

TENACK WILSON DE SOUZA

ASSISTENTE DE CLÍNICA PROPEDEÚTICA MÉDICA
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE PÓRTO ALEGRE

DO DISMETABOLISMO PROTÉICO NA ALERGIA

(Índice humoral para o seu diagnóstico)

TESE DE CONCURSO A LIVRE-DOCÊNCIA
DA CADEIRA DE CLÍNICA PROPEDEÚTICA
MÉDICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE PÓRTO ALEGRE.



1943

D. GLOBO — BARCELLOS, BERTASO & CIA.
PÓRTO ALEGRE

TENACK WILSON DE SOUZA

ASSISTENTE DE CLÍNICA PROPEDEÚTICA MÉDICA
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE PÔRTO ALEGRE

DO DISMETABOLISMO PROTÉICO NA ALERGIA

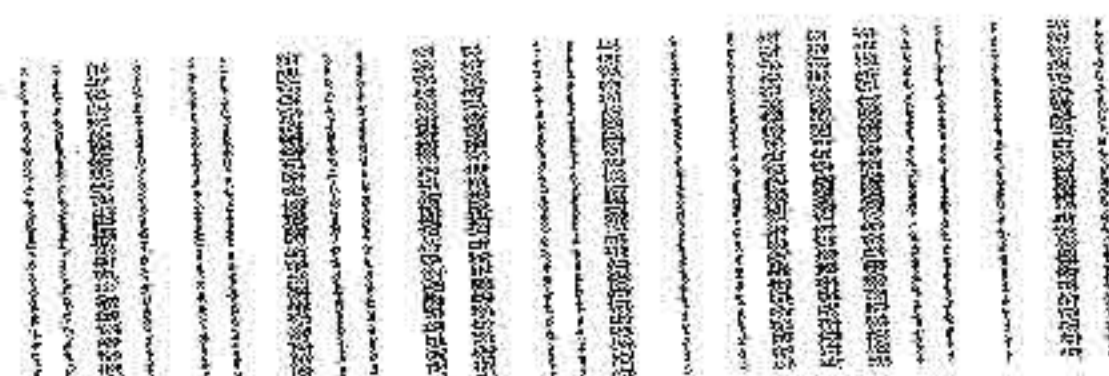
(Índice humoral para o seu diagnóstico)

TESE DE CONCURSO A LIVRE-DOCÊNCIA
DA CADEIRA DE CLÍNICA PROPEDEÚTICA
MÉDICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE PÔRTO ALEGRE.



1943

OF. GRÁF. DA LIVRARIA DO GLOBO — BARCELLOS, BERTASO & CIA.
PÔRTO ALEGRE
FILIAIS: SANTA MARIA, PELOTAS, RIO GRANDE E RIO DE JANEIRO



Bib. Fac. Med. UFRGS

P-0926

SUMÁRIO:

Capítulo I — PROTEINEMIA

Aspecto biológico e características físico-químicas; ações energéticas e plasmogênicas das proteínas. Quociente proteínico. Conclusões.

Capítulo II — POLIPEPTIDEMIA

Intermediários proteínicos. Conceito fisiológico e patológico dos polipeptídios. Conclusões.

Capítulo III — IMUNIDADE E ALERGIA

Reações e mecanismo de defesa orgânica. Conclusões.

Capítulo IV — SEMIOLOGIA DA ALERGIA

Índice humoral para o seu diagnóstico.

Capítulo V — OBSERVAÇÕES

Capítulo VI — CONCLUSÃO

BIBLIOGRAFIA

INTRODUÇÃO

As disonias só agora vão sendo encaradas como o requer a clínica moderna, no sentido de penetrarem-se os misteriosos e intrincados problemas da nutrição. E, muitos estados mórbidos vão encontrando, nos transtornos iônicos, uma segura fisiopatogenia.

O homem, como todo ser vivo, obedece rigorosamente aos princípios básicos que lhe impôs a vida. Vive, "sub specie totius" e "sub specie aeternitatis", mantendo as constantes do seu organismo, sem o equilíbrio das quais não seriam possíveis os normais processos biológicos. "Até pouco, escreve o mestre Annes Dias, a Medicina de superfície, que se contentava em observar e analisar os sinais e sintomas que se apresentavam ao exame, hoje, ela procura pela química clínica sondar os processos eletrolíticos elementares e pela experimentação fisiológica reproduzir e analisar em seus detalhes as mínimas alterações patológicas. É essa a rota que se traçou galhardamente a medicina contemporânea."

— Os fenômenos patológicos, que traduzem o estado mórbido, diferem dos fisiológicos, que se observam no estado hígido, unicamente pela sua intensidade — esse é o princípio que resume a teoria das ametrias de Galêno e Broussais.

Entre estas duas ordens de fenômenos, haveria uma simples diferença de quantidade e não de qualidade de energia.

Constitue êsse princípio a base da chamada escola fisiológica alemã de J. Müller, cujo lema é a imutabilidade das leis e a variabilidade das condições da vida na saúde e na doença: "não há processo patológico, por mais anômalo que pareça, que não tenha o seu representante na vida normal; unidade, por consequência, da Fisiologia e da Patologia."

Mais acertado, porque mais completo, parece ser o conceito de Roger, que aceita uma diferença de quantidade e de qualidade de energia entre os fenômenos que traduzem os estados de higidez e de morbidez.

É tendo no espírito o conceito de Roger, de que "a doença é o conjunto dos atos funcionais e secundariamente das lesões anatômicas que se produzem no organismo, sofrendo a ação de uma causa morbífica e reagindo contra ela", que estudaremos a Alergia.

E, com o estudo do dismetabolismo protéico na Alergia, focalizaremos um problema de fisiopatologia, de acôrdo com a orientação que o prof. Alvaro B. Ferreira vem imprimindo à cátedra de Clínica Propedêutica Médica, lustrada pela sua cultura e cuja orientação está condensada nestas suas palavras: "A forma como um organismo se conduz e resiste às transformações que se produzem nos diferentes períodos de sua evolução, em que glândulas surgem ou se tornam pre-

ponderantes, em que glândulas desaparecem ou diminuem sua vitalidade, em que certos hormônios passam a intervir, em que outros são excluídos, é de grande interêsse prático. Muitas vezes descobrimos, assim, uma deficiência orgânica, localizada neste ou naquele território, neste ou naquele órgão, descobrimos uma função que se exerce mal, que se processa imperfeitamente, põmos em evidência uma menor resistênciã aqui ou ali, fazemos ressaltar uma tendênciã fisiológica e patológica sempre as mesmas."

Por fim, nosso trabalho colima no cumprimento de um imperativo de ordem regulamentar e no desejo de contribuirmos para o interessante e útil estudo da alergia.

CAPÍTULO I

PROTEINEMIA

“Não deve bastar a aparência clínica, muitas vezes enganosa, como critério para deduzir um estado de perfeita saúde. É indispensável, antes de qualquer conclusão definitiva, um estudo biológico em diversos sentidos, por isso que muitos indivíduos, aparentemente sãos, podem apresentar a proteinemia alterada, em relação, naturalmente, com perturbações que não podem ser precisadas pelo simples exame clínico”.

A. Codounis

No mistério das reações coordenadas que caracterizam a vida, o protídio, no que diz respeito às suas alterações constitucionais, ainda é, em nossos dias, um campo pontilhado de incertezas. Segue, por assim dizer, o seu bioquimismo, no sentido do dismetabolismo, lentamente a ter esclarecidas as suas incógnitas. Mas, as concepções atuais, à luz da natureza real dos fenômenos da fisiologia normal ou patológica, vão a pouco e pouco fazendo desaparecer o abismo que separava, em época de grande obscuridade, a “escola da patologia humoral” da “escola da patologia celular”, e a clínica, assim, vai corporificando em doutrina muitos fenômenos em que os investigadores puseram já o dedo da curiosidade. Concebe-se hoje que os processos celulares e humorais refletem-se no organismo, intimamente ligados nos distúr-

bios que produzem, ou, explicando melhor, as substâncias ditas humorais nada mais são, em última análise, do que produtos da atividade celular e é por intermédio destas mesmas substâncias que as células podem exercer as suas múltiplas ações.

Na verdade tôdas as transformações da matéria, tôdas as trocas entre os humores e as células operam-se com uma intensidade maior ou menor, variável, é certo, segundo um grande número de circunstâncias fisiológicas ou patológicas e segundo tipos químicos diversos.

Estas variações podem ser precisamente as causas de inúmeras perturbações, desvios ou perversões da nutrição, isto é, do metabolismo — expressão de uma série ascendente de atos físico-químicos com o fim de reparar e de fazer crescer o elemento celular: o anabolismo; e de uma série descendente que determina a sua destruição: o catabolismo.

Aliás, pesquisas tão originais, feitas durante longos anos e confirmadas pelos fatos clínicos, mostraram determinadas perturbações da nutrição que preparam ou provocam certos estados mórbidos. Assim chegamos ao conhecimento do diabete e da obesidade, duas importantes desviações dos fenômenos da desassimilação dos glicídios e dos lipídios. Por isso, evidente ficou o conceito de que a boa nutrição geral supõe o equilíbrio entre os diversos processos parciais que a constituem, ressaltando, de logo, a necessidade preambular às síndromes clínicas, que traduzem as perturbações de cada um destes processos parciais, o estudo químico e fisiológico das perturbações parciais da nutrição.

Nas páginas que se seguem procuraremos evidenciar a importância dos protídios encarados sob o ponto de vista do seu dismetabolismo, expondo o organismo a uma série de manifestações mórbidas, não somente imediatas mas, principalmente, remotas, explicando muitas vezes por si a patogenia de certos quadros nosológicos.

O aspecto biológico das proteínas é sem dúvida do mais alto interesse e projeta-se como um problema de química biológica moderna. Representam as proteínas a metade das matérias orgânicas do corpo humano e 16 % de todo o peso corporal, constituindo, não é exagêro dizer, com os lipídios, o substrato fundamental da vida. A sua complexa molécula é formada pelo agrupamento de amino-ácidos, ligados mediante seus radicais carboxílicos e amínicos, enlaçando-se precisamente o grupo carboxílico de um amino-ácido com o grupo amínico de outro, com eliminação de água. Caracterizam-se assim os amino-ácidos pela presença em sua molécula de um agrupamento básico NH_2 , fixado sôbre um carbono vizinho de um agrupamento ácido COOH . O resto da molécula pode ser uma cadeia aberta ou fechada. Êste caráter dos amino-ácidos dá às proteínas a qualidade de anfólitos.

Hoje em dia as proteínas são consideradas como eletrólitos no que se refere a certas propriedades, especialmente pela sua capacidade em combinarem-se com ácidos e álcalis. Entre tôdas as suas propriedades sobressai o seu caráter coloidal. As suas soluções representam sistemas bifásicos em que uma das fases é a água e a outra as grandes moléculas ou os grandes íons protéicos que, por sua vez, estão impregnados de água, de tal forma que nestes biocolóides não há prôpriamente superfícies distintas. Isto merece uma explicação melhor: qualquer porção de matéria que seja homogênea se denomina fase e o sistema é monofásico, ainda que tenha diversas espécies moleculares dissolvidas. O importante é que o sistema seja fisicamente homogêneo, ou, melhor, que por nenhum processo ótico conhecido se possa comprovar falta de continuidade entre o dissolvente e as substâncias dissolvidas. Ao contrário, um sistema é bifásico se entre o dissolvente e a substância dissolvida há descontinuidade mais ou menos pronunciada, isto é, se possível fôr, com o auxílio de métodos óticos conhecidos e apropriados, comprovar nestes casos a presença de partículas em suspensão. No sistema bifásico, como no caso de uma solução coloidal, distinguem-se

o dissolvente que é a fase contínua, chamada também fase externa ou substância intermicelar e o corpo dissolvido, que é a fase dispersa, chamada também fase interna ou, simplesmente, micelos. Em resumo, as proteínas no estado coloidal apresentam-se como sistemas bifásicos e, portanto, em soluções heterogêneas. É o que explica o fenômeno de Tyndall ou a luminosidade difusa produzida pela iluminação das partículas e o seu movimento browniano.

O conceito do ponto isoelétrico das proteínas é igualmente muito importante. É definido pelo pH do meio em que não há o transporte elétrico do colóide, ou, melhor, no ponto isoelétrico as proteínas são eletricamente neutras. Considerado sob o ponto de vista biológico, esse estado das proteínas no plasma tem uma grande importância, por isso que nele a imbibição total, a viscosidade, a pressão osmótica e a condutibilidade elétrica são mínimas, como também são mínimas a dissociação e a tensão superficial. Todavia, a tendência à precipitação é máxima.

Era noção clássica a invariabilidade fisiológica do pH do sangue e dos humores. Hoje, porém, concebe-se que há durante o metabolismo normal oscilações grandes do pH mas rapidamente equilibradas. É graças a estas oscilações intensas, aproximando ou distanciando os pontos isoelétricos das diversas moléculas, que é assegurado o normal desenvolvimento dos processos metabólicos que confinam nas sínteses e nas desintegrações. Estas oscilações estão em relação com a rápida ionização de algumas moléculas, como sucede aos amino-ácidos e aos polipeptídios no fígado. Aí chegados, por meio da alimentação ou injetados, ficam os que encontram o meio favorável e passam as outras moléculas sem modificação, para sofrerem em outros órgãos ou glândulas da economia a desintegração ou dissociação normal, que não pôde ser efetuada no parênquima hepático.

As oscilações para o lado ácido ou básico dependem, outrossim, das reservas em H ou OH, cargas elétricas positivas ou negativas que se desprendem rapidamente dos ácidos ami-

nados no dielétrico aquoso do organismo. Ainda estas rápidas e transitórias oscilações do pH proporcionam os pontos ótimos às outras moléculas que chegam para realizar sua dissociação iônica ou sua estabilização em caso contrário.

As proteínas, como colóides que são, podem dar origem a corpos mais simples, que são cristalóides, perdendo completamente sua natureza coloidal. Assim é que, submetidas à ação dos ácidos ou às ações dos fermentos apropriados, produzem gradualmente todos os estados de dissociação: albumoses, peptonas, polipeptídios e ácidos aminados.

O ponto isoelétrico das proteínas principais do plasma, a serum-albumina e a serum-globulina, se encontra do lado ácido do pH habitual do sangue, que é 7,35 a 38°, pois a serina tem um pH 4,7 e a globulina 5,4. As proteínas são, porém, anfóliticas e agem como ácidos ou álcalis, ou são indiferentes conforme as reações do meio em que atuam. Como o pH do sangue é sempre mais alcalino do que o ponto isoelétrico das proteínas plasmáticas, estas atuam como anions, isto é, como ácidos, formando sais alcalinos ou albuminatos alcalinos, que, unindo-se às proteínas livres, intervêm no equilíbrio ácido-básico do sangue.

Sabemos que os elementos celulares, que constituem os tecidos e os órgãos, necessitam, para o seu funcionamento normal, estar banhados pelo líquido do sistema lacunar e que este líquido possua certas condições físico-químicas e requisitos especiais de ordem química, qualitativa e quantitativa. Preliminarmente deve ser um líquido isotônico e os diferentes íons que entram em sua composição, como o sódio, cloro, cálcio, potássio, fósforo, magnésio e outros, devem encontrar-se em certo equilíbrio especial de proporções relativas entre si. Este equilíbrio químico do líquido intersticial, que é indispensável para o funcionamento normal celular e para a própria vida, mantém-se por um admirável mecanismo de regulação derivado do seu intercâmbio com o sistema vascular.

Sabemos que os eletrólitos têm, pela sua ação sobre os colóides, uma influência decisiva na vida das células. Por ou-

tro lado, uma alteração do sistema coloidal pode produzir uma modificação nos distúrbios dos eletrólitos; a estrutura coloidal e a repartição eletrolítica são estreitamente interdependentes.

Verdade é que, nos sistemas coloidais, a pressão osmótica tem para os deslocamentos de líquidos e para a estrutura coloidal uma importância limitada. Mais importante, todavia, parece ser o seu papel na regulação química, visto que é extraordinariamente grande a sensibilidade das células em face das modificações eletrolíticas do meio que as cerca.

Dessa forma, ficam ressaltadas as características físico-químicas mais importantes e de que dependem as ações energéticas e plasmogênicas das proteínas.

* * *

A quantidade de proteínas no plasma atinge aproximadamente 80 g. por mil. Estão repartidas em três grupos: a) grupo do fibrinogênio; b) grupo da serum-globulina; c) grupo da serum-albumina.

O fibrinogênio encontra-se na proporção de 3 a 4 g. por mil, sendo essa quantidade relativamente diminuta em relação às outras proteínas. Faz parte da massa coagulada, sólida, constituindo o que se chama fibrina.

A serum-globulina ou, simplesmente, globulina e a serum-albumina ou serina, fazem parte do líquido amarelado que é o sôro. Este é o que fica do plasma, quando o fibrinogênio se transforma em fibrina.

A quantidade ordinária de proteínas totais no sôro sanguíneo normal do homem é de 75 a 85 g. por mil; a da serum-albumina, de 50 a 55 g. por mil e a da serum-globulina, de 22 a 25 g. por mil.

O quociente proteínico ou seja a relação S/G é de 2 a 2,3 aproximadamente. Há, como se vê, predomínio da serina sobre a globulina.

As proteínas plasmáticas têm uma composição extremamente constante. Abderhalden comprovou que se podem dar aos animais as mais variadas proteínas como alimento sem que se modifique, mesmo de leve, a sua composição.

Durante muito tempo se admitiu que as proteínas do plasma representavam uma espécie de material nutritivo para os tecidos, formados imediatamente das proteínas da alimentação.

Na realidade, porém, não parece que assim seja. A origem destas proteínas se encontra nos tecidos e representam provavelmente um produto da desagregação das células corporais, com dispersão crescente do fibrinogênio, da serina e da globulina.

Admitiu-se, outrossim, que o fibrinogênio fôsse originário do fígado; outros admitiam a sua procedência dos leucócitos. Recentemente Kisch aduz argumentos em favor da sua formação no aparelho retículo-endotelial.

As investigações de Quagliariello demonstraram conclusivamente que as proteínas séricas não têm função anabólica. Êste autor, efetivamente, comprova que, se na veia do coelho se injeta proteína do sôro de um mesmo animal, esta é metabolizada lentíssimamente, iniciando-se a sua destruição somente depois de 24 horas. Parece que as proteínas do sôro são insuficientes para manter o metabolismo nitrogenado e, segundo as idéias sustentadas por Bottazzi, são proteínas muito diferenciadas e incapazes de socorrer às necessidades do nitrogênio tecidual. Ainda, segundo investigações concordantes de vários experimentadores, que tomaram como ponto de partida os trabalhos de Abderhalden, a respeito dos fermentos defensivos, e segundo alguns dados dêste fisiólogo, as proteínas séricas são extremamente resistentes a todos os fermentos proteolíticos.

Rondoni, retomando o estudo da autoproteólise sérica, chegou à conclusão de que é difícil a demonstração de fenômenos certos de proteólise no sôro às expensas das próprias proteínas séricas, por isso que todos os dados relativos aos

pretendidos fenômenos de autodigestão do sôro necessitam sofrer uma revisão.

As sôro-proteínas têm, pois, em grande parte, funções mecânicas e protetoras. Mecânicas, servindo para manter a viscosidade necessária ao equilíbrio hemodinâmico, em virtude da importância que tem a viscosidade na determinação da resistência periférica e, corolariamente, na manutenção da pressão sanguínea normal. Protetoras, porque dificilmente atacáveis pelos fermentos, moderam os fenômenos fermentativos, auto e heterolíticos, opondo-se, assim, ao desenvolvimento de processos desintegrativos excessivos e perigosos, adsorvendo e fixando várias substâncias, servindo, outrossim, de veículo aos anticorpos ou bem se agrupando entre si e adotando as formas especificamente mais convenientes para poderem agir como substâncias antagônicas.

* * *

Conforme foi referido, há maior porcentagem de serumalbumina no sôro sanguíneo normal. As globulinas aumentam, ou seja que a relação S/G se desloca com vantagem para as globulinas, na inanição, nas enfermidades infecciosas, nos processos de imunização e, geralmente, sempre que aumentam os fenômenos de desintegração celular. O aumento das globulinas está em relação com o aumento da chamada labilidade coloidal do plasma ou do sôro, que se pode atualmente medir por meio de várias reações biológicas. As globulinas e, sobretudo, o fibrinogênio são os mais hidrófobos e os mais facilmente flocláveis de todos os colóides plasmáticos. Em certas condições patológicas, em vez do aumento das globulinas, verifica-se uma diminuição das serinas, a porção mais hidrófila, no sôro dos portadores de neoplasias malignas. Nestas existe uma tendência a retirar e fixar a porção mais hidrófila das proteínas plasmáticas.

Estudos feitos a propósito do valor das perturbações proteicas do sangue, por Ruzniak, Barát e Kürthy, admitem um

aumento do fibrinogênio e da globulina na gravidez, nos neoplasmas, na tuberculose e em certas moléstias infecciosas agudas; um aumento de fibrinogênio com diminuição de globulina, em certas inflamações crônicas e, ainda, um aumento isolado do fibrinogênio, na sífilis e na leucemia. Essas conclusões, pôsto que encerrem um grande interêsse, estão na dependência de novos estudos que as confirmem.

Na edematose renal há uma constante alteração quantitativa e qualitativa das proteínas do sangue, sendo de realçar a diminuição da taxa global, o aumento da globulina e do fibrinogênio.

Moore e Van Slyke mostraram que o edema existe, invariavelmente, na nefrose, quando o conteúdo total de proteínas do plasma cai abaixo de 5,5, mais ou menos 0,3 por cento, ou a albumina abaixo de 2,5, mais ou menos 0,2 por cento, e o pêso específico abaixo de 1.0230, mais ou menos 0.0003 por cento. Ao contrário, não se forma geralmente edema ou é diminuído, quando o conteúdo e o pêso específico do plasma estão acima destas taxas. Estas relações entre as proteínas do sôro e o edema, dependem das relações da pressão osmótica dos tecidos em relação à circulação, como foi revelado pelas investigações de Epstein, Govaerts e outros, a propósito de pacientes nefróticos. A diminuição das proteínas do sangue acarreta uma diminuição apreciável da pressão osmótica da corrente sanguínea. Esta pressão é então insuficiente para equilibrar a pressão hidrostática e, em consequência deve passar uma quantidade de líquido da circulação para os tecidos. Assim, o volume sanguíneo não será excessivo, a despeito da presença de edemas nefróticos. A produção de edemas, nas doenças renais, não depende, pois, diretamente da má função renal, isto é, o edema nefrótico só é atribuível à alteração renal quando relacionado com a albuminúria e a hipoproteïnemia.

Segundo Starlinger e Winands, Abrami e Robert Wallich, no curso da insuficiência hepática, particularmente nas cirroses, as albuminas séricas são modificadas. Para estes au-

tores, as características quase constantes do sôro sanguíneo dos cirróticos são as seguintes: hiposerinemia, hiperglobulinemia, com inversão da relação S/G.

As modificações verificadas em tais doentes podem, por isso, fornecer indicações úteis para o diagnóstico e prognóstico. Quando há agravação, observa-se diminuição de serina e aumento de globulina. Estes fenômenos permitem, segundo R. Wallich, afirmar que num cirrótico o prognóstico é tanto mais grave e rapidamente fatal quanto mais baixa fôr a taxa da serina. O inverso é igualmente verdadeiro, a melhora clínica é acompanhada por um aumento da serina e uma diminuição da globulina.

Baseado nesses fatos é que Wallich propôs a sua teoria da origem hepática das albuminas séricas, sendo a hiposerinemia, característica das cirroses, pelo fato de uma hipoprodução de serum-albumina pelo fígado.

Se, entretanto, o estudo humoral da insuficiência hepática mostra a importância do fígado na proteïnogênese e na regulação do equilíbrio proteínico do sôro, outros órgãos intervêm e outros processos ocupam o primeiro plano no metabolismo das albuminas séricas, como a medula óssea, músculos, baço, rins, tireóide, etc., segundo as experiências de Morawitz, confirmadas por Senchu-Judo.

Grawitz, Heidenhain, Koranyi, citados por Alder, supõem que as modificações da proteïnemia estão em relações estreitas com o equilíbrio que existe entre o sangue e a linfa, entre os quais se estabelecem trocas moleculares contínuas. Trabalhos experimentais mostram que certas substâncias podem perturbar estas trocas e, por consequência, modificar a concentração proteínica do sôro. Assim, segundo Morawitz, a injeção de extrato de matéria tuberculosa determina uma concentração do sôro, enquanto que a injeção de matéria cancerosa provoca uma diluição dêste. Alder se junta a esta hipótese porque, segundo êle, os fatos clínicos a confirmam.

O que parece certo é serem as toxinas que provocam as perturbações da proteïnemia, invocando o que se sabe dos

imunossôros, como as verificações de Courmont sôbre as modificações da taxa das proteínas nos sôros antidiftéricos e antitetânicos.

Glassner considera o aumento da globulina como uma das características da imunização. Se esta se processa progressivamente, a globulina é pouco modificada e êste fato induziu o referido autor a concluir que a elevação da taxa desta albumina está em relação direta com a quantidade de toxina absorvida.

H. R. Olivier e Sliosberg estudaram a proteïnemia do tuberculoso ao mesmo tempo que mediam a reserva alcalina (CO_2 alveolar) e a velocidade de sedimentação. Todos estes fatores mostraram, no curso da tuberculose, modificações paralelas mais ou menos apreciáveis, umas mais, outras menos claras. Tôdas refletem as perturbações do equilíbrio físico-químico do sangue, de grande importância na função hemo-respiratória e muito alterada no curso da tuberculose. É lógico pensar, porisso, que, nestes casos, as perturbações desta função tenham um fim capital na regularização do equilíbrio proteínico do sôro.

A estrutura complexa das proteínas séricas e suas recíprocas relações foram recentemente analisadas, mediante reações imunitárias, por Dalle e Hartley, por Doerr e Berger. Estes investigadores demonstraram que, em muitas intervenções sôbre o organismo, especialmente depois da introdução de proteínas heterólogas (antígenos), há um aumento das proteínas séricas, com uma modificação qualitativa regular e prolongada no sentido de que a um primeiro período de hiperglobulinemia relativa ou absoluta, segue-se, ao fim de um a três meses, um período de hiperserinemia absoluta ou relativa, parecendo, pois, que o conteúdo protéico do plasma se modifique nos processos imunitários e haja um aumento sucessivo das diversas frações protéicas, passando das menos estáveis às mais estáveis e dispersas: do fibrinogênio às globulinas e destas às serinas, o que sucede, segundo Morawitz, na reparação das proteínas séricas depois da sangria.

Estes trabalhos demonstraram também que as distintas frações protéicas têm uma especificidade bioquímica própria; são diferenciáveis na prova anafilática. São, pois, como antígenos diversos e cada uma delas tem uma atividade antigênica muito distinta das demais. Assim, o cobaio preparado com uma fração serínica do sôro de cavalo, reaciona preferentemente à reinjeção desta e pouco ou nada à reinjeção da globulina. Das frações protéicas do sôro, a serina é a que tem o poder antigênico menor, isto é, a que produz mais lentamente os anticorpos no organismo. Segundo Doerr e Berger, com a prova anafilática, é possível diferenciar também no sôro do cavalo várias frações albumínicas com clara especificidade imunitária, da mesma maneira que se diferenciam bem as pseudoglobulinas e as euglobulinas. A respeito da sua atividade, aptidão antigênica, poder-se-ia estabelecer a seguinte escala descendente: euglobulina, pseudoglobulina e serina, que corresponderia a um aumento de dispersão e maior instabilidade da globulina.

No líquido orgânico mais estudado, o plasma sanguíneo, temos, pois, uma verdadeira pluralidade de antígenos, os quais variam independentemente nos diversos indivíduos de uma mesma espécie ou no mesmo indivíduo, segundo as condições do organismo.

Segundo Berger, estas modificações das diversas frações antigênicas do plasma podem revelar estados funcionais vários das células do organismo, que fabricam as proteínas do plasma e permitem, em certo modo, observar os processos celulares íntimos nos distintos fenômenos fisiológicos e patológicos.

Estas modernas investigações põem também em evidência os chamados fenômenos de competência entre os antígenos do plasma, que também podem ser extensivos a todos os demais antígenos. Quando se sensibiliza, por exemplo, cobaio com antígenos globulínicos e serínicos, segundo a proporção quantitativa que dêles se emprega, pode suceder que

o antígeno globulínico predomine e mascare o serínico menos ativo.

O que em última análise está geralmente aceito em face dos trabalhos experimentais e das observações clínicas no homem, é que a imunidade produz um aumento das globulinas. A proporção da serum-albumina e da serum-globulina no sôro normal do cavalo é de 60 % e 40 %, respectivamente, contra 12 % e 88 % no sôro imune (Boetz).

A fração globulínica do sôro humano de adulto imune tem sido eficaz na profilaxia do sarampo, segundo Karelitz.

Hewit, na imunização com toxina solúvel do bacilo diftérico e do estreptococos hemolítico, observou um aumento das proteínas totais do sôro imune, com predomínio da fração globulínica.

Estes resultados experimentais parecem-nos confirmar o conceito de que os anticorpos estão associados à fração globulínica das proteínas plasmáticas dos animais imunizados, porque, aparentemente, se apresentam inseparáveis.

CONCLUSÕES:

a) De acôrdo com o conceito clássico e atual, existe um normal equilíbrio proteínico, tanto no sentido da quantidade total de proteínas no plasma sanguíneo como na relação serina-globulina ou seja do quociente proteínico;

b) Constitue êsse equilíbrio um dos requisitos fundamentais para que o organismo mantenha constante a reação efetiva do sangue (isohidria), a concentração osmótica (isotonia) e a distribuição dos íons e dos eletrólitos do mesmo meio humoral (isoionia);

c) As proteínas constituem, assim, um dos requisitos para o equilíbrio do sistema coloidal e para o equilíbrio ácido-básico do organismo;

d) Êsse equilíbrio pode ser modificado sob a influência de certos estados mórbidos (disionias);

e) Os desequilíbrios humorais proteínicos, quantitativos e qualitativos, não são específicos de nenhum processo mórbido determinado e não podem, por isso, servir como indicação patognomônica;

f) Os desequilíbrios humorais proteínicos guardam sempre relações íntimas com os diversos distúrbios metabólicos do organismo e com os processos de imunidade, porque o equilíbrio proteínico faz parte do sistema de defesa orgânica;

g) A nefrose lipóidica representa o quadro nosológico mais típico das relações dos proteínicos com os distúrbios metabólicos. Nela o desequilíbrio humoral consiste na diminuição da taxa global das proteínas, à custa das serinas, isto é, existe uma acentuada hiposerinemia com aumento da globulina e do fibrinogênio;

h) A proteïnemia guarda íntimas relações fisiopatológicas com a função proteopéxica do fígado;

i) O aumento ou diminuição da taxa normal das proteínas séricas, com as modificações da relação Serina/Globulina, permitem observar o comportamento das forças defensivas do organismo em face às agressões dos agentes morbíficos ou tóxicos;

j) Na alergia, verifica-se a inversão da relação Serina/Globulina, dando um quociente proteínico baixo. Há hiperglobulinemia.

CAPÍTULO II

POLIPEPTIDEMIA

O organismo humano representa um complexo de diversas partes em íntima correlação, com recíproca influência de umas sobre outras, em seus funcionamentos normais ou patológicos, e, do conceito da sua unidade, resulta que toda moléstia deve ser considerada como reflexo de um transtorno do todo, não existindo, por isso, doenças locais e, sim, gerais, não havendo “doenças, mas doentes”.

Na interdependência das diversas partes, que harmonizam o todo, sobressai o metabolismo protéico que parece presidir os processos de escambo das células, na sua constante renascença de vida.

A clínica, assim, é hoje dominada pelo condicionalismo, em vez do clássico causalismo, e a semiologia médica, procedendo “sub specie totius”, tornou-se uma semiologia individual.

A desintegração da molécula protéica, como se sabe, passa por diversas fases, num contínuo trabalho de transformações que finalizam com o aparecimento dos amino-ácidos, produtos menos complexos e aproveitáveis pela célula. Aos amino-ácidos é atribuído o grande valor conectivo dos tecidos e órgãos.

A conexão de todos os órgãos, tecidos ou sistemas de tecidos, resulta da ação recíproca, direta ou indiretamente, dos seus produtos desintegrados, os quais, dotados de proprieda-

des químicas, facilitam combinações que confinam numa multiplicidade de compostos, alguns aproveitáveis como úteis, outros com propriedades nocivas ou tóxicas.

Acumulando-se no organismo combinações não neutralizadas, por causa da deficiência dos produtos finais da desintegração das substâncias e pela diminuição de formação de material plástico necessário ao protoplasma, dá-se a parada ou moderação do metabolismo intermediário. Com o excesso de intermediários não neutralizados e que vão agir como ácidos tóxicos, neutralizam-se os intermediários alcalinos, dando isso em resultado a parada da desintegração das moléculas em cadeias de alta complexidade.

Pelo mesmo mecanismo, órgãos e sistemas centrais são perturbados em suas funções. O fígado é o primeiro a ser atingido como sendo um dos pontos centrais do metabolismo intermediário (desaminação dos ácidos-aminados e sua síntese, bem como a formação da uréia), resultando a alteração do seu funcionamento. Daí os distúrbios do metabolismo geral; das funções excretoras e incretoras; da distribuição do sangue e da linfa; das secreções; das funções antitóxicas, etc.

As perturbações do metabolismo intermediário, por isso, impõem-se sobremaneira à cuidadosa consideração, nos múltiplos estados mórbidos.

* * *

Sob a ação sucessiva dos fermentos digestivos, a molécula protéica sofre a fragmentação necessária para atingir o termo final representado pelos produtos dializáveis e assimiláveis, desprovidos das reações coradas pelo biureto, que caracterizam a proteína originária.

São, em última análise, processos de hidrólisis ácida, alcalina e fermentativa, as reações bioquímicas que fazem a molécula protéica perder progressivamente suas propriedades tóxicas para o organismo.

A desintegração processa-se até chegar aos amino-ácidos, originando-se uma série de corpos cada vez mais simples:

Albumina > Albumoses > Peptonas > Polipeptídios > Ácidos-aminados.

Cada um destes grupos ou subgrupos tem uma importância biológica distinta. Estudados nos tecidos, no sangue, na urina, nos líquidos orgânicos, têm-lhes sido assinalados valores de real importância no estudo semiológico e clínico dos doentes.

Sabemos que estão na dependência dos desvios do metabolismo normal dos protídios que atingiram à fase de amino-ácidos, têrmo final da sua desintegração, perturbações como a cistinúria, a alcaptonúria, a histidinúria, a tirosinúria, a fenilcetinúria, a tirosinose, a ocronose, etc.

Aparentemente, tôdas essas perturbações, uma vez conhecidas, embora não apresentassem muita importância do ponto de vista clínico, muito interessantes, ao contrário, foram do ponto de vista fisiopatológico, porque revelaram o aparecimento de produtos da desassimilação, incompatíveis com o metabolismo normal.

Outrossim, de real importância na determinação patogênica de certos estados mórbidos, conhecemos a azotemia, como a expressão do acúmulo dos resíduos azotados no organismo, revelados pela uréia, creatinina, indicão e ácido úrico. E, igualmente, sabemos da importância dos distúrbios da proteïnemia e as modificações do quociente protéico nas síndromes edematosas.

Gameleia, há muito assinalou a ação tóxica das proteínas incompletamente desintegradas. Estabeleceu até o efeito pirogênico das bactérias, comprovando que a hipertermia produzida, quando injetadas, tinha uma íntima relação com o estado de digestão dos elementos bacterianos.

Charrin e Ruffer constataram que as bactérias aquecidas até 110°C. conservam a propriedade de produzirem um aumento da temperatura.

H. Roger, assinalando, há alguns anos, a presença de uma proteose no líquido da oclusão intestinal, atribuiu a essa substância a propriedade tóxica do líquido. Esse fato foi confirmado por Whipple, Rodenbaugs e Kligore, que reconheceram nessa proteose, além dos seus caracteres de precipitação, uma resistência aos fermentos proteolíticos e a classificaram, por isso, entre as heteroproteoses. Pouco depois Quarrie e G. H. Whipple, e sobretudo R. H. Gerard, atribuíram a morte, no ileo agudo, a um envenenamento pela histamina livre ou combinada. Gerard emitiu a hipótese de que esta última forma poderia ser a de uma peptamina do tipo obtido sinteticamente por Guggenheim.

Leon Binet e A. Blanchatière, examinando esta questão, chegaram à conclusão de que há no líquido da oclusão intestinal um complexo dando certas reações das matérias albuminóides e, em particular, das proteoses. Esta substância representa incontestavelmente uma união cujos caracteres de solubilidade e precipitação a distinguem claramente dos amino-ácidos e a ligam às amino-proteïnogêneas. Esta base parece ser a isoamilamina, provinda verdadeiramente da descarboxilação da leucina.

Assim, os distúrbios do metabolismo dos intermediários protéicos são considerados hoje como um fenômeno em si, independente de qualquer finalismo fisiológico, como diziam, daquele finalismo explicativo de que encontramos muitos exemplos em fisiopatologia: hiperazotemia crônica, compensando, segundo a expressão de Widal, a diminuição do produto secretório dos rins; hiperglicemia compensatória, segundo a expressão de Ambard, da diminuição do poder de utilização da glicose, que caracteriza o diabético e, enfim, hipertrofia cardíaca, compensando uma hipertensão arterial.

Entre nós, o Prof. Annes Dias, que criou efetivamente uma escola, opôs às teorias humorais compensadoras da azotemia cloropênica a sua verdadeira teoria, que fôra confirmada pelos fatos clínicos e pela medicação cloro-sódica e

cujo substrato etiopatológico é a primacial desintegração proteínica.

Nós mesmos, filiamo-nos à sua escola e confirmamos a sua teoria na oclusão intestinal, em certas doenças da nutrição, nas nefrites, na febre tifóide e, sobretudo, nas pneumonias, quadros mórbidos que nos deram ensêjo para a verificação da síndrome "Azotemia Cloropênica", tendo como distúrbio responsável o dismetabolismo protéico, no sentido do catabolismo exagerado.

* * *

Polipeptidemia é a expressão da taxa, no sangue, das moléculas intermediárias da desintegração proteíca. A taxa normal oscila entre 5 a 20 mg. por mil e sua determinação é feita por precisos métodos bioquímicos.

A existência de uma polipeptidemia fisiológica só foi conhecida depois dos trabalhos de Van Slyke e seus colaboradores, sobre os desalbuminantes do sôro, particularmente os ácidos tricloracético e tungstênico.

Posteriormente, Cristol reproduz e confirma uma parte das experiências de Van Slyke e descreve com Puech o índice de polipeptidemia. Compara os diferentes métodos de desalbuminação do sangue. O ácido tricloracético, em concentrações inferiores a 30 %, precipita as proteínas mas deixa passar no filtrado a maior parte dos compostos azotados intermediários. O ácido fosfotúngstico, porém, precipita não somente as proteínas como os compostos azotados intermediários. Utilizando êsse fato, puderam os autores estabelecer o índice da polipeptidemia.

Com L. Hedon e Puech, Cristol atesta que, no curso da digestão, uma certa quantidade de polipeptídios atravessa a barreira intestinal, ficando, porém, retidos no fígado. Em patologia, em muitos casos, verificou, ainda, o aumento da polipeptidemia, particularmente nas nefrites urêmicas, na eclampsia e em certos diabetes graves, com gangrena.

H. R. Olivier e M. Herbain descrevem o índice de desaminação, ou melhor, o índice de clivagem, e mostram sua elevação constante e proporcional no curso da insuficiência hepática.

Esses estudos abriram, assim, em fisiopatologia, um novo capítulo, não somente de interesse teórico como, principalmente, de interesse para o diagnóstico prático, das relações da insuficiência hepática com o metabolismo dos polipeptídios.

A origem dos polipeptídios foi inicialmente considerada exógena. Durante a fase digestiva, sob a influência da tripsina e da pepsina, a molécula protéica sofre a cisão nos constituintes mais simples: os polipeptídios. No intestino a erepsina completa a trituração molecular, segundo a expressão de Hugounencq, e, finalmente, a hidrólise protéica completa o processo inicial de cisão em seus ácidos-aminados constitutivos.

Esta desintegração, porém, não é completa. Nolf, Padden e Voit, contrariando as afirmações de Conheim, admitem a passagem, através da mucosa intestinal, para a veia porta, de proteínas insuficientemente elaboradas ou sejam polipeptídios. F. Widal, Abrami e Jancovesco, confirmam essa passagem. Demonstram, por meio de reações sanguíneas secundárias, que os polipeptídios são retidos pelo fígado normal, mas atravessam o fígado insuficiente. Injetando, na circulação geral do cão, sangue da veia porta, em período digestivo, verificaram uma forte leucopenia, hipercoagulabilidade sanguínea e a diminuição de índice refratométrico do sôro. Estas modificações, que alguns atribuem ao fenômeno da hemoclasia, traduzem, segundo os mesmos autores, a toxidez das moléculas protéicas insuficientemente degradadas. O fígado normal as retém; se, entretanto, é insuficiente, depois da ingestão de 20 g. de leite, uma parte considerável de polipeptídios passa para a circulação geral e assiste-se, então, uma hora depois, à queda do número dos leucócitos e aos demais sintomas da hemoclasia.

A presença do azoto polipeptídico foi ainda confirmada pelas observações de Cristol, Hedon e Puech, Karmikoff, Fiesinger e outros, na veia porta do cão.

No homem, entretanto, a origem alimentar ou exógena dos polipeptídios sanguíneos é muito discutível, segundo as conclusões a que chegaram A. Martens, H. R. Olivier, M. Herbain e outros autores.

A concepção atual é de que os polipeptídios sanguíneos tenham uma origem endógena ou tecidual. Resultariam de um trabalho de síntese por albuminóides específicos. É provável que assim seja, em parte, mas o problema suscitou numerosas discussões sobre a própria hipótese, bem como ainda quanto ao lugar de elaboração.

Na concepção autorizada de A. Martens, entretanto, o fígado possui uma função de síntese dos polipeptídios, função essa atribuída igualmente a outros tecidos, como os músculos.

Conclue-se, porém, que os produtos albuminóides dos alimentos, sendo em grande parte desintegrados no conduto intestinal até à fase de amino-ácidos e sob esta forma absorvidos, sofrem ainda no fígado uma rigorosa depuração, para a realização de uma verdadeira síntese albuminóide. Pfuger considerou, mesmo, o fígado como um reservatório de proteínas e, desde Schröder, admite-se a influência desse órgão na formação da uréia. Widal, como já nos referimos, ligou a crise hemoclásica à insuficiência da função proteopéxica e, no seu conceito tão genial como simples, o conjunto das manifestações da crise resulta pelo fato de que, na digestão da albumina, se formam peptonas e albumoses no intestino, as quais se absorvem e o fígado, conseqüentemente, tornará inócuos estes produtos tóxicos, o que efetua graças à sua função proteopéxica.

O estudo indireto da insuficiência hepática pôs em evidência, todavia, uma outra fonte de produtos polipeptídicos. É a desintegração celular ou, melhor, tecidual, processo local, entrevista por Noel Fiessinger, Michauu, estudando as

reações meningéias no curso da icterícia grave e nas meningites auto-tóxicas.

A dosagem dos polipeptídios do líquido céfalo-raquiano permite isolar três grupos de fatos, segundo H. R. Olivier e M. Herbais:

“1.º — **As apolipeptidorraquias.** Normalmente a taxa dos polipeptídios raquianos é quase praticamente inexistente, excedendo raramente a dose de alguns miligramas por litro. Em certos casos de azotemias não tóxicas, a taxa de polipeptídios raquianos não sofre nenhuma alteração (azotemia por vômitos incoercíveis, azotemia de rin cardíaco, cirrose complicada de nefrite);

“2.º — **Polipeptidorraquia de origem sanguínea.** Na insuficiência hepática observa-se uma elevação da polipeptidorraquia, mas esta elevação não é acompanhada da elevação dos polipeptídios sanguíneos. Na insuficiência renal o mesmo facto pode ser observado. Os fatores que exercem sua ação sobre o metabolismo azotado são complexos; a associação de lesões hepáticas ou cardíacas é freqüente, confundindo o diagnóstico das insuficiências funcionais. Nos casos puros, se os polipeptídios se elevam, o azoto total não protéico, em virtude da carga úrica, eleva-se igualmente numa proporção notável e o índice de insuficiência de clivagem permanece numa taxa mais baixa do que nas afecções hepáticas. Esta constatação se aproxima do que se observa no sôro;

“3.º — **Polipeptidorraquia de origem nervosa.** Distinguem-se aqui dois fatores: o fator inflamatório (meningite com polinucleares) e o fator autolítico (autólise de um foco hemorrágico cerebral). Ambos os fatores aumentam claramente a taxa da polipeptidorraquia, que atinge ou excede a taxa da polipeptidemia. Nestes casos, os polipeptídios parecem formados “in loco” por proteólise leucocitária ou autolítica.

“Quando a polipeptidorraquia se eleva fortemente em relação ao azoto total não protéico, pode-se observar reações nervosas e sobretudo meningéias; assim, nas reações meningéias da icterícia grave, em que só os polipeptídios podem

explicar a importância dos sintomas clínicos e em que se pode falar de meningites tóxicas ligadas aos polipeptídios”.

Este estudo trouxe noções novas e de real importância a respeito da fisiopatologia das substâncias protéicas.

“É a existência de uma barreira meningéia aos polipeptídios, que cede quando a taxa da polipeptidemia se eleva, sobretudo nos casos de insuficiência grave do fígado; é a formação “in situ” de polipeptídios nos processos inflamatórios ou autolíticos e, enfim, estas moléculas complexas provocam, por sua simples presença, reações meningéias, de ordem tóxica, que podem explicar certos sintomas nervosos da grande insuficiência hepática”.

Concluimos, assim, que a polipeptidemia pode ser considerada em relação com a destruição permanente, seguida de renovação das albuminas endógenas e exógenas ou teciduais e alimentares.

O número de polipeptídios até agora conhecido é considerável. Distinguem-se, conforme o número de ácidos-aminados que entram em sua composição, perto de dois mil e são chamados dipeptídios, tripeptídios, decapeptídios, etc. De seu peso molecular, dependem suas possibilidades de eliminação.

Nos distúrbios do metabolismo proteínico e, mais particularmente, em todos os tecidos desvitalizados, podem produzir-se polipeptídios, os quais se acumulam na circulação. Estes polipeptídios têm o privilégio de atacar os tecidos normais, produzindo novos polipeptídios originados das células destes tecidos. Esta ação tem um caráter específico sobre os tecidos de que derivam os polipeptídios, por exemplo, da pele, dos músculos, do fígado, etc. Esta ação está demonstrada experimentalmente: injetando-se os produtos de uma queimadura de um braço na pele sã do outro braço, determina-se uma escara semelhante.

Demonstrado está igualmente que os polipeptídios não são tóxicos por si mesmos, senão dependendo da sensibilização do organismo por uma injeção prévia de polipeptídios.

Nestas condições, evidencia-se uma ação tóxica intensa. A segunda injeção de polipeptídios, praticada vinte dias depois da primeira, produz importantes lesões viscerais, pulmonares, hepáticas, renais, suprarrenais, etc., que podem determinar a morte do animal. Conclue-se daí ser mister que o indivíduo se torne sensibilizado aos polipeptídios, para a produção dos vários estados mórbidos, tendo como substrato fisiopatológico o desvio da matéria protéica plástica.

Procurou-se investigar se o organismo podia estar normalmente sensibilizado aos polipeptídios liberados da sua própria pele queimada. De-fato, no indivíduo, em pleno equilíbrio biológico, praticou-se a intra-dermo-reação com polipeptídios originários de uma queimadura passada e ficou demonstrada a sensibilização.

Os polipeptídios são transformados particularmente ao nível da mucosa intestinal pela ação peptidolítica de enzimas específicos e no fígado pela sua ação proteopéxica. Aos pulmões também é atribuída uma ação transformadora dos polipeptídios.

Ora, transformando-se a albumina em produtos tóxicos, o organismo deve, por sua vez, transformar estes produtos tóxicos em não tóxicos. No mecanismo de autodefesa contra a intoxicação, sobressaem, assim, o fígado, a pele, o intestino, os pulmões e outros órgãos que modificam os polipeptídios por meio de ações específicas, entre as quais a ação cloropéxica dos tecidos, utilizando a propriedade proteínofilática do cloreto de sódio, conforme está soberanamente provado nas síndromes em que se observa a intoxicação pela excessiva desintegração proteínica (Azotemia cloropênica).

Os polipeptídios podem ser responsáveis por uma série de manifestações tóxicas. Ora constituem todo o "primum movens" das perturbações, ora se projetam na espécie mórbida como os responsáveis pelo estado alterado do organismo, nas reações coordenadas de autodefesa.

Num grande número de enfermidades, tanto cirúrgicas como médicas, verifica-se um aumento dos polipeptídios no

sangue, em virtude da grande destruição tecidual. Citamos como exemplos os traumatismos, as contusões, as atrições musculares, os edemas serosos e articulares, os fibromas gangrenados, as torções ovarianas, etc. Operações simples como a apendicectomia ou a operação de uma hérnia podem produzir grandes enfermidades operatórias na dependência, em grande parte, dos polipeptídios liberados. O prurigo, os eritemas multiformes, o impetigo contagioso, o pênfigo, as dermatites esfoliativas, as nefrites e nefroses, as hepatites, etc., podem apresentar, igualmente, no seu substrato fisiopatológico, polipeptídios específicos.

O conhecimento da polipeptidemia pode, porisso, dar frequentemente uma indicação prognóstica em diversos estados mórbidos, particularmente na enfermidade operatória. Na França, uma escola chefiada por Pierre Duval orienta a cirurgia nesse sentido, chegando à conclusão seguinte: “é um erro grave aceitar a hiperazotemia post-operatória paralela ou proporcional à gravidade da moléstia post-operatória. Em certas condições, a hiperazotemia post-operatória deriva da transformação dos polipeptídios liberados na intervenção, por destruição dos tecidos, expressando a azotemia elevada a significação da destruição dos agentes realmente tóxicos”.

A azotemia determinada pelo desvio dos polipeptídios tem um prognóstico completamente inverso das afirmações de Widal. Na hiperpolipeptidemia o rim pode estar funcionalmente são.

O conhecimento da polipeptidemia e da azotemia nos operados, oferece grande alcance sob o ponto de vista prognóstico. A partir de quatro horas depois da operação, com a elevação da azotemia, observa-se uma queda da polipeptidemia. Este fato está de acôrdo com o conhecimento de que a uréia é produzida ao nível do fígado e este necessita de quatro horas para fabricá-la, a contar da chegada dos polipeptídios. No segundo dia da operação, assiste-se a uma situação aparentemente paradoxal: a azotemia que se eleva nesse momento é de bom prognóstico, pois indica que o fígado luta

em boas condições contra a intoxicação polipeptídica post-operatória. O prognóstico aparece sombrio no caso da polipeptidemia acompanhar paralelamente as elevações da azotemia. E, a fórmula inversa à primeira, isto é, a elevação da polipeptidemia com baixa da azotemia indica mau prognóstico. Neste caso há comprometimento da desintegração normal dos protídios e comprometimento das funções renais e hepáticas.

Dos estudos que vimos fazendo sôbre os polipeptídios, até o momento, é de realçar as seguintes conclusões, que os fatos clínicos vão confirmando.

CONCLUSÕES:

a) A polipeptidemia é a expressão da taxa, no sangue, das moléculas intermediárias da desintegração protéica (a taxa normal oscila entre 5 a 20 mg. por mil);

b) A polipeptidemia revela não sômente os polipeptídios de origem endógena como também os de origem exógena, isto é, tecidual e digestiva ou alimentar;

c) Há uma real relação entre a polipeptidemia e as funções normais dos rins e do fígado. A polipeptidemia pode dar, porisso, indicações sôbre o estado funcional dêstes dois órgãos;

d) Quando as duas funções renais mais importantes — o poder da eliminação da água e o poder de concentração — falham no seu trabalho de eliminação das substâncias sólidas dissolvidas, há sempre hiperpolipeptidemia e hiperazotemia, que se manifestam pela retenção e intoxicação polipeptídicas. A polipeptidemia deve ser considerada como devida a uma insuficiência funcional dos rins;

e) Quando há insuficiência hepática, a hiperpolipeptidemia é acompanhada de hipoazotemia. Há aquí comprometimento da função proteopéxica do fígado e da peptidólise das enzimas específicas intestinais, conseqüente à destruição exagerada de proteínas;

f) Quando há hiperazotemia e hipopolipeptidemia ou polipeptidemia normal, o organismo está lutando em boas condições contra a espoliação da desintegração da matéria azotada;

g) Há uma evidente relação entre a polipeptidemia e a hemossedimentação nos tuberculosos. Quanto mais elevada a polipeptidemia, mais acelerada é a sedimentação globular. Este fato revela a extensão das lesões tuberculosas e o grau de intoxicação;

h) Nos distúrbios de origem alérgica, a polipeptidemia apresenta-se sempre muito elevada.

CAPÍTULO III

IMUNIDADE E ALERGIA

Pôsto que a imunização não seja admitida como um processo biológico regido pelas leis da química e das afinidades, por existir, segundo os mais diversos autores, uma discor-
dância quantitativa muito pronunciada entre a ação e a reação, o aspecto químico-biológico da imunidade é, entretanto, do mais alto interêsse e representa igualmente um problema de química biológica moderna.

Trata-se realmente de uma questão assaz complexa, progredindo com dificuldades e lentidão. Compreende-se, todavia, que assim seja, considerando-se que no estudo dos processos de imunidade tomamos em conta um animal vivo de um lado da equação e, do outro lado, o mais complexo de todos os compostos químicos conhecidos: as proteínas.

Muito precários são os nossos conhecimentos químicos e físico-químicos sôbre a natureza dos anticorpos, sejam precipitinas, aglutininas, sensibilisinas, opsoninas, etc. Outrosim, não sabemos com segurança se representam substâncias materiais individualizadas, formadas por conglomerados moleculares ou bem de estados físico-químicos especiais de proteínas e lipóides, que os fazem notàvelmente ativos especificamente.

Mas se certo é que desconhecemos sua composição química, entretanto, como no caso dos fermentos, podemos reconhecê-los e individualizá-los por sua ação, isto é, podemos caracterizá-los “pelo que fazem e não pelo que são”.

Entende-se clàssicamente por imunidade a capacidade biológica do ser vivo que escapa a uma determinada infecção ou intoxicação, que pode atacar uma outra espécie ou um outro indivíduo da mesma espécie, submetidos às mesmas causas de contágio ou às mesmas condições de inoculação. O ser que se encontra nessas condições é dito refratário, imunizado ou imune.

A imunidade é ativa quando o próprio organismo contribue para a produção dos anticorpos imunizantes; reage à imunização por uma exaltação funcional de suas células, exaltação que êle mesmo provoca em face dos agentes morbíficos, com absorção dos seus venenos. Em outros termos, o próprio organismo elabora as substâncias por meio das quais deve defender-se contra as bactérias, porque são estas, virulentas, atenuadas ou mortas, que suscitam a produção dos anticorpos.

Em oposição à imunidade ativa, entende-se por imunidade passiva aquela em que o organismo não intervém na produção dos anticorpos; estes são incorporados diretamente por intermédio de um sôro proveniente de um animal em estado de imunidade ativa. O organismo aquí nada mais faz do que utilizar os anticorpos preformados, que se lhe acrescentaram para a ação de imunidade.

Esta atividade do organismo, que é um verdadeiro trabalho no sentido fisiológico e mecânico da palavra, determina modificações passageiras ou permanentes em determinadas células orgânicas. As pesquisas sôbre a produção dos anticorpos na cólera e sôbre a fixação da toxina tetânica mostraram que, segundo a natureza da infecção, são grupos diferentes de elementos celulares que intervêm nestes fenômenos. Os anticorpos são porisso específicos, o que quer di-

zer que êles não são ativos senão em face da espécie bacteriana ou tóxica que provocou o seu aparecimento no organismo. Em verdade, não aparecem no sangue e nos humores senão cinco a dez dias depois da introdução do agente imunizante, e desaparecem depois de algum tempo, enquanto que a imunidade, isto é, a modificação do estado de reação provocada no organismo, persiste.

A modificação permanente produzida no organismo pela imunização, liga-se, em última análise, a um estado de hipersensibilidade que o faz reagir, imediatamente, pela produção de anticorpos, às excitações, mesmo leves, provocadas pela presença dos agentes morbíficos.

Tanto num como noutro modo de produzir ações imunitárias do organismo, em face das infecções e intoxicações, pode-se observar diferentemente a maneira de reações. As alterações produzidas no mecanismo da imunidade devem atingir a uma potencialidade de energias vitais compatíveis com o equilíbrio das sinergias organo-funcionais, para refletirem as reações imunológicas normais ou normergia.

Mas tôda energia é o produto de dois fatores: capacidade e intensidade. E quando estes fatores se exaltam, as reações orgânicas criam um estado de hipersensibilidade que, seguindo Pirquet e Schick, chamamos atualmente de Alergia. Esta, porém, não é necessariamente sinônimo de aumento da resistência orgânica em face dos agentes infecciosos ou tóxicos. Ela se inicia muitas vêzes por um estado de receptividade exagerada que simplesmente se designou, mais particularmente, pelo nome de Anafilaxia.

A Alergia, opondo-se à Anergia, é, pois, uma sensibilização exaltada do organismo para com o antígeno. É produzida pela injeção ou ingestão prévia de uma substância albuminóide vegetal ou animal, que serve de antígeno ou resulta de uma infecção que o indivíduo tenha sofrido. Contra o antígeno formam-se anticorpos. Estes são produzidos pelas células do organismo e podem passar imediatamente para o

sangue circulante. Quando, num organismo em estado de alergia, se faz nova injeção de antígeno, êste se combina com o anticorpo correspondente no sangue e produz-se a crise anafilática, que às vêzes pode conduzir a um quadro agudíssimo, isto é, ao choque anafilático pròpriamente dito, por existir no sangue circulante grande quantidade de anticorpos.

A Alergia é, portanto, uma sensibilização do organismo para o antígeno e intimamente ligada aos fenômenos da imunidade.

Muita confusão tem surgido para a perfeita definição da palavra "alergia". É que embora sabidas as manifestações clínicas que ela define, imperfeitos são ainda os conhecimentos a respeito dos fenômenos a que estão subordinadas tôdas essas manifestações.

O capítulo da hipersensibilidade no homem, aliás, pôsto que se refira a um conhecimento antigo, sòmente nos últimos tempos é que tem sido estudado com a devida atenção. Há, na verdade, uma série de fatos clínicos e experimentais conhecidos e demonstrados, mas muitos são ainda os que ignoramos neste vasto e quiçá complexo campo da hipersensibilidade humana.

E, na preocupação de constituir em doutrina conhecimentos incompletos, fatos cuja demonstração é inconclusa, surgiu a abundância de vocábulos para traduzir o conjunto de fenômenos da hipersensibilidade. Assim surgiram as expressões idiosincrasia, de Biermer; hipersensibilidade, de Behring; anafilaxia, de Richet; alergia de Von Pirquet.

A confusão chega a ser sobremaneira impressionante quando se procura relacionar a alergia com a anafilaxia.

Neste particular vai sendo adotado o conceito norte-americano, isto é, de anafilaxia para a hipersensibilidade animal e de alergia para as reações do organismo humano.

Literalmente alergia quer dizer "energia alterada ou fôrça diferente". Exprime, portanto, transladada para o ter-

reno dos fenômenos imunitários, “específica alteração na capacidade do organismo, para reagir”.

Anafilaxia é para nós uma forma especial de alergia. Uma especificidade adquirida pela alteração da capacidade e da intensidade do organismo em reagir, caracterizada pela brusquidão das manifestações mórbidas.

Foi Richet que criou a palavra anafilaxia. Etimologicamente, designa ela um estado contrário ao estado de proteção ou de imunidade. As investigações desse autor revelaram que a injeção de uma albumina heteróloga provoca no animal de experiência uma sensibilidade particular para a referida albumina, depois de um período de latência que dura perto de dez dias.

Arthus, em seguida, demonstrou que o mesmo fenômeno é observado injetando-se substâncias albuminóides atóxicas e que, muitas vezes, em vez do choque anafilático observa-se uma infiltração edematosa local onde foi injetada a substância, podendo abceder-se ou gangrenar-se.

Von Pirquet sugeriu o termo alergia, que significa “fôrça alterada” ou “resposta anômala”, para designar as manifestações clínicas que não guardam proporção com a intensidade do estímulo injetado. Para êle a alergia representava sempre uma reação antígeno-anticorpo. Doerr, porém, nega esta reação em virtude da prova clínica da alergia, que se pode produzir na ausência de anticorpos no organismo.

Verdade é que há uma identidade, embora negada por Coca, entre a anafilaxia experimental e a alergia clínica.

Richet concebia que, nas suas relações com a imunidade, a anafilaxia apressa a reação do organismo contra os venenos microbianos. O organismo tornando-se cada vez mais sensível às ações microbianas, segue-se que a formação de substâncias antitóxicas seja igual e progressivamente mais ativa. A anafilaxia aparece, portanto, em última análise, como um rápido processo de defesa, sobretudo de defesa contra fracas doses. Permite aos seres vivos reagirem vigorosamente às fra-