36 horas de início do tratamento. Com a continuação da terapêutica, durante 5 dias, com doses sucessivamente decrescentes, o doente pôde ser considerado curado. O restabelecimento do paciente foi mantido mesmo após a supressão do medicamento (ACTH). Stoke e colab. relataram benéficos efeitos em casos de hepatites sub-agudas a virus.

Em síntese, do exposto patenteia-se que, na profilaxia e no trato das infecções em geral, deve-se optar pelo critério a seguir :

1 — Agir sobre o terreno, ou melhor, sobre o organismo no qual se possa instalar a infecção, estimulando suas melhores defesas contra a infecção e na cura da infecção. O melhor exemplo espelha o sucesso do ACTH e da cortisona na cura de certas moléstias infectuosas, "verbi gratia" o reumatismo poli-articular agudo, no qual a "condição terreno predisponente" representa a base a favorecer a evolução da moléstia.

2 — Agir diretamente sobre o germe pelo emprêgo da medicação específica, os antibióticos como exemplo.

3 — Agir, na impossibilidade de o fazer diretamente, indiretamente sobre o germe, pela imunização ativa (vacinas, anatoxinas), ou mesmo pela imunização passiva (soros).

Com referência ao item 1, forçoso é reconhecer, a Endocrinologia Clínica moderna nos traz precioso subsídio no sentido da melhoria do terreno, visando a defesa contra a infecção. E, assim, fatos que outrora eram tidos como dados empíricos, hoje, graças aos progressos da Medicina nesse sector, passaram à categoria das mais comprovadas verdades científicas.

Com referência aos itens 2 e 3, o nosso trabalho, calcado na experiência clínica e, inclusive, na experimentação no animal, pelo emprêgo paralelo da penicilina e da anatoxina nas estafilocócias provocadas, põe em relevo a superior ação dos métodos indiretos no combate à infecção (no caso, a anatoxina estafilocócica). Além de agir contra a infecção ativa, a anatoxina vem conferir também, ao animal em experiência, um tal ou qual grau de imunidade jamais auferido pelo uso dos antibióticos em geral.

* * *

RESUMO

Os autores fazem um estudo sobre as relações entre o terreno endocrinopático e as infecções, escolhendo, como infecção tipo, a estafilocócica.

Fizeram, também, o estudo comparativo em animais de laboratório, sob o aspecto da imunidade, entre a penicilinoterapia e o uso da anatoxina estafilocócica, concluindo pelo maior valor desta última, justamente por agir sobre o terreno e, conseqüentemente, sobre o germe.

Um resumo sobre a síndrome de adaptação de Selye mostrou a importância das suprarenais e, assim, do terreno endocrinopático nas infecções.

Concluíram, finalmente, com um apanhado da terapêutica das infecções à luz da Endocrinologia.

SUMMARY

The authors have studied the existing relationship between the endocrinological background and the infections; staphylococcal infection was chosen for this study.

A comparative study was made, in laboratory animals, on the relative efficiency of penicillin and of staphylococcal toxoid as therapeutic agents. The authors' conclusions are in favor of the latter; this is probably due to the fact that the toxoid acts primarily upon the organism enhancing its defenses against the invading microorganism.

A review on Selye's adaptation syndrome demonstrated the importance of the adrenals and, consequently, of the endocrine constitution in infections.

They conclude with a review of the therapeutical methods used in infections, taking account of the endocrinological point of view.

BIBLIOGRAFIA

- ALBRIGHT, F. e N. B. TALBOT — 1947 — The effect of trauma and disease on the urinary 17 cetosteroid excretion in man. *J. Clin. Endocrinol.* 7: 264-268.
- ALBRIGHT, F. e N. B. TALBOT — 1947 a — The excretion of 11 — oxicorticosteroid-like substances by normal and abnormal subjects. *J. Clin. Endocrinol.* 7: 331-350.
- ASHCAR, H. — 1941 — Ensaio sobre imunidade antiestafilocócica. *Mem. Inst. Butantan.* 15: 399-421.
- BARNES, B. — 1939 — Furunculosis. Etiology and treatment. *J. Clin. Endocrinol.* 3: (4): 243-244.
- BERARDINELLI, W. — Biotipologia. 3.ed. Rio de Janeiro, Francisco Alves, 1936; vol. 1.
- BEZANÇON, F. — Les tendances nosographiques actuelles et la notion de l'especificité. Paris, 1932.
- BRIQUET, R. e E. P. de MESQUITA — 1945 — Do choque. Patogenia e diagnóstico. *Hospital* 27: 717-735.
- CAMPOS, C. de MOURA — 1950 — Novas diretrizes da terapêutica. *Caderno de Terapêutica.* 1: 3-9.
- CASTRO, ALOYSIO de e J. A. de MESQUITA SAMPAIO — 1945 — O problema da hipotensão arterial. *II Congresso Médico Paulista* 1: 151-174.
- DIAS, H. ANNES — 1940 — Os problemas clínicos da insuficiência suprarrenal. *Rev. Terapêutica* 20: 5-22.
- FONSECA, J. MOREIRA da — Tuberculose e as glândulas de secreção interna. Estudos sobre doenças tropicais e infectuosas. Rio de Janeiro, Tip. do Patronato, 1935.
- FRAGA, CLEMENTINO — Clínica Médica. 2.ed. Bahia, 1928; 1: 199.
- MARAÑON, G. — Once lecciones sobre el reumatismo. Madrid, Espasa Calpe, 1934.
- MARAÑON, G. — Manual de las enfermedades endócrinas. Buenos Aires, Hachette, 1938.
- MESQUITA, EÇA PIRES de — 1944 — Estafilococias. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 4: 1-181.

- PENDE, N. e A. LUZZATTO — Trattato de tubercolosi. L. Devoto, 1932 ; 5 : 239-241.
- PRADO, A. de ALMEIDA — 1949 — Amiloidose e artrite reumatóide. *Res. Clin. Cient.* 18 : 363-370.
- RASCOWSKI, ARNALDO — 1943 — Consideraciones psicomaticas sobre la evolución sexual del niño. *Rev. Psicoanálisis* 1 (2) : 182-229.
- SAMPAIO, J. A. de MESQUITA — 1944 — Fisiopatologia dos grandes queimados e sua terapêutica à luz da Endocrinologia. *S. Paulo Médico* 27 : 25-40.
- SAMPAIO, J. A. de MESQUITA — 1945 — O problema da amigdalite em patologia geral. *Rev. Paul. Med.* 26 : 1-16.
- SAMPAIO, J. A. de MESQUITA — Contribuição ao estudo das estafilococias em Higiene e Saúde Pública. São Paulo, Edigraf, 1946.
- SAMPAIO, J. A. de MESQUITA — Diabete e catarata (no prelo). Conferência realizada no Seminário Oftalmológico prof. J. Britto, da Cátedra de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, em 1950.
- SAMPAIO, J. A. de MESQUITA, J. de PAULA e SILVA, J. de MATTOS BARRETO e A. C. VICENTE de AZEVEDO — Amígdalas. Infecção focal. São Paulo, Edigraf, 1945.
- SELYE, H. — 1946 — Le syndrome général d'adaptation. *Ann. Endocrinologie* 7 : 269-401. -
- SIEGLER, S. L. — Fertility in woman. Philadelphia, Lippincott, 1944.
- STAKE, T. — 1927 — Études expérimentales sur la fièvre scarlatine. *Bull. Office Internac. Hyg. Pub.* 19 : 1627-1631.
- STEVENS, F. A. — 1927 — The occurrence of the Staphylococcus aureus infection with a scarlatiniform rash. *J. A. M. A.* 88 : 1957-1958.

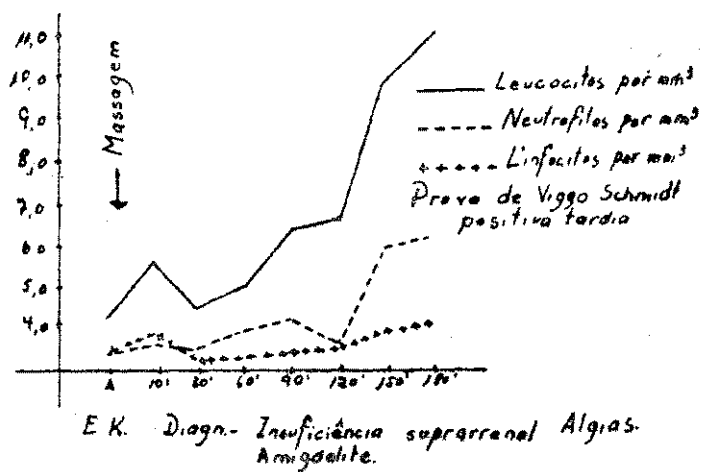


Fig. 1

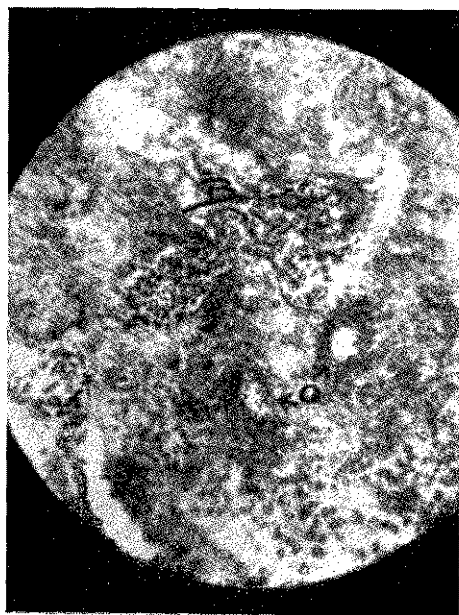
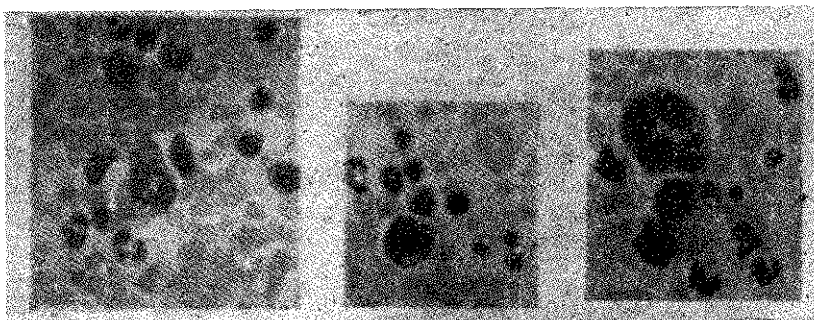


FIG. 2

Amígdala H. E. — obj. 20 oc. 7 Zeiss.

Em "a" vasos com infiltração perivascular e em "B" microabscesso.

Fig. 3 — Medula óssea na insuficiência suprarrenal (Mesquita Sampaio e Paula e Silva)
 May-Grünwald-Giemsa — obj. 90-oc. 10 Zeiss



Notar ninho de eritoblastos em nitose

Notar ninho de eritoblastos

Notar célula do S. R. E. com 4 núcleos

ESQUEMA DAS ALTERAÇÕES FUNCIONAIS MORFOLÓGICAS E METABÓLICAS DO SÍNDROMO GERAL DE ADAPTAÇÃO (SEGUNDO SELYE)

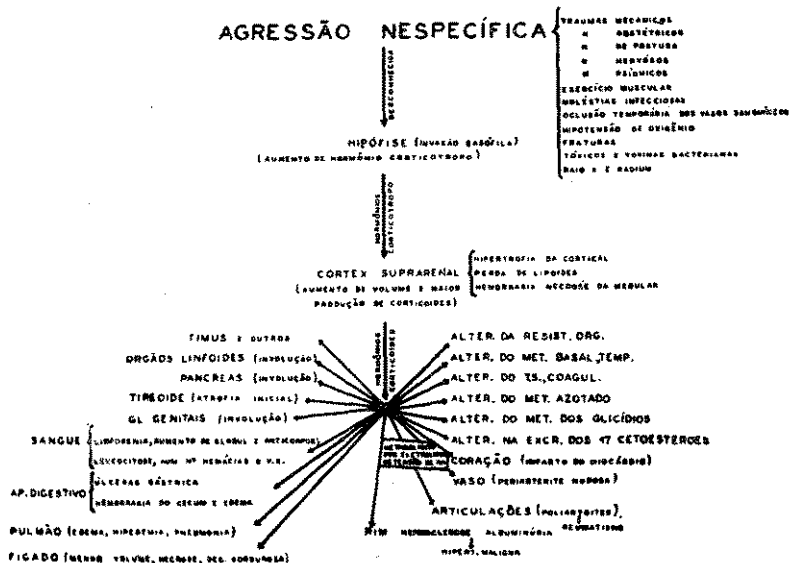


Fig. 4

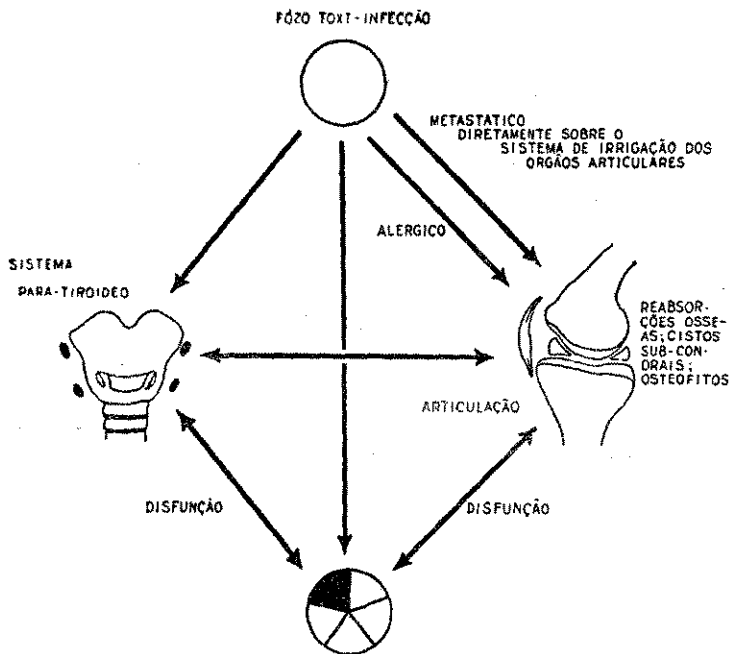


Fig. 5 — Sistema Pluri-glandular

(Apud Mesquita Sampaio
Hermeto Júnior)

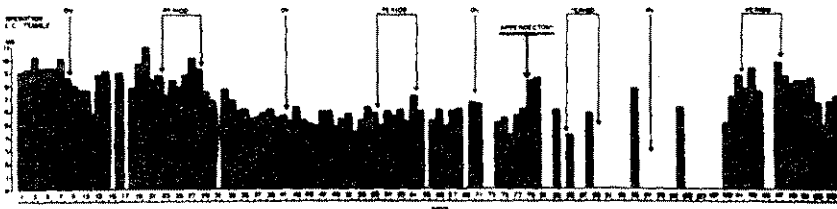


Fig. 6 — Excreção urinária dos 17 cetosteróis em uma mulher normal, durante um episódio de apendicite aguda (Apud Albrith e colab.)

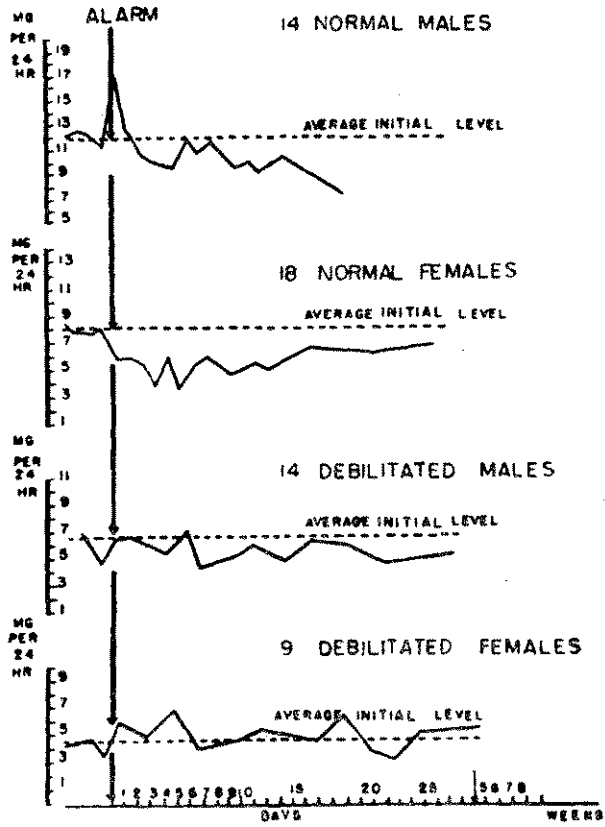


Fig. 7 — Apud Albrith e colab.

Diagnosis	Number of Patients	Range in Age yr.	Average Age	Range in 17-Ketosteroid mg./24 hr.	Average Ketosteroid mg./24 hr.
A. Males					
Malignancy (incl. prostate)	24	55-85	70	3.7-22.0	6.7
Sprue; Diarrhea	3	16-31	24	1.8- 2.9	2.3
Malnutrition; Anorexia	6	26-70	42	2.1- 7.6	4.5
Thyrotoxicosis	2	35-58	47	5.1- 5.3	5.2
Diabetes	6	15-71	45	1.8- 6.6	4.6
Hypertension	3	45-48	46	2.8-13.5	8.2
Rheumatic Disease	7	20-66	46	2.7-11.5	7.5
Other diseases	31	16-71	39	1.8-15.9	6.6
Total or Average	82		44		6.2
B. Females					
Malignancy	5	15-70	48	1.5- 4.7	2.7
Sprue; Diarrhea	9	20-50	32	0.5- 8.3	3.3
Malnutrition; Anorexia	27	15-44	29	2.0-11.5	4.9
Thyrotoxicosis	17	18-60	44	1.3-17.3	5.1
Diabetes	9	28-68	55	2.4- 7.5	5.1
Hypertension	8	17-50	41	1.3- 5.3	2.7
Rheumatic Disease	12	16-48	31	1.2- 7.8	4.5
Other diseases	27	16-71	36	1.2- 9.5	4.2
Total or Average	114		37		4.4

Fig. 8 — Eliminação urinária dos 17 cetoesteróis em 196 pacientes de moléstias crônicas (Apud Albrith e colab.)

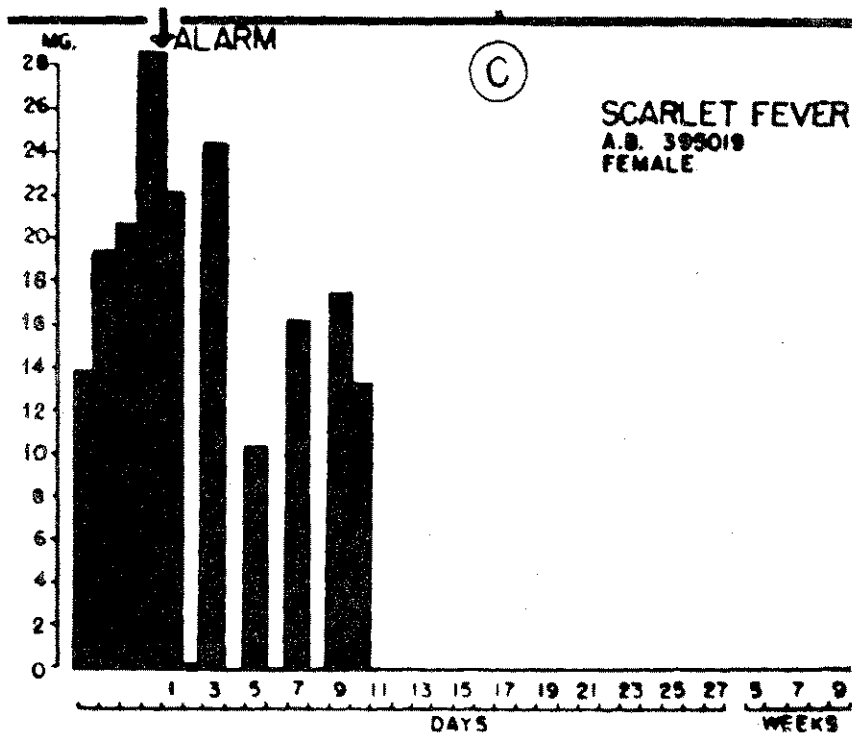


Fig. 9 — Apud Albrith e colab

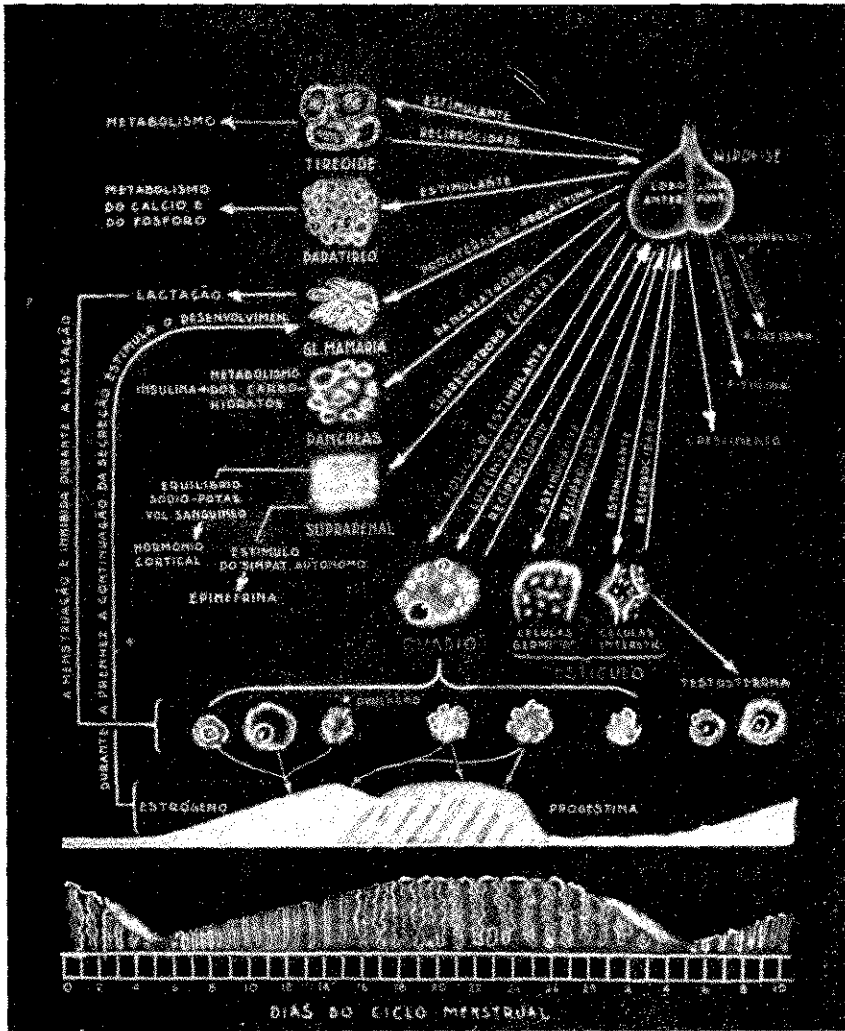


Fig. 10

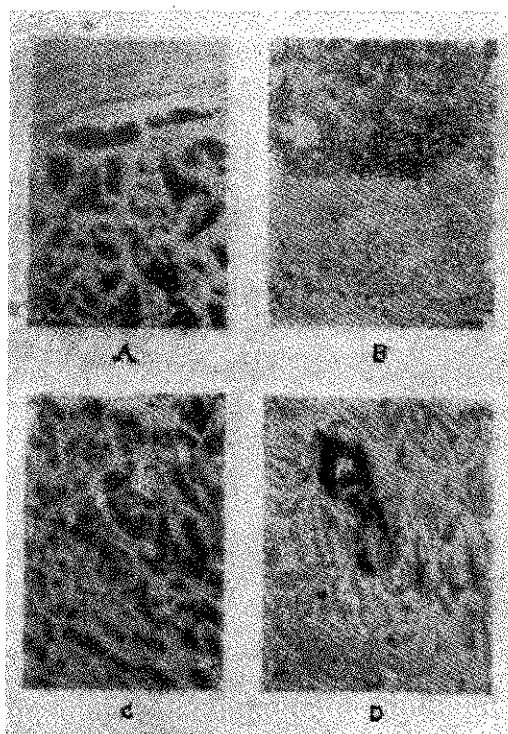


Fig. 11 — Microfotografias :
A, suprarrenal; B, baço; C, fígado; D, rim; demonstram
haver um quadro único e típico de inflamação serosa (Apud
e Motta Maia.)

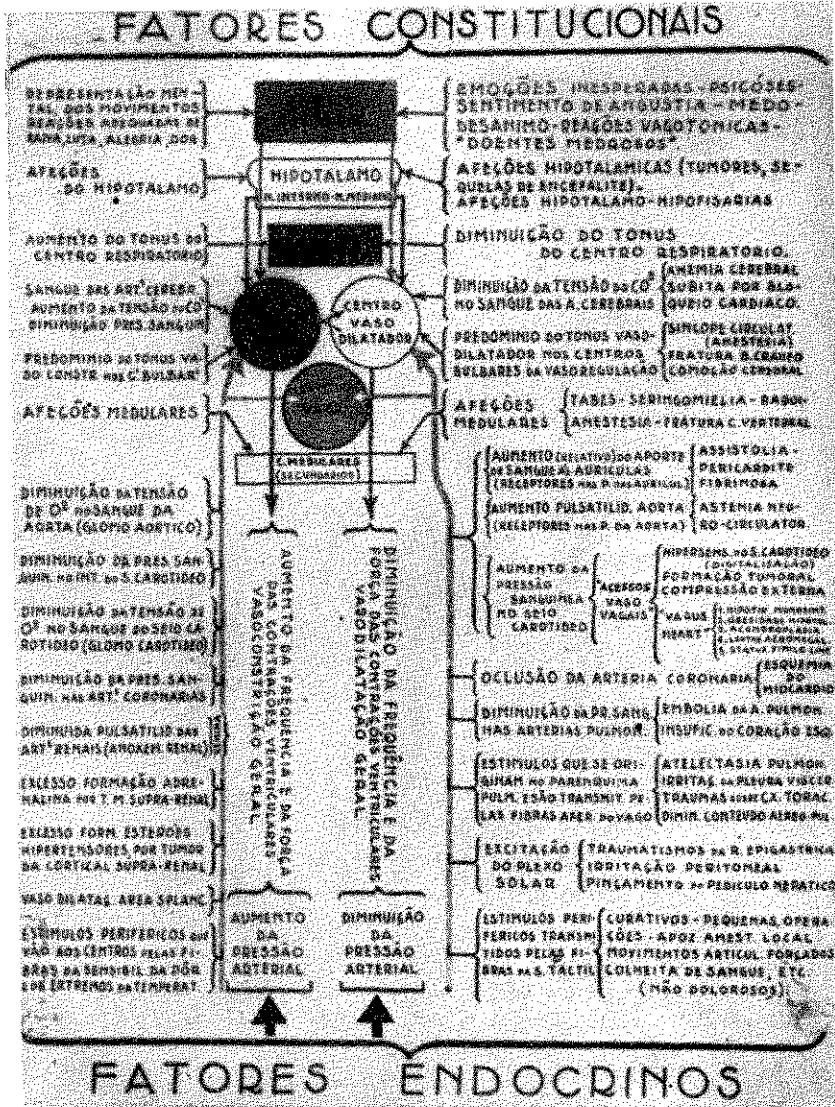


Fig. 12 — Fatores endócrinos — constitucionais modificadores da pressão arterial (Apud Aloysio de Castro e Mesquita Sampaio).



Fig. 15 — Zona de necrose produzida, no abdômen de um coelho em experiência, no ponto inoculado por estafilococo.

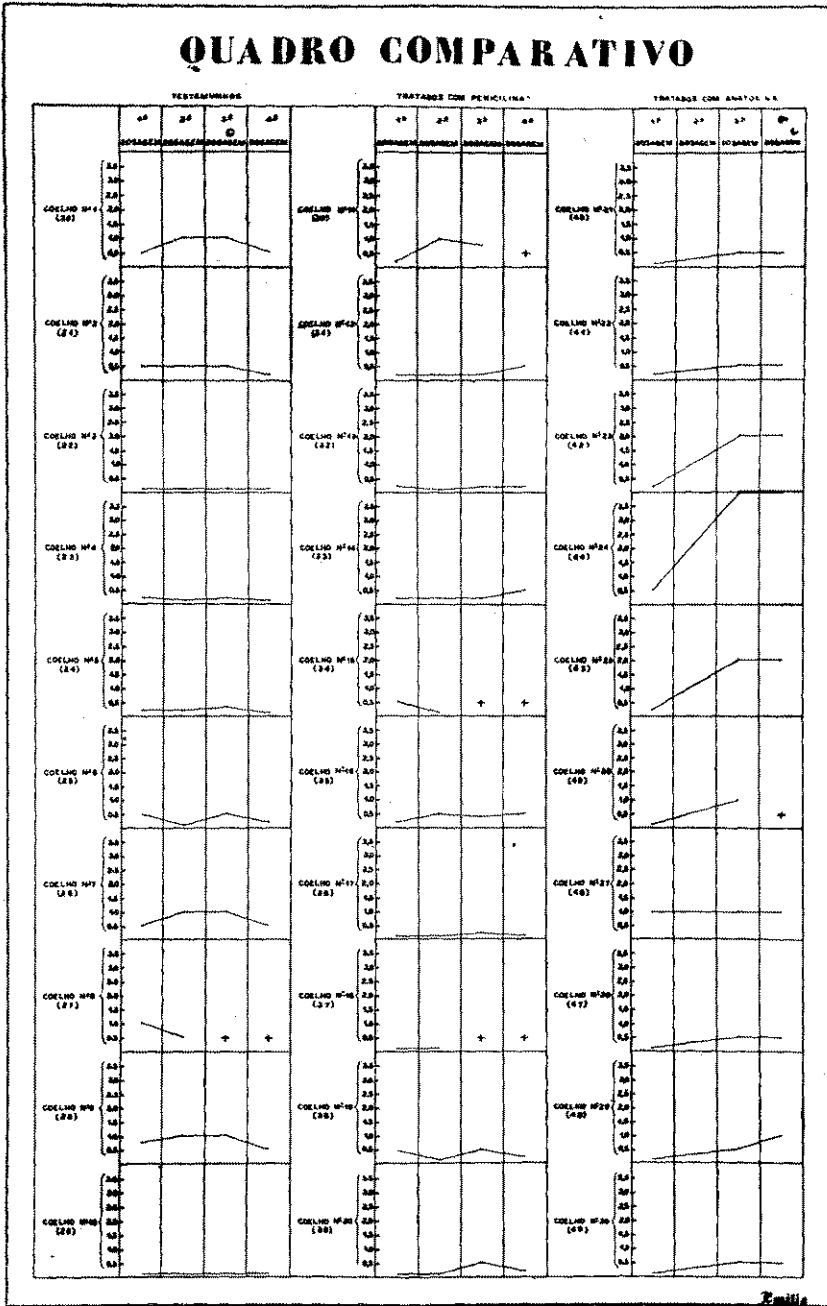


Fig. 16

