

Histaminemia e histaminúria normais em Pôrto Alegre

(CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO)

Trabalho executado no
Laboratório da Cadeira de Química Fisiológica
Da Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre

TESE apresentada à Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre, por Amaro Bomfiglio, a fim de concorrer à docência de Química Fisiológica.

1949



1949

ANTONIO ANTONIO DO PÃO DOS POBRES
PORTO ALEGRE

Histaminemia e histaminúria normais em Pôrto Alegre

(CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO)

Trabalho executado no
Laboratório da Cadeira de Química Fisiológica
Da Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre

TESE apresentada à Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre, por Amaro Bomfiglio, a fim de concorrer à docência de Química Fisiológica.

1949



1949

TIP. SANTO ANTONIO DO PÃO DOS POBRES
P O R T O A L E G R E



Bib. Fac. Med. UFRG

T-0170

Histanemia e histaminuria norm

A minha esposa.

A meus filhos: Leônidas, Álvaro e Marco Aurélio.

Aos Srs. Profs., Dr. Nino Marsiaj, Dr. Celso Bernd, Prof. Dr. Antônio Louzada, Prof. Dr. Mario Balvé, Irmãos do Pão dos Pobres e ao Dr. Domingos Telecheu Clausell que, de tão boa vontade me auxiliaram na feitura deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.



Prólogo

Inspirou-se este trabalho, ao contemplarmos a perspectiva indefinida dos estados alérgicos. À medida que fomos palmeando o roteiro desbravado por navegantes mais peritos, avolumou-se-nos em o espírito o quilate do distúrbio como signo substratual da patologia.

Desfolhando livros e mais livros, revistas e monografias, a verdade ansiada como que se esfumava no horizonte longínquo. Uma frase da juventude aflora ao consciente com esgares de sarcasmo aterrorante; «Feliz daquele que pode asenhorar-se do segredo recôndito do criado e do incriado. (Lucrécio).

Nada sem causa, gritava-me a clarividência dos séculos.

Vai sinão, quando lemos este trecho de Corona, em seu magistral **Tratado de Química Normal y Patológica de la Sangre** pg. 654 3.ª ed.: **De aquí deriva el interés que podría tener el estudio de la relación entre la cantidad de cuerpos imidazólicos en la sangre y en la orina. Se revisamos la importante monografía de Feldberg y Schiff y además, otros trabajos publicados sobre cuerpos histaminicos en la sangre del hombre y su significado en estado normal y diversos estados patológicos, comprenderemos que és necesario que nuevas investigaciones se leven a cabo, especialmente desde el punto de vista clinico con el fin de fijar las ideas con respecto a este problema y poder sacar conclusiones útiles.**

E eis o tiro de misericórdia em nossa indecisão, em face da responsabilidade do primeiro livro de ciência que lançamos a Aristarcos que não a Zoilos...

CAPÍTULO I

Ácidos aminados e suas aminas

CAPÍTULO I

Ácidos aminados e suas aminas

Os ácidos aminados, substâncias de significação metabólica fundamental, constituem, pedras arquitetônicas que, por muito tempo, foram revestidas de exclusiva indispensabilidade.

Os ácidos aminados, em épocas anteriores, eram considerados os compostos provindos da hidrólise proteídica como substâncias integradoras essenciais do protoplasma. Conforme a classificação alimentar de Liebig, os «ingesta» catalogavam-se em **plásticos e respiratórios**. Nessa ordem de idéias, os complexos nitrogenados corporificavam os únicos componentes do arcabouço tecidual. Os lipídios e glicídios serviriam para responder aos quesitos energéticos da economia. Nêsse tempo distante, não podia haver, como é natural, alguma idéia sobre o eventual funcionamento de fatores com atuação regulante.

Não é de estranhar pois, que os ácidos aminados estivessem adstrictos à mesma conceituação, enquanto novas idéias não modificassem o panorama científico.

Sabemos hoje quão diversa é a situação dos conhecimentos nêsse terreno da Química. A composição do ser vivo, estudada sob o ponto de vista estático, compreende pontos de vista multifários.

Desde que o homem é verdadeiramente o microcosmo, o reino mineral deveria estar representado nele, através de tôdas as modalidades do sistema periódico. A princípio, podia ter-se pensado numa hipérbole de mau gosto com esta afirmativa.

Nessa época, muito parcamente se atribuía no pluri-celular, a existência de alguns elementos como o carbono, hidrogênio, oxigênio o nitrogênio e, muito pomposamente, o enxofre e o fósforo.

A análise química, servida hoje por métodos de grande

fineza tem revelado a presença de corpos radioativos em seres vivos de relativa importância biológica. As ligações das células com os isótopos são, cada dia, desvendadas de modo maravilhoso. O papel do microscópio eletrônico e protônico tem lançado muita luz sobre essas complicadas estruturas, no afan de muitos sábios que se exaurem na pesquisa utópica do segredo essencial do mundo imanente. Os ácidos aminados têm sido perquiridos ao fulgor das últimas descobertas e da aparelhagem mais especiosa. Esquadrinharam-se os recantos do organismo para surpreender-lhes a localização específica. Puseram-se em foco todos os órgãos, mórmente as glândulas endócrinas e sistema nervoso.

De acôrdo com os últimos **Congressos Internacionais**, proteídios concretam conglomerados de elementos que, por clivagem, expõem ácidos aminados exclusivos ou de parceria com fragmentos moleculares que nada têm de ver com a contextura dos mesmos. Assim, êsses blocos enormes da matéria viva, chamar-se-iam holoproteídios e heteroproteídios respectivamente. Si, para o setor dos glicídios nós temos o termo «**aglicônio**», proporíamos para os seus correspondentes protídicos, a designação de aprotidônio, assim como exarar para o regime dos lipídios **mutatis mutandis**, o vocábulo **alipidônio**. Não vai nesta propositura nenhuma veleidade novelesca, mas apenas um lembrete para um vácuo que podia ter sido preenchido nos famosos conchaves levados a efeito nos últimos 25 anos.

Os ácidos aminados também se chamam mono-peptídios quando encarados de modo singular e sem concessão combinativa. Não vejo porque se restrinja essa palavra para essa acepção. Os ácidos amidos, quando unidos, são ditos polipeptídios. Estes, se forem tão numerosos que dêem à unidade uma condensação coloidal, epigrafar-se-ão no quilate de legítimos e verdadeiros proteídios. Os proteídios são protídios, mas nem todos os protídios são proteídios. Podem muito bem ser os protídios simples ácidos aminados, que insistiríamos em chamar também de autênticos peptídios. Os ácidos aminados não são quaisquer ácidos, nem são aminados de qualquer forma. Verdadeiramente, antes de discutir a procedência desta expressão, importa não

olvidar o caráter natural dessas individualidades objetivas de modo categórico, em oposição ao aspecto antônimo que configura a situação de origem sintética. Como disse, não é qualquer ácido que entra em discussão. Em geral, os ácidos aminados são acíclicos, podendo ter próstes nucleares cíclicas, como por exemplo, a tirosina, a histidina, etc. O ácido que o suporta nesses dois casos é o propiônico que responde à fórmula $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ que rigorosamente deveria ser denominado tritanóico. O carbono de um **carboxílio**, jamais poderá ser elo de uma cadeia qualquer cíclica, quer seja benzênica ou alicíclica.

Os ácidos hidnocárpico e chaulmúgrico encerram pedaços da cadeia ciclizados mas o **carboxílio** reside na parte parafinoide do complexo. De modo que, seja qual for o ácido aminado natural ou artificial, jamais o **carboxílio** poderá estar instalado inequivocamente como um fuzil de qualquer ciclo. Os ácidos aminados ou aminoácidos têm uma característica evidente, como se vê, de possuírem ácido e radical aminado em conjunto. Não quer isto significar que sempre encontremos em todos os peptídios naturais o radical ($-\text{NH}_2$) como tal, pois na prolina, por exemplo, nós vemos que aí não se acha. Isso já se depreende da própria denominação da prolina que é o ácido pirroïdinilcarbônico, fórmico ou carboxílico. Nós vemos nessa configuração, antes o radical imina ($=\text{NH}$). O N., portanto dessa imina é, na fórmula, o responsável pelo heterociclismo da mesma. Nenhum outro ácido repete ou aproxima um tal desenho formulístico.

De modo geral, podemos avançar que a prótese amínica se opera em situação «alfa». Na maior parte dos casos, ela é preferencial. Não impede isso que se deparem aminações em sitios outros dos acima prolatados. Exemplificações corriqueiras verificam-se na lisina e na ornitina.

Qual é a residência nas aminas nesses dois casos? Diz-se que a topografia delas não é somente «alfa» mas «omega» também, o que quer dizer que a articulação desses, radicais se processa além de no carbono juxtacarboxílico, no homônimo da extrema esquerda. Outras incidências não aponta a Quími-

ca Biológica através de sua casuística atual. Poderíamos, a título precário, quicá, citar o ácido pantotênico, no qual vemos uma alanina, aminada em beta e também a carnosina, na qual reconhecemos aparentemente uma situação aminica em beta, pois a origem da mesma deflue de um ácido carboxílico que perdeu o carboxílio juxtaposto ao carbono **aminoforo**. À progênie prolínica elucidaria a razão do radical imínico na molécula, visto que ela parte de uma urdidura carboxílica aminica, intraglutâmica, isto é, perfazendo-se por uma desidratação, assemelhando-se a uma lactonificação de um ácido amina-amínico-glutárico.

Estas aminações, portanto, não constituem engendramentos de aminas, pois os radicais aminas não estão ligados diretamente aos carboxílios, mas sim a radicais possivelmente residências alcoólicas em suas fases anteriores. Portanto, seria e deveria ser proscrito o expressar de glutamina para a amida do ácido glutâmico, como, infelizmente se encontra registrado em autores, até de nota. A asparagina, por exemplo, procede da amidificação do ácido aspártico, constituindo uma verdadeira amida aspártica. As descarboxilações, são muito frequentes, quer por ação de monocelulares, quer de multicelulares.

O fenômeno é realizado por intermédio de um co-fermento que se chama **co-carboxilase de Neuberger**. Esta diástase tem a propriedade de avulsionar o **carboxílio** de qualquer ácido, provocando a eliminação da mesma, sob a forma de CO₂ e o hidrogeniípexia na valência devoluta do carbono carboxilípico. Este enzima oferece uma rutilante prova da entrosagem vitamínico-fermentária. Pois ela nada mais é do que o pirofosfato de tiamina que constitue a vitamina B.

Conforme Van Euler, nenhum biocatalisador pode agir sem ácido fosfórico que, por assim dizer, lhe constitue o supedâneo ativante. Ergônios seriam para êsse autor os enzimas os hormônios e as vitaminas. Estes ergozimas estariam sempre constituídos de uma parte micromolecular proteídica não dialisável e outra filtrável que chamariamos de **cozimas**, cognominando-se a primeira apozima.

As relações dos ácidos aminados, com as vitaminas

hormônios, e fermentos são íntimas. Hajam vista por exemplo a coxímase n.º 1 e n.º 2 de Warburg, o fermento amarelo n.º 1 e n.º 2 de Warburg, o fermento vermelho de Warburg ou citocromooxidase de Warburg desaminante, extratora dos radicais aminados dos peptídios. As desaminações de um ácido aminado podem se processar por meio de redução direta, hidrólise, dessaturação e oxidação direta. Si, por exemplo, partirmos da alanina, na primeira eventualidade teremos ácido propiônico, na segunda o ácido láctico, na 3.ª ácido acrílico e na 4.ª, o ácido pirúvico. Como vemos, em tôdas essas circunstâncias a amina sai sob forma de NH_3 (amoníaco).

As propriedades assumidas pelos ácidos aminados descarboxilados contrastam flagrantemente com os predicados possuídos pelos peptídios originais.

Gauthier os chamava, pelo lugar de encontro, de **alcaloides cadavéricos** como por exemplo a putrescina e cadaverina, oriundos respectivamente da ornitina e da lisina. Tanto mais é de notar-se esta epigrafia quanto naquela época se fazia resistência absoluta à aceitação de uma origem alcaloídica que não fôsse a vegetal. Dêsse achado ainda se notam os vestígios nos nomes ptomainas e leucomainas. A simplificação da cadeia protídica no intestino se faz à custa de germes da flora chamada alcalina. Os ácidos aminados descarboxilados são aminas que se dotam de um poder toxígeno acentuado. Haja vista a tiramina, procedente da tirosina que é segregada pelo polvo ou cefalópode em geral com o nome de tinta sépia com a qual pretende se defender contra o agressor, pelo obscurecimento da água e pela ação envenenante da tiramina. Esta é apontada hoje como a responsável pela hipertensão tóxica crônica.

As aminas biológicas ou biogenéticas derivam todas de ácidos aminados, como por exemplo, a adrenalina que provém da tirosina e a histamina que procede da histidina.

Relação de compostos aminados que resultam do decompôr de proteídios ou do material de animais mortos, provocados por microorganismos. (organizada por Júlio Grant).

Nome:	Ocorrência:
Ácido aminovalérico	Fibrina e carne putrefata
Amilamina	Óleo de fígado de bacalhau e levedo podres
Antracina	Bacilo do antraz
Aselina	Óleo de fígado de bacalhau
Betaina	Ostra, urina humana
Butilamina	Óleo de fígado de bacalhau
Cadaverina	Putrefação de tecidos animais e de cultura bacteriana
Cancerina	Urina patologica
Caproilamina	Putrefação do levedo
Colina	Putrefação de tecido animal e de culturas bacterianas
Colidina	Putrefação do pancreas
Dietilamina	Putrefação de peixe
Dihidrolutidina	Óleo de fígado de bacalhau
Eczemina	
Etilamina	Putrefação de levedo, farinha de trigo
Etilidendiamina	Putrefação de peixe (salmão)
Gadinina	Putrefação de peixe (salmão)
Hexilamina	Putrefação do levedo
Hidrocolidina	Putrefação de peixe e tecidos de animal
Hidrocoridina	Cultura de agar de bacterium album
Creotoxina	Carne
Metilamina	Putrefação de peixe
Metilguanidina „	Putrefação de carne de cavalo
Ácido morrúico	Óleo de fígado de bacalhau
Morrúina	Óleo de fígado de bacalhau
Muscarina	Decomposição de salmão
Midaleina	Putrefação de órgãos humanos
Midatoxina	Putrefação de órgãos humanos
Midina	Putrefação de tecidos humanos
Mitilotoxina	Veneno de moluscos
Nemidina	Putrefação de carne

Neurina	Putrefação de carne
Parvolina	Putrefação de peixe denominado cavala e de carne de cavalo
Peptotoxina	Decomposição dos proteídios
Flogosina	Cultura do estafilococo
Propilamina	Cultura de fézes humanas
Putrescina	Putrefação de peixe
Piocianina	Cultura de bacilo prociânico
Paprina	Putrefação do fígado e do baco
Pepsina	Levedo em desagregação
Espasmotoxina	Cultura de bacilo de tetano
Susotoxina	Cultura de bacilo da cólera do porco
Tetanina	Cultura do bacilo do tétano
Tetanotoxina	Cultura do bacilo do tétano
Trietilamina	Putrefação de peixe
Trimetilamina	Arenque salgado
Trimetilenediamina	Cultura de caldo de carne do bacilo em virgula
Tifotoxina	Cultura dos bacilos de Eberth
Tirotóxica	Veneno de queijo, nata e leite.

CAPÍTULO II

Sistema órgano-vegetativo e aminos

CAPÍTULO II

Sistema organovegetativo e aminas

Foi Bichat o primeiro a indicar a diferente inervação apresentada pelas vísceras. Até então conhecia-se só um aparelho nervoso correspondente à vida de relação. Esta diferenciação baseou-se na presença de gânglios extra-axiais, na ausência de mielinização de algumas de suas fibras e pela disposição em retículo. Gaskell denominou-o **sistema nervoso involuntário**, e Langley **sistema nervoso autônomo**.

Foi Meyer quem lhe outorgou o nome de **sistema nervoso vegetativo**, ao passo que Guillaume o cognominou **sistema nervoso organo-vegetativo** e Laignel-Lavastine **sistema nervoso holo-simpático**.

A princípio, opuseram-se nêsse sistema nervoso visceral, dois aparelhos distintos, sistema simpático representado por sua cadeia cérebro-torácica relacionada com a só medula dorsal, e sistema do vago (pneumogástrico) originário do assoalho do 4.^o ventrículo, porção bulbar, para a convergência visceral. Posteriormente, aproximaram-se dêste último, um grupo de nervos de origem sagrada e de outro lado uma série de fibras vegetativas com ponto de partida no tronco cerebral. Foram ditos antagônicos, pelo menos, no domínio visceral, um sistema nervoso simpático e um sistema parassimpático (craniano e pélvico).

Se é verdade que o simpático tem uma distribuição visceral, não se lhe pode negar um disseminar somático (nos vasos, nos músculos, na intimidade dos tecidos, na pele). Deniopolu por um lado, e Ken Kuré por outro, arbitram igualmente que o parassimpático possua um distribuir somático. Levou-os isso a descrever no parassimpático uma porção medular que une o parassimpático pélvico com o parassimpático craniano. Enfim, Delma e Laux antagonizam o parassimpático lombo-pélvico com a existência de centro simpático que exibem residência idêntica e disseminação igual.

Está assente, hoje, o existir de diversos centros **descritos** por autores heteróclitos. Sabe-se que êsses centros se escalonam tanto para o simpático como para o parassimpático, em todos os andares do tronco cerebral e da medula, atribuindo-se tanto a um como a outro sistema, uma localização visceral e uma indigitação somática. Laignel-Lavastine batizou o simpático de **órto-simpático**, e o pneumogástrico de **parassimpático**. Gaskel crismou-o de **enteral**. Alguns autores empregam a designação de **sistema nervoso órgão-vegetativo** para especificar ambos os sistemas com os órgãos que inerva. Outros querem significar com o prefixo «**órgano**» as glândulas de secreção interna. Não é feliz esta atribuição.

Pois, como é evidente, dá margem a um interpretar ambifológico. Quando se quiser referenciar os hormônios, diga-se, sem ambages, **sistema endócrino-vegetativo**, ou **sistema hormonal-vegetativo**. Com grave causa de confusão Meyer propõe um rótulo de «**autônomo**» para o sistema **parassimpático**. Digo causa grave de confusão, porque êsse adjetivo fôra reservado para significar o complexo integral do sistema órtossimpático mais parassimpático que se chama **holossimpático** na classificação de Laignel-Lavastine. Verdadeiramente, o **sistema nervoso-vegetativo** compreende formações nervosas autônomas periféricas incluídas na parede das vísceras ôcas, na intimidade das vísceras compactas. Estas formações abrangem as células nervosas intersticiais, o tecido nodal e o sistema cromafino. Em segundo lugar, veremos que o sistema nervoso-vegetativo encerra sistemas reguladores extra-axiais, simpático e parassimpático. Em terceiro lugar, centros superiores intraxiais. Danielopolu acha que nas duas extremidades da cadeia, o sistema seria anfótropo.

Assim, no andar superior, o neurônio coordenador anfótropo do diencéfalo, daria a esse andar superior esta dicotômica atividade, por influência da córtex. No andar inferior, êsse modo de agir é responsabilizável pelas terminações simpáticas e parassimpáticas, pelo sistema autônomo periférico mergulhados no meio humoral.

O «**modus faciendi**» do sistema nervoso vegetativo depende

do território visado e da natureza das ações encaradas, no território somático. Deveremos não esquecer que o S. N. V. está estreitamente entrelaçado com o sistema cérebro-espinhal. De qualquer forma, êle aí preside à vasomotricidade, à sudação, horripilação. Quanto à sensibilidade geral, ninguém discute como decomposta. Não há, porém, uma unanimidade, quando se baixa a verificar-lhe as modalidades.

Förster e seus discípulos afirmam que o sistema êsse cooperaria na coléta e condução no maremagno das sensações universais, daquelas que unívocamente se acham pejadas de uma carga afectiva consideravel que leva justamente o nome do formulador primeiro, isto é, **sensibilidade protopática de Head**. Esta opinião não é referendada por todos, havendo alguns até que chegam a negá-lo de modo absoiuto. Entre êstes sobressai Lériche. Não há dúvida, no entanto, de que variam no equilibrio ácido básico do meio humoral. Os receptores cérebro-espinhais ficam mais ou menos excitados, podendo fazer entrar em concordância, com entreter um certo tom sensitivo. O simpático representa verdadeiramente um grande papel na inervação das fibras lisas da péle e do tecido celular subcutâneo. Nos territórios viscerais o simpático e parassimpático não constituem efectores em todo o sentido da palavra, como o é por exemplo o neurónio motor periférico para o músculo estriado. Mas o sistema nervoso vegetativo desempenha quase que só a inervação das vísceras. Sôbre sistemas periféricos autônomos, o simpático e parassimpático exercem ação regulante que põe fácilmente à luz os fenômenos de liberação patológica e experimental. O simpático excita, tendo o parassimpático ação contrária sôbre o miocárdio, os vasos, o esfintér anal, os órgãos genitais femininos, o ovário, o testículo, o fígado nas funções glicogenéticas e albuminóidiutilizadoras, a tireóide com suas funções de aproveitamento.

Sabe-se que é evidente a ação excitatória do simpático sôbre a medula, supra-renal, não tendo podido ser posta em comprovação a maneira de agir inversa do parassimpático. Agora, nós podemos achar uma ação contrária, isto é, inibitória do simpático e excitatória do parassimpático sôbre os brôn-

quios e todo o tubo digestivo, os rins, o músculo pupilar, as glândulas lacrimais. Não há dúvida de que também aferem pelo mesmo diapasão o endopâncreas, o timo, as paratireóides e até a tireóide em suas funções. Agora uma coisa interessante: é o que se chama a **inervação cruzada**.

Em todo órgão em que há esfínter, o parassimpático é excitante e o simpático é frenante para o órgão mesmo e o simpático para o esfínter e, reciprocamente. O estômago é excitado pelo décimo par e o piloro pelo simpático. A vesícula e o colédoco o são pelo décimo e o esfínter de Oddi, pelo simpático. A bexiga pelo parassimpático pélvico e o esfínter vesical pelo simpático. A ereção corporifica o fenômeno, devido à excitação do parassimpático pélvico, **sempre** sagrado. Ao passo que a ejaculação se deve à excitação simpática da segunda vértebra. A ressecção total do parassimpático pélvico promove a formação de megabexiga e de megarreto. A secção dos esplâncnicos reduz o megacólo. Por excitação do simpático, o pâncreas, as glândulas sudoríparas e salivares dão secreção espessa e concentrada e o parassimpático secreção flúida e diluída. A excitação do vago abre o cárdia previamente contraído. Ela contrai o mesmo esfínter se ela o encontrar em relaxamento. Para a mór parte das espécies animais, o simpático, inibidor para o útero virgem, é constritor para o útero grávido. De modo fundamental, se pode dizer, que a atividade dos grandes sistemas reguladores se determina muitíssimo mais por suas terminações periféricas, do que pelas suas origens centrais. A experiência de Langley, a êsse respeito decisiva, anastomosa a extremidade central do pneumogástrico, à extremidade periférica do simpático cardíaco. Após regeneração, o excitador do pneumogástrico produz um efeito cárdio-acelerador.

Estas ações periféricas são operadas por obra e graça de certas substâncias e de íntimas relações com as aminas. Assim, por exemplo, a adrenalina é uma metilamina derivada da tiro-sina. A colina e a acetilcolina são tributárias da colamina que é uma etanolamina.

CAPÍTULO III

Hormônios simpático-miméticos e vago-miméticos

CAPÍTULO III

Hormônios simpático-miméticos e vagomiméticos.

Foi Tinel que assim definiu o **sistema nervoso-vegetativo**: «Verdadeira federação em que cada território frui de uma liberdade relativa de suas ações, desde que não comprometam a harmonia geral do organismo e não necessitem da intervenção de reguladores centrais».

Podemos dizer que, sob o ponto de vista anatômico, o sistema nervoso vegetativo se apresenta qual rêde de malhas inumeráveis com outros tantos gânglios.

Paulo Cossa lembra que se pode estabelecer para cada um destes, a cronaxia das fibras preganglionares como não idênticas à das fibras postganglionares. O influxo nervoso vegetativo pode ser determinado por medidas decisivas. Por exemplo, a **prova da atropina** e do **órtostatismo de Danielopolu**, a **prova anfótropa ortovisceral, óculovisceral, a prova anfótropa sinocarotídea, a prova anfótropa do reflexo solar, a prova anfótropa da adrenalina**. Nesta prova, vê-se que a adrenalina injetada por via venosa, é anfótropa. Em fraca dose, predomina sobre o parassimpático. Em dose mais forte, sobre o simpático. Normalmente, a injeção de 2 microgramas e meio, frena o coração retardando-lhe o ritmo e abaixando a tensão (ação anfotrópica de predominância parassimpática).

Na dose de 10 microgramas, o mesmo efeito produz-se a princípio com a chegada na circulação de porções mínimas dessa amina. Rápidamente, porém, sucede o acelerar do pulso com o acréscimo da tensão arterial, logo que a epinefrina se espalhou no sangue em taxa suficiente. Provas análogas, podem ser feitas com a pilocarpina e o cálcio.

Eppinger pensava, que a ação do simpático e do parassimpático se exerciam sempre em orientação oposta, neste sentido que um se tornava menos ativo quando aumentava a excitação do outro. Uma energia brusca de um, responderia aos menores desfalecimentos do outro. Esta idéia prevaleceu por

muito tempo no campo médico, onde se cristalizara, sob a imagem comparativa de um travessão de balança, elevando-se o prato simpático quando se baixa o prato parassimpático, e inversamente. Estudos posteriores das ações medicamentosas, revelaram que, é o contrário que se dá. Tôda substância, ao atuar sobre um dos dois sistemas age no mesmo sentido sobre o outro, mas em intensidade diferente. E' a regra do **batente da porta de Laignel-Lavastine** que Danielopolu chamou de **lei do anotropismo**, como já foi exposta na prova homônima, acima citada. No território fisiológico tornamos a encontrar essa dualidade de ação, em tôda parte. Por exemplo, quando uma causa fisiológica qualquer, mesmo a simples emoção, desencadeia uma descarga de adrenalina ou, ainda, quando o trabalho muscular, modificando as qualidades fisico-químicas do sangue excita a zona reflexo-gênica carotidio-sinusal. De modo geral, pode-se dizer que tôda ação tendente a aumentar ou a diminuir o tono ou a excitabilidade de um dos sistemas vegetativos, acarreta secundariamente a do outro, no mesmo sentido. No domínio patológico, ocorre o mesmo fato. Após um déficit transitório de irrigação miocárdica, o reflexo que dá margem ao acesso anginoso segue as duas vias excitadora e inibitória, sendo que esta predomina, no entanto, sobre a primeira. Esta é a **regra homeopática de Laignel-Lavastine**: Já vimos que 2 microgramas e meio de adrenalina agem predominantemente sobre o parassimpático. Uma dose maior, por exemplo: **20 microgramas**, fica preponderante, ao contrário, sobre o simpático. Esta ação, no entanto, não se faz sentir senão a partir de uma certa quantidade de alcalóide; **regra do tudo ou nada do limiar, de Gley**.

Existe entre a dose útil e a tóxica, uma certa margem, denominada **margem harmônica de Laignel-Lavastine**. Ultrapassada que seja esta balisa, o alcalóide atua brutalmente por efeito tóxico massivo, já não mais por ação seletiva.

Deve-se levar em conta não só o tono vegetativo geral, mas também o tom vegetativo local do órgão. Eis em que consiste a chamada **regra da atividade local reacional de Laignel-Lavastine**. Sendo o tônus local baixo, é o grupo depressor que se excita no caso de uma mesma dose. Ao passo que, se

O tono fôr alto, o grupo excitador é que fica hipertônico. Na hipertensão arterial permanente, o tônio das paredes arteriais fica aumentado, em virtude da lesão local que irrita o sistema nervoso aórtico parietal. Nêste caso, o meio sanguíneo que o banha é anfótropo. Como, porém, êle topa o tônio local aumentado, é justamente sôbre o grupo excitador dêsse tônio local que sua ação predomina sôbre o sistema simpático. Eis a razão por que êste aumenta mais ainda a vaso-constricção, e, conseqüentemente a hipertensão. De modo análogo, o seio carotídeo-anfótropo age mais sôbre o grupo excitador, porque acha êste em tonicidade aumentada. Não pensemos que tóda a atividade vegetativa fique adstrita à ação de uma substância ou de um fator físico sôbre elementos nervosos periféricos.

Os centros vegetativos não ficam ociosos. Despertos, vem êles reforçar a reação dos elementos nervosos periféricos. Já manipulamos com a adrenalina. Vamos vêr, agora, o que acontece com a hipodermóclise, também de 1/80 de miligrama adrenálico. Reage a parede vascular a esta modificação do meio humoral sanguíneo que é o elemento periférico, de modo francamente direto por uma contração forte. Simultaneamente, os centros reflexogênicos aórtico-carotídeos se estimulam de modo parelho. Os filetes centrípetos põem em jogo os centros vegetativos, o gânglio do pléxo e centros do tronco cerebral. E êstes, a seu turno, reagem sôbre os mesmos elementos periféricos, aumentando no mesmo sentido, quer o geral, quer o tônio local vascular. Pode representar essa atividade que volta a seu ponto de partida pelo assim batizado **círculo primário de Danielopolu**. Mas sôbre êsse primeiro círculo se vem enxertar um outro círculo relativo a êsse hormônio. Seria um truismo lembrar agora que o tônio simpático excita a suprarrenal. Esta, por sua vez, lança na circulação uma certa quota de adrenalina que vai aumentar ainda a simpaticotonia. E aflora assim no procênio do cenário o **círculo segundo de Danielopolu**, estipulando a **regra da interação pelo mecanismo tríplice de Laignel-Lavastine**. E, nós, perspectivando, poderíamos cogitar cá com nossos botões que não haveria razão para que isso terminasse, senão acontecesse, outrossim, que o parassim-

pático, também, excitado, ao mesmo tempo, embora em menor escala, não viessem os centros superiores restaurar o equilíbrio com a ruptura do círculo vicioso.

As substâncias que agem sobre o sistema vegetativo podem excitá-los ou deprimí-los. Na primeira hipótese, chamam-se **miméticas**, no segundo, **líticas**. Conforme o setor de atuação temos parassimpático-miméticos de ação isolada e em dose suficiente, com a pilocarpina, a colina, a eserina, a emetina, a morfina, a muscarina, os iontes de potássio e alcalinos. Como parassimpático-líticos, de ação isolada e em dose suficiente, deparam-se a atropina, a beladona, o meimendo, a hioscina, a escopolamina, os iontes de cálcio e ácidos, o azul de metilênio, a hematoporfirina.

Como padrões simpático-miméticos de ação isolada, em doses suficientes, topamos a adrenalina, a efedrina, precedrina, o simpatol, a benzedrina, os iontes de cálcio e ácidos, a tiramina. Como paradigmas **simpático-líticos** de ação isolada, em dose suficiente, vamos encontrar a ioimbina, o cratego-oxiacanta, a papaverina, os iontes de potássio e alcalinos, o esporão de centeio que age por suas bases aminas, a tiramina, a histamina e agmatina, pelos alcalóides, ergotina, ergotamina e ergotoxina. Agora, estalões verdadeiros parassimpático-miméticos, de ação anfotrópica, com predominância sobre um dos sistemas, encontramos representados, somente, pela eserina. Ao passo que, com a mesma ação anfotrópica, com predominância sobre um dos sistemas, mas parassimpaticolítico, vemos a atropina, a beladona, o meimendo, a hioscina, a escopolamina, a quinina, a quinidina. Se vamos procurar **simpático-mimético** nesse tipo, quer dizer, de ação anfotrópica com predominância sobre um dos sistemas, podemos enfileirar a adrenalina, a quinina, a quinidina e o extrato tireóidico. Em última análise, ainda investigando **simpaticolítico** mas de ação anfotrópica, de predominância sobre um dos sistemas, contamos somente com a cafeína e os nitritos. Muitos têm uma ação anfotrópica sem predominâncias. Vejamos a estriecinina, o tabaco que são parassimpático-miméticos nessa diretiva. Os barbituratos e brometos ressaltam como parassimpaticolíticos anfotrópicos, sem pre-

dominância, mas, por outro lado, podemos considerar a mesma estricnina e tabaco como simpático-mimético-anfótropos, não predominantes.

Esquadrinhando bem os barbitúricos e brometos, vemos que eles se fazem simpaticolíticos, mas, sempre na mesma linha farmacológica anfótropa, apredominante.

As glândulas vasculares sanguíneas tomam parte em ritmos circulares anfotrópicos. A parte medular suprarrenal segrega a adrenalina que levanta o tônus-simpático. O que é curioso é que ela, também, fabrica uma **substância vago-trópica** que se chama **colina**. A proporção, porém, entre a atividade das duas substâncias é tal, que a vantagem fica do lado da secreção simpático-trópica. Ora, é precisamente excitando o simpático pelos esplancnicos que se aumenta a secreção adrenálica (a ação antagonística do pneumogástrico não está demonstrada). Tomemos o outro exemplo: O corpo tireóideo por sua secreção é anfotônico.

Mas, a ação que predomina para cada órgão, é de caráter excitador. Ora, a excitação do simpático cervical congestiona essa glândula, exaltando-lhe o papel catabólico (taquicardia, exoftalmia, emagrecimento). A excitação dos filetes pneumogástricos do corpo tireóideo, aumenta-lhe, ao contrário, as funções anabólicas de absorção, de assimilação.

Invertidamente, o testículo, o ovário, o corpo amarelo, a paratireóide, parecem, por sua secreção, aumentar o tônus parassimpático. A excitação do vago aumenta-lhes os incréto. Torna-se saliente este fato para o pâncreas insular. O estímulo do pneumogástrico açula a endocrinia pancreática. Ora, esta secreção, contém, não somente insulina que fixa o açúcar sobre os tecidos por ação direta sobre estes últimos, mas um hormônio especial que fixa o açúcar no fígado e que não age, senão, por intermédio do pneumogástrico, que é a **vagotonina de Santenaise**, possivelmente, múltiplice. O lóbo posterior da hipófise apropria-se também de um **papel homagônico** do pneumogástrico de caráter hipertônico pronunciado (aliás, antagonístico de sua atividade constritora direta, hemócrina e não neurócrina sobre as fibras lisas vasculares e uterinas:) «Retarda o

coração, provoca, a dilatação periférica (após um período de vaso-constricção por excitação direta, hemócrina, das fibras lisas). Acentua o peristaltismo intestinal, exagera o reflexo óculo-cardíaco. Sabemos, por outro lado, como age para limitar a diurese, e como esta ação não é direta, mas se faz por neurocrinía, indo o hormônio retropituitário excitar o centro hidrorregulador do «**tuber cinereum**». O mesmo acontece com o centro regulador. Quanto ao lóbo anterior, desempenha um papel completamente diverso. É uma espécie de vibrador que age, abala, põe em equação, regula, sacóde, a contextura de tôdas as secreções internas. Mas, o interessante é que, em sendo verdade o desencadeamento das secreções ováricas, testiculares, tireóidicas, etc., ela diminue a sua ação estimulante, se uma de suas secreções se fizer em excesso, o que repercutirá sobre a anterohipófise. As relações da anterohipófise e da postipófise são de natureza não só nervosa como o «**tuber cinereum**», e o **terceiro ventrículo**, mas também vasculares, endócrinas, nervosas diretas e endócrino-liquóricas.

A maior parte das terminações nervosas da glândula pituitária são do tipo retro-secretório. Estes feixes são de ordem parassimpática. A hipófise recebe também inervação simpática por obra e graça dos plexos perivasculares. Foram encontrados princípios hipofisários no líquido cefalo-raqueano, sendo a hidrencefalocrinía um fenômeno certíssimo. Também depararam-se colóides hipofisários na haste pituitária, e nas paredes infundibulares. Esses colóides hipofisários encerram os princípios ocitócico, vasopressor e antidiurético, gonadotrópico, melanoforotrópico e lissomotor em geral.

Encontraram-se também no liquor os princípios pressor, ocitócico, melanóforotrópico, midriático, gonadotrópico, e tireoestimulante. De forma que essa neurocrinía é bipolar, pois esses fenômenos agora prolatados são acrescidos do fato de células nervosas migradas averiguarem-se no lóbo posterior da hipófise.

Incontestavelmente, a glândula pituitária age sobre os centros nervosos vegetativos do diencéfalo, continente, este aliás, dos centros reguladores de toda a vida vegetativa. Não é

menos certo de que o diencéfalo (parassimpático) age sobre a hipófise. A lesão experimental de certas regiões do diencéfalo está aí para demonstrá-lo como provoca a atrofia postipofisária, as síndromes hipofisárias, tais como, a acromegalia, ou o diabetes insípido. Mas a estugação do hipotálamo incrementa a excreção por intermédio da hipófise, por via hipofisária, do princípio ocitócico e também do hormônio gonadrotópico. Ultimamente, ficou demonstrado que a extirpação dos glânglios cervicais superiores, determina modificações histofisiológicas da glândula, distúrbios lissomotores, do metabolismo glicídico e hídrico.

Há também relações neuroendócrinas entre a hipófise e os centros nervosos, mas, principalmente, entre o hipotálamo e o epitalamo. Justamente os centros que agem sobre a hipófise e, de modo recíproco... A mesma interação se verifica para o corpo tireóide e para as paratireoides, o pâncreas e glândulas genitais. Hoje, pode-se dizer não constituir exagero o pensar em que a regulação interendócrina harmônica se forre ou duplique em toda parte, com uma regulação inter-endócrino-neurovegetativa.

E isto conclue-se em face da riqueza dessas relações entre as endócrinas e seus centros vegetativos e, por seus centros vegetativos comuns, entre as diversas endócrinas.

Havendo excesso circulante de foliculina, a hipófise não só trata de diminuir o mesmo por um calônio impediante, mas se intercomunica com o diencéfalo, afim de que frene, por via neurológica, as glândulas genitais.

O excesso de foliculina modificou, é verdade, o tônus vegetativo em geral. Mas, a hipófise não deixa de agir ao mesmo tempo sobre os centros diencefálicos, para compensar essa alteração. Já se deixa vêr que, para a análise de um hormônio simpático-mimético ou vago-trópico, importa fazer uma excursão através de um terreno bastante amanhado mas, não completamente, onde divisamos um duplo mecanismo regulador que se adiciona continuamente: neurovegetativo e hormonal, verdadeiro luxo de segurança particularmente útil para funções de importância vital.

CAPÍTULO IV

Coloidoclasias. Anafilaxias. Patergia.
Disergia e normergia

CAPÍTULO IV

Coloidoclasias. Anafilaxias. Patergia. Disergia e normergia

Dizem que a medicina do futuro irá referir-se à história nosográfica desta metade de século, como peculiarizada por uma dominante de estados alérgicos. Naturalmente, o quadro clínico deve ser tão velho como o homem, após a entrada do mal ético no mundo...

O fenômeno da mitridatização, ficou conhecido pela categoria da pessoa que o empregou, com certeza não pela primeira vez. Foi Von Behring quem consagrou os termos de hipo e hipersensibilidade, ao querer, designar o modo de reagir de um animal no curso de tratamento com a toxina diftérica e tetânica.

Não basta dizer que a vida seja um ato imanente. Isto é, um fenômeno que, por oposição ao não vivo, comece no agente e nele termine. Não é com trocadilhos ou com jogos de palavras que vamos ocultar a nossa ignorância sobre a essência da vida secundária ou primária. Mas, se é verdade que «**medicina imbecillior est quam natura**», no dizer de Hipócrates, não impede isso que, dos efeitos saibamos partir para a causas, surpreendendo as proporções, as qualidades que devem estar em articulação.

Também, não devemos esquecer de que é lei em a natureza, subordinar qualquer ação a uma reação. Em toda célula viva autônoma ou não, há uma série de reações que visam o benefício da unidade. Essas reações são comandadas por um princípio diretor, superposto ao substrato e cenário dessas operações físico-químicas.

Não há dúvida de que existe um determinismo na tessitura encadeada da sobrevivência desde o primeiro hálito da concepção até o final do ciclo biológico específico. O desenvolvimento ontológico é o resultado de uma tendência ou pendor estimulativo que constitui hoje um dos campos mais atraen-

tes e objeto de investigações inexauríveis para os cultores do que se chama **Embriologia Química** ou melhor, a **Química Embriológica**.

A irritabilidade é uma propriedade geral do protoplasma vivo. Na sua expressão mais rudimentar, a irritabilidade se não deve confundir com a sensibilidade. A irritabilidade constitui uma reatividade inerente à massa viva. Depois dela e por causa de tal, é que nós podemos compreender as reagentibilidades das células vegetais menos categorizadas.

O fenômeno da «**Mimosa Pudica**» não é demonstração de sensibilidade. Assim como um tubo flexível de borracha que, cheio de água, fica túrgido e, esvaziado, fica flácido, não corporifica um fenômeno vivo. Da mesma forma, o esvaziamento dos cochins aquósos da sensitiva, pelo simples contacto, não faz, nem autoriza a concluir por um fenômeno de sensibilidade.

Existe uma lei de psicologia que diz não se dever invocar uma causa mais categorizada para explicar um efeito, quando existe uma ou várias menos diferenciadas de molde a responsabilizar-se pela elucidação dos episódios **sub judice**.

A sensibilidade é um fenômeno superior à irritabilidade. Aquela, de per si, supõe sempre a possibilidade de um arco reflexo ou algo que lhe faça as vezes.

A sensibilidade não é só um fenômeno mecânico. Supõe sempre a existência de uma reação motora em potência, isto é, via centripeta e centrífuga conetadas.

A sensibilidade supõe uma finalidade orientativa que não teria sentido na planta nem se lhe poderia justificar a utilidade.

Um dos graves defeitos do «**homo sapiens**» na análise do mundo lunar e extra-lunar, consiste em antropomorfizar o que lhe está por baixo e o que lhe transcende a órbita visual e psíquica. Importa ao pesquisador desrevestir-se desses obumbramentos. Nas escafrandagens que fizer no oceano das coisas, necessita desvincilhar-se dos sargaços e salsugens que arrasta em suas peregrinações em busca da verdade.

A impassibilidade polar da inteligência, em todo caso, nêsse afã, não deve pressupor a ausência de fogo estuoso de

ideal comovente. O raciocínio, livre de qualquer peia escravizante, obsidente, deve não confundir os diversos regimes em que se estadeia a paisagem total do concreto do possível. Ele deve saber analisar-se a si mesmo, descobrir as próprias falhas, conceber-lhe as limitações na exploração do desconhecido, deve inteirar-se na hierarquia dos seres e dos valores. Deve a-beberar-se a fundo da arquitetura científica com as suas taxinomias, que não destroi a possibilidade da ordem, da harmonia, do belo e da estesia.

Cada ciência tem a sua parte geral que consiste no enunciado de leis fundamentais. Pròpriamente constitue a filosofia dessa ciência, pois a filosofia nada mais é do que uma ciência como outra qualquer, mas, com a particularidade de visar o estudo do objeto pelas causas últimas. Por exemplo, a Botânica estuda a planta sob o ponto de vista fisiológico anatômico etc., mas a filosofia da planta indaga mais além, por exemplo, se ela sempre existiu na terra, qual é a sua essência, qual é o fim da sua existência etc. etc.

A Filosofia da Medicina localizar-se-ia, quiçá, na Patologia Geral que esmiuça as últimas determinantes do estado mórbido, através das leis vitais conhecidas. O local de discussão, pois, de **alergia** etc., tem cabimento nos refólhos dessa disciplina, muito embora, cada Cadeira do **Estudo Médico** tivesse algo a dizer a respeito de suas circunscrições assim como as especialidades mais particularizadas.

Hoje, a **alergia** deve ser conhecida pelo clínico mais displicente se não quiser malograr em face do problema mais comezinho que se instala no doente.

Se é verdade que Austregésilo está grávido de razões ao aconselhar a panoramização do doente por através do prisma sífilítico, não é menos urgente que o médico filtre todo o seu saber através da rede seletiva e corretora que lhe impõe a **Ciência Alérgica**.

Foi Ostwald que assimilou o organismo vivo a **máquina química em equilíbrio coloidal**.

A alérgia é uma doença. Não haja dúvida. Pois, doença nada mais é do que o afastamento de um modo de ser, de

uma **oscilação** do pêndulo biológico, além ou aquém do setor limbico que lhe está adstrito sob a epígrafe de normalidade. Ora, incontestavelmente, qualquer fenômeno alérgico revela distúrbios enclausurados francamente no recinto do mórbido.

Nós não sabemos, verdadeiramente, ainda, qual a estrutura dos colóides protídicos. Razão, pela qual, não podemos ter uma idéia integral do que se passa fundamentalmente nêsse setor, quando vêm à tona reflexos alérgicos de sua fenômenação sismológica.

O velho Richet foi o autor do termo **anafilaxia**. E' uma hipersensibilidade à reinoculação. Fenômeno coloidoclastico que se instala, após a segunda injeção.

Por isso foi que Richet lhe deu êsse nome, por oposição a imunidade adquirida pela priminjeção do virus vacínico. Esta protege o organismo, mas aquela desprotege, tornando-o vulnerável, ultrasensibilizado a um fenômeno grave, possivelmente letal. Anafilatico quer dizer contra-protetor, ou desprotetor ou destruidor de uma proteção.

Antigamente havia a palavra **idiossinercasia** para exprimir uma diferente maneira de reagir de um doente a um remédio. Essa palavra grega nada mais quer dizer do que um modo próprio de **contextura humoral**. Coloidoclasia seria o termo que se embasaria nas modificações dêsse tipo, pois «clasia» quer dizer ruptura do equilíbrio coloidal.

Von Pirquet foi o primeiro que propôs, o termo de **alergia**, em 1906, para abranger tôdas as alterações de reatividade do organismo, ocasionadas pelo contato do mesmo com qualquer substância orgânica ou não.

O choque sérico produz-se, às vèzes, na primeira injeção, sem uma preparatória anterior, dependente êsse fato de uma predisposição hereditária ou adquirida.

Coca e Sulzberger criaram o termo **atopia** para indicar os tipos de hipersensibilidade humana, por mecanismo **antígeno-anticorpo**, incluindo a genética hereditária.

Tôdas as outras formas de sensibilidade humanas seriam **alérgicas não atópicas**.

Alergia quer dizer outra atividade, pois **allos** em grego

quer dizer: outro, e **ergia** quer dizer atividade, reação. **Atopia** vem de **alfa privativo** e «**tópos**» que quer dizer lugar, significando, pois, deslocamento de ação, saída fora do normal, fora do que se espera, do que se esperaria, do que se devia esperar em casos idênticos. Como se vê, os nomes não faltam. E, quando o número é grande de designações, estamos na presença incontestável de verdadeira riqueza que está na razão direta da pobreza de conceito integral do assunto.

Alguns autores franceses lembraram a palavra intolerância, nem sempre produzida por uma alergia. Outros sugerem **hiperergia** que visa só alergia por excesso, deixando à margem o caso de déficit e as anomalias qualitativas.

Não faltou quem também propusesse a esdruxula **panalergia**, verdadeiro absurdo significativo. **Rössle** lançou o termo **patergia** para a totalidade de manifestações patológicas, que podem ser promovidas por um estado de reatividade alterado.

Conforme êle, as **patergias** devem ser consideradas como manifestações decorrentes de uma alteração inata ou adquirida na capacidade de reagir do organismo e não como uma capacidade natural de reação patologicamente aumentada ou diminuída do organismo vivo.

Urbach dá o seguinte exemplo: qualquer indivíduo pode reagir a uma pressão aplicada em certo espaço de tempo com maior ou menor eritema local. Entretanto, se os indivíduos reagem à mesma pressão com rubefação intensa e pápula, considera-se o estado como de reatividade alterada ou **patergia**. O conceito de patergia, conforme Urbach, abrange todas as atitudes reacionais anormalmente aumentadas ou diminuídas, inatas ou adquiridas, dos tecidos vivos, em relação aos agentes físicos ou químicos antigênicos ou não. **Patergênio** seria, pois, qualquer substância capaz de desencadear uma reação patergica, baseada ou não numa reação **antigênio-anticorpo**.

Sugere também Urbach a palavra **patergia** como termo extensivo a todo o **processo alérgico** ou não, de **hiper** ou **hipossensibilidade** e subdividir a **patergia** em **alérgica**, **heteroalérgica** e **não alérgica**, nas quais naturalmente só a patergia alérgica corresponde a alergia no sentido próprio, isto é, a **hi-**

persensibilidade baseada numa reação **antígeno-anticorpo**. Já fica evidente que a **euergia** seria um termo melhor que o híbrido **normergia**, quiçá, um substituto tão misterioso como a velha **eucrasia** de Hipócrates, de dois mil e quinhentos anos atrás. A **patergia**, como dissemos acima, comporta três subdivisões, a **alérgica**, a **hetero-alérgica** e não alérgica. A **patergia** não alérgica seria uma **hipersensibilidade não alérgica** à toxina, aos agentes físicos, fenômeno de **Schwartzman**, formas **patérgicas** da asma, dermatites, rinopatias, etc.

Por outro lado, a **patergia** não alérgica compreende a hipossensibilidade ou insensibilidade não alérgica como a resistência natural às bactérias e toxinas e a tolerância aos agentes físicos ou químicos.

A **patergia heteroalérgica** subdivide-se em **paralergia** e **metalergia**. A **paralergia** dicotomiza-se em duas hipóteses a **hipersensibilidade paralérgica por um lado** e **hipossensibilidade ou insensibilidade paralérgica por outro**. A **patergia alérgica** compreende também duas hipóteses, a **hipersensibilidade alérgica** abrangendo a **hiperergia**, a **idiossinerasia**, a **atopia**, a **anafilaxia**, a **imunidade anti-infecciosa** e **anti-tóxica** adquirida. Por outro lado, a **patergia alérgica** ainda enjambra a **hipossensibilidade ou insensibilidade alérgica**, como a **hipoergia** positiva ou negativa.

Ortiz Patto acha que o estado imune não deveria ser incluído entre os fenômenos de reatividade alterada, como quer Rössle. Descreve Urbach as reações orgânicas, conforme Ortiz Patto, embora filiáveis a um tronco comum de reações. Estas seriam divididas em **normérgicas**, **imunitárias** e **patérgicas**.

Verifica-se, na realidade, um reforço das qualidades neutralizantes ou metabolizantes, quer no ponto de vista quantitativo, quer específico, não constituindo apenas o estado imune na situação de indiferença ao germe ou substâncias estranhas.

CAPÍTULO V

**Fisiopatologia e farmacodinâmica
da histamina**



CAPÍTULO V

Fisiopatologia e farmacodinâmica da histamina

A histamina foi descoberta por Barger e Dale em 1909 nos micélios do cogumelo denominado «*claviceps purpurea*» que ataca o centeio. Nele se desenvolve com a forma de uma espora de galo. Do que lhe veio o nome também de esporão do centeio. Esta epifítia responsabiliza-se, também, pela designação que se empresta a esse vegetal, quando doente por essa micóse, isto é, espigado.

Em 1911, Windaus, e Vogt sintetizaram a histidina descarboxilada.

Ackermann descreveu-lhe a formação pelo atuar de bactérias putrefacientes, partindo do ácido alfa-amino-beta-imidazil-propiónico. Examinando Hanke e Kössler 26 fézes, acharam bacilos descarboxilantes do ácido alfa-amino-beta-glioxáilil-propiónico.

A histidina, de que procede a histamina, foi isolada primeiramente por Hedin e Kössel em 1896. Como se vê, a histamina é uma histidina descarboxilada.

O imidazól, um núcleo heterocíclico que a compõe parcialmente, é uma cadeia fechada com cinco élos. O heterociclismo dela procede da presença de dois átomos não carbônicos, mas nitrogênicos.

E' uma cadeia pentagonal em que os átomos de azoto se acham em posição «méta», ocupando um deles o ápice do pentágono. Esta condição é indispensável para que tenhamos o que se chama imidazól ou glioxalina.

Em sitio «orto» ou «para» constituirão os respectivos gráficos, isômeros do imidazól. O ácido da série graxa que transporta essa amina é saturado e normal, pertencendo à série $C_n H_{2n} O_2$.

Em 1936, Akabore preparou a histamina, partindo do ácido glutâmico.

O ácido propiônico tem três átomos de carbono e responde à fórmula $C^3 H^6 O^2$. O nome dele veio de «protopion» palavra grega que quer dizer primeira graxa, porque é o primeiro ácido da série que apresenta um aspecto graxo na superfície.

Rigorosamente, o nome dele deveria ser **tritanóico**, pela nomenclatura de Gênèbra de 1891. Mas, como o propânio é um nome anterior a essa mesma nomenclatura, ele foi tolerado como os primeiros termos da série metânio, etânio, e butânio...

O ácido propiônico, quando aminado em alfa, se transforma em alanina. A alanina imidazilada em beta, fica sendo a histidina de fórmula $C^6 H^9 O^2 N^3$.

A histidina cristaliza em lâminas incolores, solúvel na água e muito pouco no álcool. É levógira, fundindo a 227°. Junto com a lisina e a argina forma o que se chama **Bases Hexônicas de Kóssel**.

A histamina é uma substância cristalizada, de caráter básico, enérgico, incolor, insolúvel no eter, mas solúvel nos outros dissolventes orgânicos e na água com que forma uma solução alcalina.

As agulhas em que cristaliza são deliquescentes e incolores. Na terapêutica, ela é empregada sob a forma de dicloridrato e difosfato.

As constantes físico-químicas dos cloroplatinatos, cloroauratos, fosfotungstatos, os dipicratos e dipicrolonatos de histamina, permitem a identificação desta base.

O cloridrato de histamina é empregado na clínica laboratorial para provocar a secreção de suco gástrico. Nesse sentido, ela substitue o velho processo do repasto de prova. Emprega-se na base de 1 cc de uma solução 1% em injeção subcutânea.

A vantagem residia no fato de se obter um suco puro, ao passo que com a ingestão de alimentos, o suco ficava turvo e aderente aos fragmentos alimentares.

A ação da histamina, nesse suco, faz-se sentir só quanto ao ácido clorídrico livre e combinado.

A taxa desses dois, com a injeção de histamina fica du-

plicado. Assim, se a taxa de ácido clorídrico é de 1 gr. por litro, com a administração histamínica, chega a 2 gramas. Não age ela sobre a quimosina e a pepsina.

Esta injeção de histamina para esse efeito, possui a vantagem de prestar-se para o diagnóstico diferencial com as aclo-ridrias da anemia perniciosa e do cancer, que não respondem a sua interferência.

E' preciso ter cuidado, quando se injeta histamina, mesmo para esse fim, atendendo-se às condições particularíssimas do paciente, sob o ponto de vista das distonias vagossimpáticas, depressão suprarrenal e estados alérgicos, que podem trazer resultados desagradáveis para o técnico.

Desde que se descobriu o papel da histamina nas úlceras digestivas, a terapêutica deste capítulo da patologia, assumiu proporções milagrosas.

Como antálgico, por via transepidermica veio essa amina assegurar o lugar inalienável no ádito sagrado do «**divinum opus sedare dolorem**»!!!

Com 3 mgr., ela dá cabo do coelho, por via venosa e com 34 mgrs., do gato. O cobaio, mais sensível, morre com 1/10 de mgr. O rato resiste até 100 mgrs. O bugio apenas se comove com uma dose de 45 mgrs. Praticamente, os animais heterotérmicos são insensíveis. A via subcutânea é sempre mais bem tolerada do que a venosa. A supressão das suprarrenais no rato diminue notavelmente o limiar da toxidez.

Os sintomas observados nos animais, são sempre os mesmos. Excitação das fibras lisas, tanto das artérias como das veias, dos músculos intestinais, uterinos e vesicais. Sobre os capilares, a ação é vasodilatadora. Donde rubor imediato e extenso. Mas o endotélio vascular fica lesado e a exênese produz-se com um edema, mais ou menos acentuado.

Esses fenômenos estendem-se à circulação pulmonar e aos musculos brônquicos.

A associação deles realiza o **choque histamínico** aliás, análogo ao **choque peptônico**, aparentado aos acidentes anafiláticos e aos fenômenos da **oclusão intestinal**.