

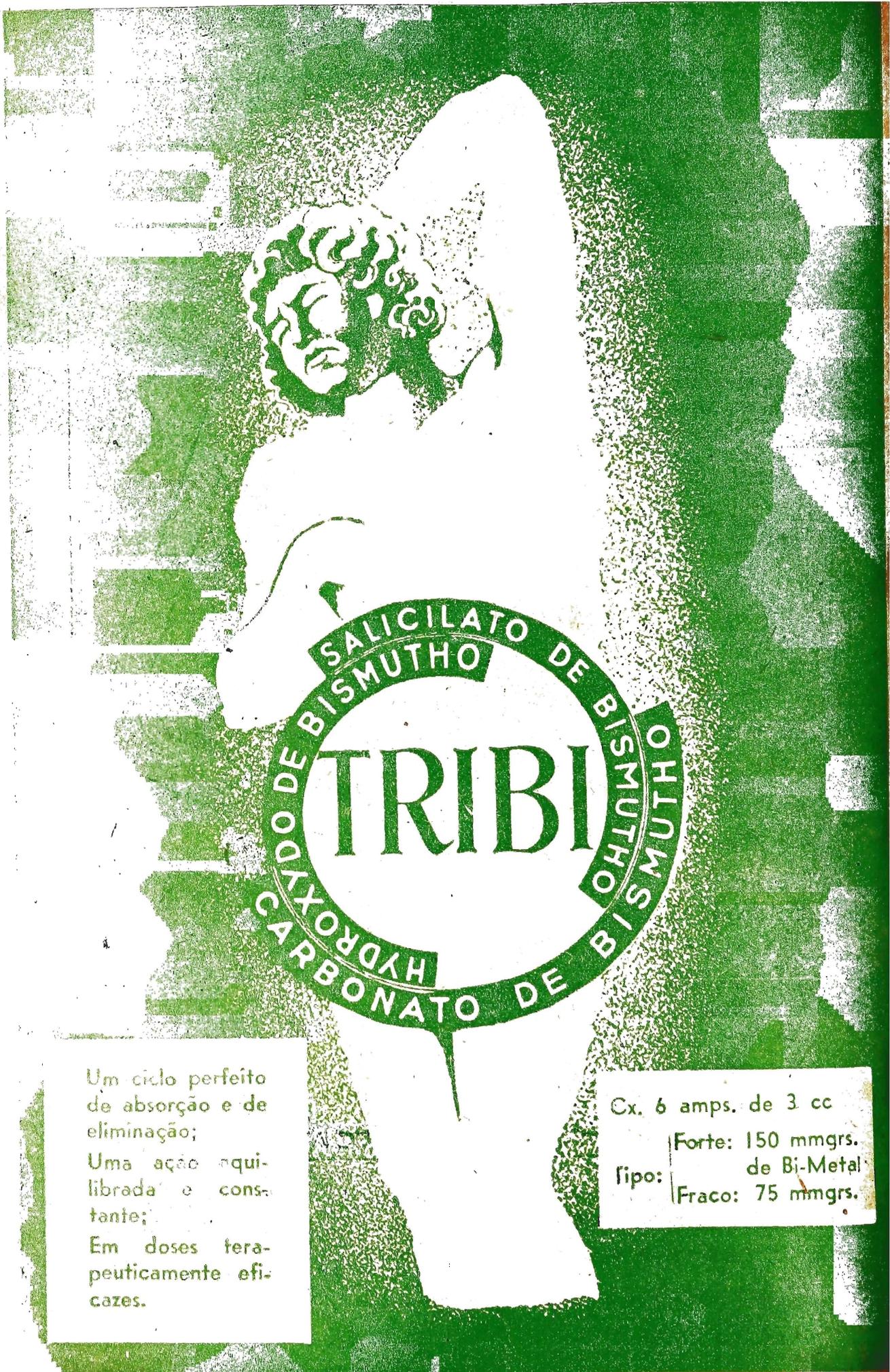
*Úlceras
gastro-duodenales*

LAROSTIDINE

ROCHE

5 CC
4%

PRODUCTOS "ROCHE" S. A. — RUA EVARISTO DA VEIGA, 101 — RIO



SALICILATO DE BISMUTHO
TRIBI
HYDROX
CARBONATO DE BISMUTHO

Um ciclo perfeito de absorção e de eliminação;
Uma ação equilibrada e constante;
Em doses terapêuticamente eficazes.

Cx. 6 amps. de 3 cc
Forte: 150 mmgrs. de Bi-Metal
Tipo: Fraco: 75 mmgrs.

Revista de Medicina

FUNDADA EM 1916

PUBLICADA MENSALMENTE SOB OS AUSPÍCIOS DO
DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DO CENTRO ACADÊMICO
"OSWALDO CRUZ" DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Diretor-
responsável:
DR. EMÍLIO MATTAR

Diretor: ATÍLIO ZELANTE FLOSI
Redator-Chefe: DOMINGOS Q. FERREIRA NETO
Redator: MANOEL MENDES

ADMINISTRAÇÃO E REDAÇÃO: AV. DR. ARNALDO N.º 1 — FONE: 5-2101
ESCRITÓRIO CENTRAL: RUA MARCONI N.º 48 - SALA: 74 — FONE: 4-5723

VOLUME XXV

SETEMBRO DE 1941

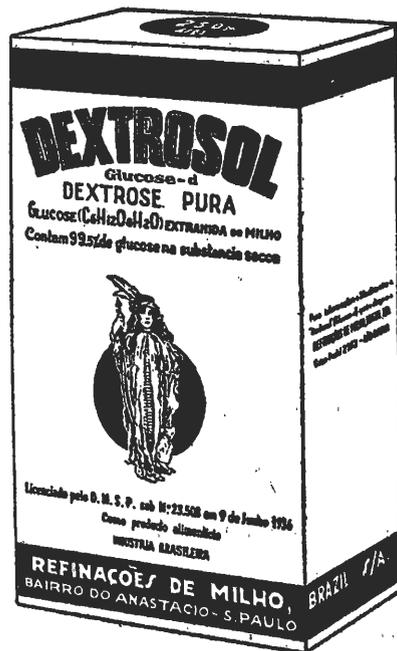
NUM. 93

SUMÁRIO

Liga de Combate á Sífilis	5
Campanha de Profilaxia Social	6
Noções Gerais de Semiologia Endócrina — A. de Almeida Prado	7
Aquisições recentes sobre a insulina — Prof. Dr. Karl Slotta	25
Tuberculose Renal — Carlos de Moraes Barros — Augusto A. Da Motta Pacheco	37
Determinação medico-legal da paternidade — Ar- naldo Amado Ferreira	45
Importancia da localização das lesões pulmonares para a indicação colapsoterapica da tuber- culose — Dr. Julio de Gouveia	59
Atualidades	
Observações sobre a cura de cinco dias pela quinina no tratamento do paludismo	64
Síntese bibliografica	66

DEXTROSOL

(GLUCOSE—d)



**"DRENA AGUA DOS TECIDOS PARA A CIRCULAÇÃO,
ELIMINANDO EDEMAS, AUMENTANDO O VOLUME
SANGUINEO E PROMOVENDO A DIURESE"**

**E. MEYER — Usos Terapeuticos das Injeções Endovenosas
de Soluções de Glucose) Zentralb. f. klin., Med. —
102.343, 1925. Abst. J. A. M. A. 86.521, 1926.**

LIGA DE COMBATE À SÍFILIS

Creada em 29 de Agosto de 1920 pelo Centro Acadêmico "Oswaldo Cruz"

SERVIÇO DE TRATAMENTO GRATUITO DA SÍFILIS

SÃO PAULO

MOVIMENTO DO MES DE SETEMBRO

A LIGA DE COMBATE À SÍFILIS, órgão beneficente do Centro Acadêmico "Oswaldo Cruz", continuando na luta profilática e curativa da sífilis, matriculou em seus Postos, durante o mes de Setembro p., 89 doentes novos, dos quais 6 eram portadores de sífilis primaria, 5 de sífilis secundaria, 22 de sífilis terciaria, 54 de sífilis latente e 2 de sífilis nervosa. O numero de doentes contagiantes attingiu a 11. Foram atêndidos em seus consultorios 166 doentes já matriculados, sendo applicadas 4.481 injeções que foram assim distribuidas: 99 de arsenobenzois, 1.209 de iodeto de sodio, 322 de cianeto de mercurio, 31 de salicilato basico de mercurio, 103 de iodeto de mercurio e 2.717 de salicilato de bismuto.

Foram feitas 174 reações de Wassermann e 2 pesquisas de Spirochaeta pallida.

Temos a grata satisfação de anunciar o uso regular dos arsenobenzois applicados nos casos de lesões contagiantes.

A Liga de Combate á Sífilis agradece a todos que com ela cooperaram no sentido de normalisar o uso dos arsenobenzois aos doentes.

CAMPANHA DE PROFILAXIA SOCIAL

Patrocinada pelo Departamento de Saúde do Interior, por intermédio de sua Inspectoria de Sífilis e em colaboração com a Liga de Combate á Sífilis, realizou-se no dia 26 de Setembro p. p. a Campanha de Profilaxia Social, em varias cidades do interior do Estado.

Tomou parte grande numero de academicos de medicina da nossa Faculdade, a cargo de quem ficaram as palestras em estabelecimentos de ensino, fabricas e quarteis, focalizando medidas de profilaxia da sífilis e males venereos.

Esta Campanha, primeira no genero em todo o Brasil, alcançou, como era de se esperar, o mais elevado brilhantismo.

Congratulamo-nos, portanto, com o Departamento de Saúde do Interior pela benemerita obra de character social e patriotico, esperando que para o futuro ela se repita mais vezes, contando sempre com nosso apoio.

Queremos agradecer aos senhores Prefeitos e medico-chefes dos Centros de Saúde pela maneira generosa e cavalheiresca com que fomos recebidos.

O Neosalvarsan



unico
914
original

Temos particular satisfação de comunicar aos Srs. médicos que, a despeito da atual situação, continuamos a possuir em *estóque* o **Neosalvarsan**, nas doses conhecidas.

Este produto, que há tantos anos goza a preferência da classe médica, representa a arma de confiança no combate à infecção luética. Os médicos evitam as emitações do antigo 914 original que aparecem no mercado, sob várias denominações, para usar o consagrado arsenobenzol dos laboratórios que, inicialmente, e há tantos anos, lançaram o **Neosalvarsan**, cuja eficácia terapêutica e tolerância não se discutem.

Estamos certos de que os clínicos receberão, com especial agrado, a auspiciosa notícia de que poderão contar, agora como sempre, com êste grande e insuperável produto.



A Chimica »*Bayer*« Ltda.

NOÇÕES GERAES DE SEMIOLOGIA ENDOCRINA

Conferencia realizada no curso sobre “As Concepções actuaes da Endocrinologia”, patrocinado pelo Departamento Scientifico do C. A. O. C.

A. de ALMEIDA PRADO

Cathedratico de Clinica Medica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

I — A semiologia das glandulas de secreção interna é extraordinariamente vasta e complexa. Affectas como lhes estão, segundo assignala Ferranini, triplice funcções, *morpho-reguladoras*, que presidem á harmonia das formas exteriores, ao crêscimento osseo e ao desenvolvimento das funcções sexuaes, em particular; *tropho-reguladoras*, que superintendem o estado nutritivo dos tecidos, da pelle e seus annexos marcadamente, e *neuro-reguladoras*, que dizem respeito ao funcionamento do systema autonomo vegetativo e, de certa maneira, ao psychismo, não é de extranhar a magnitude de seus disturbios pathologicos e a sua importancia global na comprehensão do individuo doente, encarado como um todo solidario ante a aggressão morbida.

As escolas biotypologicas, florescentes actualmente em toda parte, mas que na realidade remontam a estudos antigos da escola italiana, de De GIOVANNI, sobretudo, é, se quizermos recuar mais no tempo, ao proprio HIPOCRATES, não fazem mais do que interpretar scientificamente a observação de todas as epocas.

A comprehensão do individuo, entrevisto através de sua personalidade integral, isto é, da sua constituição e do seu temperamento, é velha como a medicina mesma. Apenas, hoje, podemos ter uma intelligencia raciocinada dos factos e dar uma base tangivel e material aos phenomenos morbidos que lhe são correlatos, ratificandò a observação clinica immemoriavel.

Depois da descoberta dos hormonios, synthetizados em formulas quimicas definidas, o periodo nebuloso da endocrinologia passou, para entrarmos na sua era verdadeiramente scientifica.

Seria difficil aggrupar logicamente a semiologia endocrina, dispondo-a em sectores differenciados pela sua origem e significação clinica.

Com propositos meramente didacticos, dividimos a materia da seguinte maneira: exame clinico, exploração funcçional, provas de laboratorio e testes hormonaes.

II — Exame clinico	}	Anamnese.
		Inspeção geral.
		Biotypologia.
	}	Exame physico {
		Apalpação;
		Percussão;
		Auscultação.
		Exame ocular.
		Exame do systema nervoso.
		Exame radiologico.
		Electrocardiogramma.

O interrogatorio minucioso, a recolta dos dados referentes á hereditariedade e ao pasado do doente, tem tanta importancia em endocrinologia que um autor da estatura de WERNER admite que da anamnese vêm 50% dos elementos diagnosticos, ao passo que ao exame physico só caberiam 25% e o resto ás provas subsidiarias.

Não ha normas proprias, para se fazer a anamnese endocrinologica. Apenas devemos assignalar que a endocrinologia não constitue uma especialização no sentido restrictivo do termo. Entrelaçada com quasi todos os ramos da medicina, com a neurologia, a clinica geral, a oculistica, a oto-rhino-laryngologia e, de certa maneira, com a pediatria, no terreno clinico; com a chimica, a physica e a biologia, no campo do laboratorio; com a genetica e a pathologia geral, nos vastos dominios dos grandes problemas humanos, é a menos particularizada de todas as especialidades clinicas. A endocrinologia occupa uma posição central em medicina interna. Para illustrar a asserção, não é preciso dizer mais do que prova a estatitica de ENGELBACH, citado por PINTO VIEGAS. Em 6.000 casos de clinica geral, examinados por elle entre 1919 e 1929, 35% eram padecentes de males “exclusivamente glandulares”. Só poderá ser, portanto, endocrinopathologista, quem for clinico, e alem disso, quem estiver forrado de boa cultura neurologica e de pathologia geral, quem tenha diante de si a vastidão de horizontes que só a cultura não especializada permite desvendar.

O interrogatorio do endocrinopatha não deve ser, porisso, secco, unilateral, como quem já fareja, de inicio, o filão diagnostico. Deve ser extenso, cuidadoso, exhaustivo. Tudo quanto diga respeito á vida passada e actual do paciente, o tempo da doença e a idade em que esta começou; os seus habitos de vida; a sua profissão, o seu estado de nutrição; a historia de seus males anteriores e de sua vida sexual; tudo que se refira ao seu patrimonio hereditario e á sua historia familiar, ás condições de saude dos paes e irmãos, tudo, enfim, que, proxima ou remotamente, possa se articular com os estados endocrinologicos deve ser esmiuçado na anamnese.

A inspecção geral, apreendendo, rapidamente, a morphologia corporal, a proporcionalidade e a harmonia das formas, a altura, a facies, a distribuição das gorduras e dos pellos, o estado da pelle e de nutrição do paciente, fornece grande contingente diagnostico.

Quem não reconhecerá, pela simples inspecção, um dystrophico genito-glandular, com seu talhe avantajado, condicionado quasi que exclusivamente pelo desmedido crescimento das pernas, com o seu *genu-valgum* caracteristico, com os seus braços enormes cuja envergadura excede a altura e, principalmente com sua mascara imberbe, cavada de rugas, envelhecida e pergaminacea?

Quem não distinguirá um acromegalico de um basedoweano, um addisoneano de um myxedematoso, ou um adiposo-genital de um pletorico de CUSHING?

O coefficiente endocrino influe não só na biotypologia, por assim dizer, normal, nos seus 3 typos correntes, normolneos, longilineos e picnicos, como e especialmente, nas suas manifestações dysplasticas, o typo giganteoide, o ennuchoide, o infantil e o hypergenital.

As glandulas endocrinas não serão, talvez, tudo na formação da personalidade humana, considerada nos seus aspectos morphologico, humoral e psychico; mas que ellas se representam largamente no habito, na constituição e no temperamento individuaes, é fora de duvida.

Assim os hormonios hypophysarios de crescimento commandam a estatura, que sob a acção delles, se avantaja, ao tempo em que a acção das gonadas não se fazem sentir ainda, como a falta dos hormonios masculinos, encarregados da fusão das epiphyses dos ossos longos, explica o crescimento desmedido das pernas e dos braços dos typos ennuchoide e hypogenital. Do mesmo modo, quando ja se processou a fusão epiphysaria dos ossos longos e os hormonios de crescimento continuam a actuar, aquelles, não podendo crescer em comprimento, crescem em largura, e dahi a acromegalia. Porisso se diz, um pouco eschematicamente, que o gigantismo é a acromegalia da adolescencia e a acromegalia o gigantismo do adulto.

No nanismo ou typo infantil, o que se passa quasi sempre é a deficiencia do estimulo hypophysario. No hypergenitalismo, entretido pelo desenvolvimento energico das gonadas, a musculatura é bem desenvolvida, o tronco e a cabeça tambem, mas as pernas são curtas; ha forte tendencia viril da personalidade, com franca expansão dos caracteres sexuaes secundarios. O hirsutismo e a virilização dos estados suprarenaes; a adiposidade typica de certas affecções hypophysarias — syndromo de Babinski-Fröhlich, por exemplo — e a desnutrição de outros — cachexia de Simmonds —; o bocio, o tremor e a irrequietude dos hyperthyreoideos; a brancura dos dentes de certos estados dystrophico-genitales e o azulado das escleroticas do syndromo de Lobstein, as malformações — polydactylia, estrabismo, syndactilia — do syndromo de Laurence-Biedl, offerecem aspectos facilmente identificaveis pela inspecção pura.

Dahi se vê a importancia da biotypologia em clinica endocrinologica. São, porem, desnecessarias as mensurações systematizadas, as classificações, que sob o criterio das differentes escolas biotypologicas discriminam sobretudo os typos extremos, quando o que interessa são os typos medios. Basta, na maioria das vezes, a simples inspecção visual, ou melhor ainda, o registo photographico, para caracterizar sufficientemente o biotypo, na pratica.

O exame physico, propriamente, tem pouca applicabilidade clinica.

Duas são as glandulas que podem ser examinadas objectivamente pelos meios physicos: a thyreoide e o thymo. A primeira é directamente palpavel, o que facilita reconhecer as suas modificações de volume, forma, consistencia, vascularização e sensibilidade. Mandando-se o doente deglutir aprecia-se a sua movimentação no sentido vertical e deslocando-a sob a trachea verifica-se a possibilidade de afastamento no sentido transversal. LIAN descreveu nas thyreoidites uma zona de hyperesthesia tactil e dolorosa, que guarda a situação e a forma normais da glandula, e MARAÑON um erythema sob a cute da região do pescoço, observavel quando se esfrega ligeiramente a região com o dedo, devido á hyperexcitabilidade dos nervos vasomotores.

A thyreoide póde se apresentar parcialmente augmentada nos casos de bocio simples ou cystico; endurecida no cancro; esclerosada nos processos inflammatorios; dura e cortada de tecidos cicatriciaes na syphilis; ausente no myxedema e quando dystopica.

O thymo hypertrophico é palpavel, nas crianças até 5 anos, sob a furcula esternal, sob a forma de um massa molle, arredondada.

A percussão da thyreoide é praticavel sobretudo na eventualidade de bocio mergulhante, intrathoracico, na região esterno-clavicular, da periphéria para o centro, onde se consegue delimitar a sua porção penetrante. Nessa conjuntura, a manobra de Kraus, que consiste em por em evidencia a engurgitação dos vasos ectasicos e atonicos da thyreoide entumescida mediante actos de respiração forçada, como tambem a rica vascularização que, como o conjuncto do volume, é passivel de ser reduzida pela compressão, pode facilitar o reconhecimento do bocio.

A percussão do thymo dá, nos casos de hypertrophia, zona de obtusidade relativa, que tem mais ou menos a forma e os limites do manubrio esternal, substituida por outra de sonoridade tympanica, quando a glandula está desaparecida ou reduzida de volume.

Á ausculta logra-se perceber na thyreoide, sobretudo nos basedoweanos, sopros, systolico e, ás vezes, diastolico; no hyperthyreoidismo toxico, LISSNER conseguiu ouvir sopro na arteria thyreoidea inferior, attribuido por elle á tiroxina circulante. EDUARDO MONTEIRO registou á apalpação, fremito, e á ausculta, sopro, no mal de Basedow classico.

A hypertrophia do thymo favorece igualmente a audibilidade de sopro respiratorio leve, com reforço inspiratorio, e dos tons cardiacos. Interposto entre o ouvido e a trachea e vasos da base, o thymo augmentado funciona como um verdadeiro tumor do mediastino anterior, apto, portanto, para transmittir os ruidos cardiacos e respiratorios.

SMITH descreve um sopro venoso, em tudo semelhante ao ruido de piorra, continuo, mas com accentuação rythmica systolica e inspiratoria, audivel no manubrio esternal, em crianças, evidente sobretudo quando se volta a cabeça do paciente para traz, e que pode estar presente na hypertrophia do thymo.

Os exames do systema nervoso e neuro-ocular são particularmente indicados nos casos em que a affecção participa tanto da endocrinologia quanto da neurologia: tumores da hypophyse, da bolsa de Rathke, cranio-pharyngomas etc.

O exame radiologico tem especial interesse no estudo dos ossos do cranio, dos pontos de ossificação ossea em geral. Em certos casos raros é possivel a visualização directa das glandulas.

A sela turca, sobretudo, merece particular atenção. Cabe aqui um reparo. Os clinicos são levados a admittir habitualmente a existencia de tumor hypophysario baseados no estado da sela — posição das clinoides, maior profundidade, espessura das paredes etc. — dados precarios e de interpretação delicada, já que a forma e o tamanho da sela variam grandemente em individuos completamente normaes. O diagnostico positivo de tumor deve se assentar, segundo o conselho de GOLDZIEHER, na erosão do fundo da sela ou nas destruições do tecido osseo.

A acromegalia, a hyperostose frontal interna, os tumores da bolsa de Rathke, apresentam quadros radiologicos caracteristicos.

O exame radiologico dos pontos de ossificação, da articulação do punho principalmente, permite a observação da idade ossea, muitas vezes em desaccordo com a idade real do paciente, o que pode assumir grande importancia diagnostica.

A visibilidade radiologica directa se verifica no caso de thyreoide retro-esternal, nas calcificações intrathyreoideas, nas hypertrophias thymicas. Os desvios da trachea, em relação com o crescimento de focos intrathoracicos de tecido denso, constituem signaes radiologicos indirectos.

Em outras eventualidades menos frequentes, o exame radiologico consegue devassar a imagem das suprarenaes, especialmente em condições pathologicas, quaes em lesões tuberculosas calcificadas da molestia de Addison. A injeccão de ar na loja perirenal permite, ás vezes, a visão de adenomas ou de simples hyperplasias da cortex suprarenal.

A contribuição da electricardiographia para o exame endocrinologico é de menor valia. Os casos de hypothyreoidismo se acompa-

nam geralmente de menor representação graphica dos accidentes *P* e *T* e os de hyperthyreoidismo de accentuação dos mesmos.

III — Exploração funcional	}	Metabolismo basal	{	Reactivação adrenalínica; Accção específico-dynamica dos alimentos.
		Prova de Escudero. Provas da glycemia e da hypoglycemia post-insulínica. Tolerancia ás gorduras e ao sal.		
		Provas pharmacologicas	{	Atropina; Adrenalina; Pilocarpina.
		Reflexos do systema vegetativo	{	Oculo-cardiaco; Celiaco ou solar; Orthostatico.

O metabolismo basal, o mais vulgarizado dos methodos de exploração endocrinologica, dispensa maiores considerações. Faremos apenas breves commentarios a respeito. Em primeiro lugar, accentuemos que os resultados hypermetabolicos, frequentes nos individuos excitados pela propria execução da prova, a qual se submettem com certo receio, só devem prevalecer quando repetidos. Uma unica prova é insufficiente para julgamento definitivo. As condições geraes do paciente devem ser tambem objecto de consideração. A leucemia, a gravidez, os estados hypertensivos e infecciosos, falseiam-lhe os resultados. A prova tem, como é sabido de todos, muito mais valor quando se revela por uma cifra hypometabolica. Um resultado de — 20%, por exemplo, fala muito mais seguramente em favor de hypothyreoidismo do que + 20%, no sentido de hyperthyreoidismo. Apezar disso, MARAÑÓN se refere a existencia de hypometabolismo não thyreoideo, por provavel disposição cellular constitucional, sem interferencia do aparelho endocrino, verificavel ás vezes em individuos com marcada intolerancia para a thyreoidina.

Fóra do campo da thyreoide, o ambito da pesquisa do metabolismo se restringe muito. Nas doenças hypophysarias pode haver, comtudo, certa concordancia com as respostas thyreoideas, isto é, hypermetabolismo nos estados de hyperfuncção e hypometabolismo nos de hypofuncção hypophysarias. A correlação hypophyso-thyreoidica, assegurada pelos hormonios thyreótropos da hypophyse, explica a coincidencia dos efeitos metabolicos.

REFORZO MEMBRIVES, em trabalhos experimentais recentes, chegou á conclusão de que a accção da glandula sobre o metabolismo se exerce por intermedio da thyreoide e que a hypophyse anterior, desenvolvendo e mantendo a estrutura e a normalidade de funcção da thyreoide, é o regulador tonico indirecto do metabolismo basal.

Nas insufficiencias genital e suprarenal costuma haver igualmente hypometabolismo, sem que, no emtanto, possa essa verificação adquirir nitida significação diagnostica.

Nos casos em que os resultados metabolicos sejam hesitantes, nos hyperthyreoides latentes, a injeccão intramuscular de meio miligrama de adrenalina, desperta reacções francas, indiscutíveis: ao passo que nas pessoas normaes a cifra metabolica sobe mais ou menos de 10% na hora seguinte á injeccão, no hyperthyreoidismo larvado o augmento post-adrenalinico pode passar de 30%, e até mais.

A verificacão da accão especifico-dinamica dos alimentos constitue uma especie de complemento á prova do metabolismo. Consiste em se por em cheque a capacidade funcional do systema de regulacão endocrino mediante a ministracão de um regimen fixo, rico em proteínas: 150 grs. de carne assada e 100 grs. de pão, ou mais simplesmente, de accordo com GOLDZIEHER, 3 claras de ovo (duras ou ligeiramente fervidas), uma chicara de chá (sem assucar e sem creme) e uma pequena torrada. A prova, que accusa nos individuos normaes uma ascensão da cifra metabolica de menos de 15%, sobe a mais do que isso nos hyperthyreoides (quando medida em tres meias horas consecutivas) e permanece estacionaria nos hypothyreoides.

O hyperthyroidismo latente se torna manifesto quando se administra ao doente, segundo Escudero, durante alguns dias, 20 centigramos de thyreoidina, por via oral.

A curva glycemica serve para extremar as glycosurias diabeticas das extra-insulares e, sobretudo, para surprehender os estados pre-diabeticos. Consta da ingestão de 100 grs. de glycese, ou melhor, da injeccão intravenosa de 15 grs. de glycese em 40 grs. de agua, feita 2 horas depois da refeição matinal. A curva normal culmina 1 hora após, revelando um augmento da cifra de glycese, orçado, aproximadamente, em 100% do valor inicial e que, ao cabo de 2 horas, regride aos valores normaes. Nos diabeticos potenciaes, a curva se prolonga muito mais e não alcança, no mesmo tempo, os valores de eliminacão normal. A normalidade da curva tem significacão decisiva para afastar o diabetes, mas ja a hypothese contraria não tem o mesmo valor.

A prova da hypoglycemia post-insulinica, instituida por MARAÑON, endereça-se á inquirição do mecanismo defensivo contra a hypoglycemia, posto em accão pela injeccão de 10 unidades de insulina. No individuo normal, ha sempre um decrescimo de 30 milligrs. abaixo do valor achado quando praticada em jejum. Nos addisoneanos, cujo poder defensivo está comprometido por falta de adrenalina, bem como nas phases pre-addisoneanas — circumstancia em que a prova encontra sua maior applicabilidade — o assucar sanguineo cahe a valores muito menores, até ameaçadores, em alguns casos.

As provas da tolerancia ás gorduras e ao sal, creadas para se evidenciar a insufficiencia pituitaria, a primeira, e para o estudo das retenções salinas, a segunda, fazem parte ja da semiologia geral das affecções metabolicas, e da qual participam largamente a hypophyse e as suprarenaes.

A sobrecarga alimentar gordurosa (125 grs. de creme de leite espesso e doce, misturado á mesma quantidade de leite, com torradas de pão e manteiga, dada em jejum), vae ser pesquisada no sangue, 1 a 2 horas depois da respectiva ingestão. Nos individuos normaes o augmento dos corpos cetonicos alcança, depois de 1 e, principalmente, depois de 2 horas, cifras superiores a 100% do nivel primitivo. Se esta elevação não se verifica, ou se apresenta com atrazo ou invertida, denuncia insufficiencia pituitaria.

A prova do sal está subordinada, alem dos factores endocriños, ao estado renal e cardiaco do paciente, o que lhe tira muito o valor pratico.

A exploração do systema sympathico mediante substancias pharmacologicas — a atropina, a adrenalina e a pilocarpina — baseia-se na presupposição de que existem dois systemas antagonicos, o sympathico e o parasymphatico ou vagal, ponto de partida eivado de juizos aprioristicos nem sempre sustentaveis em toda a sua extensão.

A atropina, por exemplo, não é como se acredita correntemente, tóxico especifico do pneumogastrico, nem a sua acção se exerce sempre no sentido inhibitorio relativamente a este nervo. As altas doses da droga provocam na rã e nos mammiferos o retardamento do rythmo cardiaco e no homem a atropina apresenta, não raro, uma phase excitante, tanto que a reacção que ella provoca é, ás vezes, paradoxal, isto é, traduz-se por deminuição dos batimentos cardiacos. MORAT, por outro lado, demonstrou que nem a atropina, nem a pilocarpina, tem especialidade para este ou aquele nervo, no que concerne ao rythmo cardiaco. Assim a excitação dos acceleradores, quando o animal está atropinizado, é inefficaz, o que prova que elles foram tão interessados quanto os moderadores, visto como se tornaram inexcitaveis.

Em tempos, a proposito de um caso clinico em que a prova da atropina foi de efeitos paradoxaes, tratamos mais miudamente do assumpto.

Alem disso, o vago é uma fracção apenas do systema parasymphatico e julgar-se do estado do conjuncto pelas reacções vagas é tomar-se a parte pelo todo. O vago pode estar em hypertonia em um sector organico tão somente — como acontece na crise asthmatica — e o resto do systema estar em condições de tonicidade normaes.

Assim, afora a não existencia de dois typos physiologicos perfeitamente antagonicos, vago e sympathico, as provas pharmacologicas nem sempre preenchem o fim a que se propõe. O que costuma haver é um desequilibrio vago-symphatico, um dystonismo com predominancia de um systema. Consideradas desse modo, as provas guardam sempre um relativo valor pratico.

Theoricamente, as reacções á atropina e á pilocarpina classificariam os vagotonicos e os sympathicotonicos seriam sobretudo sensiveis á adrenalina.

· Dos reflexos vegetativos — celiaco, orthostatico e oculo-cardiaco — o ultimo é o mais utilizado em clinica.

O primeiro explora as reacções hypersympathicotonicas mediante a compressão do plexo solar na região epigastrica, evitando-se a compressão da aorta. A verificação de um augmento nitido das pulsações e, principalmente, a diminuição de amplitude das oscillações arteriaes, por augmento da tensão minima, traduz o hypertono sympathico.

A prova do orthostatismo procura tirar das variações do pulso, do augmento sensivel na posição erecta, um signal de hypersympathicotonismo.

O reflexo oculo-cardiaco se funda no julgamento das reacções vago-sympathicas, aferidas pela reacção pneumogastrica desafiada pela compressão do globo-ocular. Nos individuos normaes, o numero de batimentos cardiacos cahe de 10 a 15 por minutos; nos vago-tonicos a queda é maior e nos sympathicotonicos é menos evidente.

O reflexo de faz, centripetamente, pela excitação do trigemeo e centrifugamente pela do pneumogastrico.

Testemunho irrecusavel da existencia desse mechanismo tivemos num caso, publicado no nosso trabalho sobre cerebello, em que anes-thesia completa da hemi-face — gustativa, sensorial, olfactiva, — inculcava grave damno do trigemeo e no qual a abolição absoluta do reflexo oculo-cardiaco, no lado affectado, corria por conta de um grande tumor da base do cranio.

Chamamos a atenção para o facto, pela primeira vez verificado entre nós, e alguns mezes depois dois autores francezes, SICARD e PARAF, trouxeram a prova experimental do phenomeno, em tres doentes em que, para combater rebeldissima nevrurgia facial, praticaram a radicotomia gasseriana, isto é, a resecção da raiz bulbo-gasseriana do trigemeo, entre o bulbo e o ganglio de Gasser, e nos quaes puderam observar a abolição completa do reflexo no lado operado.

IV — Provas de laboratorio	}	Cholesterol. Calcio. Phosphoro e phosphatase. Potassio e sodio. Equilibrio acido basico. Acido urico. Chloretos. Exame de urina. Hemogramma. Interferometria.
----------------------------	---	--

Vastissimo é o contingente que a laboratorio offerece ao diagnóstico endocrinologico.

Tirante alguns exames ja assignalados e que poderiam ser incluídos na esphera do laboratorio, taes como a curva glycemica, toleran-

cia á gordura e ao sal etc., existe ainda um verdadeiro estendal de provas analyticas, de menor ou maior prestimo endocrinologico. PINTO VIEGAS lembra a proposito dois eschemas, um longo e outro abreviado, propostos pelo endocrinologista de Boston, ROWE, como exames de rotina. O eschema longo dura 8 dias e abrange os seguintes exames: anamnese, exame physico, exame de urina, exame hematologico, exames especializados, ocular e oto-rhino-laringologico; permeabilidade renal, prova da adrenalina, metabolismo basal (feito em 2 dias consecutivos); espirometria; chimica do sangue para azoto total, uréa, acido urico, creatinina e glycose; prova da galactose. O eschema abreviado abrange um dia e meio e consta de exame clinico, metabolismo basal, permeabilidade renal, chimica, morphologia e serologia do sangue. E, segundo elle, o eschema abreviado não esclarece o diagnostico em 30% e o longo em 3% dos casos. Isto mostra quanto é lato e complexo o dominio da semiologia endocrina.

O nosso resumo comprehenderá apenas as provas mais correntes em clinica, sobre cada uma das quaes faremos rapida apreciação diagnostica.

Os indices de augmento ou de deminuição do cholesterol sanguineo (normal 0,80 a 1,50 millig.) acompanham, inversamente, os desvios da funcção thyreoidéa, para mais ou para menos. O augmento do cholesterol sanguineo é mesmo, na opinião de alguns autores, mais sensivel do que a quéda do metabolismo no denunciar a hypofuncção da glandula. Depois, o doseamento do cholesterol pode ser feito na criança, na qual a verificacção metabolica nem sempre é possivel, e ainda, nos hypometabolismos muito accentuados, de menos 30 em diante, o metabolismo não consegue registrar esse hypothyreoidismo crescente, que as cifras cada vez mais altas do cholesterol continuam a por á mostra.

O cholesterol sanguineo costuma ascender, tambem, nos estados suprarenaes, no adenoma basophilo da hypophyse e no diabetes.

A determinacção do calcio sanguineo (0,80 a 1,20 mgr. calcemia normal) importa, principalmente, ao diagnostico das affecções parathyreoidéas. A hypocalcemia da insufficiencia parathyreoidéa é principalmente verificavel nas crises agudas de tetania; ja nas formas de insufficiencia chronica, como nos estados de espasmophilia latente das crianças, o teor sanguineo de calcio pode não ser affectado, não obstante a presença da insufficiencia parathyreoidéa. O hyperparathyreoidismo — osteose fibro-cystica, calculose calcica — soe acompanhar-sé de hypercalcemia, podendo, comtudo, haver, em casos mais raros, a hyperfuncção das glandulas sem a hypercalcemia, correlata.

O phosphoro e a phosphatase, pelo grande papel que representam no metabolismo osseo, têm especial representacção na semiologia analytica endocrinologica.

Eschematicamente, a phosphoremia, sobe nos disturbios parathyreoidéos, em sentido inverso ao da calcemia, isto é, augmenta na tetania e diminue na osteite fibro-cystica. No rachitismo, cahem

ambas, a calcemia e o phosphoro hematico, e em osteites outras, que não parathyreoideas (excesso de vitamina D, cancer osseo), ao contrario, sobem as duas contemporaneamente. Na realidade, porem, nem sempre as cousas se passam na pratica com essa simplicidade eschematica. Consoante adverte MARAÑON, o quadro clinico da osteite fibro-cystica pode simular, por algum tempo, tanto o do cancer osseo que o diagnostico se torna vacillante e que, nessa conjuntura, nem sempre a phosphoremia resolve a questão.

A avaliação sanguinea do teor da phosphatase — phosphatosemia — é utilizada sobretudo para o diagnostico das affecções hyperparathyroideas, qual a osteite fibro-cystica, em que é encontrada em augmento. Pode, porem, tambem se revelar por cifra superior á normal na doença de Paget, no rachitismo e na osteomalacia.

As variações da potassemia e da sodemia constituem indices correntemente empregados na clinica para o diagnostico das affecções suprarenaes. O augmento da potassemia e o decrescimo da sodemia caracterizam a insufficiencia da glandula.

A apreciação do equilibrio acido-basico entra, nos estados glandulares, com o seu coeeficiente informativo habitual para o diagnostico da acidose, perturbação metabolica de relativa frequencia nas affecções endocrinologicas — o diabetes, entre outras — sem esquecermos, no entanto, que a insufficiencia parathyreoidea coincide ás vezes com a verificacão de alcalose sanguinea.

O augmento do acido urico, no sangue total, especifica fora dos disturbios renaes, insufficiencia da hypophyse anterior. Pela sua facil praticabilidade, é um dado analytico a que se deve recorrer sempre que houver suspeita de affecção hypophysaria.

O doseamento dos chloretos tem interferencia semiotica, principalmente quando coincidindo com baixa da glycemia, no diagnostico das doenças hypophysarias. De accordo com GOLDZILHER, são os seguintes os teores chloretados: sangue total: de 350 a 390 mgrs.%; hematias, de 350 a 390 mgrs.% e plasma, de 570 a 600 mgrs.%.

O exame de urina dá balanço ao volume, escorias azotadas, eliminacão chloretada, glycose, elementos anormaes etc., dados que podem instruir summariamente quanto a uma serie de perturbações metabolicas e endocrinologicas frequentes.

O hemogramma, por sua vez, ratifica a existencia de estados anemicos e infecciosos, cuja evolução não raro se prende a endocrinopathias. — A formula "lymphocytose com mononucleose" é, comtudo, a mais expressiva da semiologia endocrina, porque é a que testemunha as reacções lymphaticas ou thymo-lymphaticas que acompanham toda endocrinopathia. A eosinophilia é tambem commum na insufficiencia suprarenal. A lymphocytose, quando é dada pelo numero absoluto de lymphocytos, depõe mais em favor de origem tuberculosa do que endocrina, pois que nesta ultima eventualidade o que predomina é a lymphocytose relativa, sem augmento da cifra

total dos leucocytos. E as duas modaliddaes de lymphocytose — infecciosa e endocrina — respondem de maneira diversa á prova da atropina: na infecciosa não ha modificação no quadro hematológico, nem no seu aspecto absoluto, nem percentual, ao passò que na lymphocytose endocrina se modificam as curvas hematologicas, seja pelo augmento ou seja pelo decrescimo das respectivas cifras.

A interferometria occupará, por ultimo, a nossa attenção, nesta resenha dos exames de laboratorio applicaveis á endocrinologia.

Não existe methodo de indagação semiotica mais discutivel no momento. A opinião geral lhe é actualmente adversa, mas, apesar disso, o methodo vem resistindo. No nosso meio, o Dr. Mesquita Sampaio, assistente da minha cathedra, na clinica, e o Dr. Gonzales Torres, no terreno technico, têm divulgado o seu emprego na pratica.

Baseia-se na pesquisa dos fermentos de defesa, de accordo com os principios de HABDERHALDEN, em virtude dos quaes as glandulas desintegram fermentos em face de albuminas extranhas ao organismo e ahi introduzidas por vias que não sejam as naturaes.

Não tencionamos discutir agora a technica e, propriamente, o valor do methodo. Mas se elle conseguir alcançar o seu intento, como aceitam alguns, nenhum outro, theoreticamente, se-lhe poderá comparar no alcance de actuação diagnostica. O mecanismo de acção endocrina é, por essencia, *interglandular*. Fala-se sempre em associação *pluriglandular*, mas, na realidade, o que deve prevalecer é o criterio de interrelação glandular. As glandulas se harmonizam funcionalmente muito mais dentro de um determinismo de acção interglandular do que em character de associação multiglandular. Ora o que a interferometria se propõe a elucidar e fazer comprehender é esse panorama global, da interferencia e da correlação reciprocas entre as differentes glandulas. Só o futuro dirá se ella conseguirá vencer esse passo decisivo da pathologia endocrina.

V — Testes hormonaes

Folliculina e luteina.
Hormonios masculinos.
Hormonios gonadotropicos.
Hormonios thyreotropicos (teste de Aron).
Hormonio melanotropico.
Provas de Aschheim-Zondek e de Friedman.

Ainda não possuímos methodos de dosear hormonios directamente, applicaveis á clinica. Os processos usados são indirectos, biologicos, julgados através de recções provocadas em animaes reactivos, isto é, são testes hormonaes.

Os hormonios femininos, folliculina e luteina, são investigados mediante injecções de urina, de sangue, em animaes collocados em condições previamente estabelecidas para reagir aos hormonios que se pretendem evidenciar e dosear.

A folliculina pode ser doseada na urina e no sangue, por meio da injecção da urina de mulher em rata ovariectomizada, na qual

irá produzir as alterações da vagina características do cio; e a luteína por meio da acção verificada em coelha previamente sensibilizada pela folliculina, após injecções de urina ou de sangue, e em cujo utero se patentearão modificações secretoras da mucosa, taes quaes as que se observam na phase pregravidica.

O hormonio masculino, pesquisado na urina ou no sangue, provocará o crescimento da crista do capão.

Os hormonios da hypophyse anterior, tambem chamados *gonadoestimulinas* ou hormonios gonadotropicos, com acção estimulante especifica sobre as funcções das glandulas germinaes — folliculos e corpos amarellas, na mulher; testiculo, espermatogenese, tecido intersticial, no homem, são os que offerecem maior campo á pesquisa biologica.

Existem dois hormonios gonadotropicos: o *hormonio de maturação follicular*, *hormonio hypophysario anterior A*, ou *prolan A* e o *hormonio de luteinização*, *hormonio hypophysario anterior B*, ou *prolan B*.

É possivel, consoante suggere Goldzieher, que os dois não sejam mais do que modificações de uma mesma substancia.

O primeiro provoca o crescimento e a maturação dos folliculos, cujo respectivo hormonio vae, actuando á distancia, fazer proliferar a mucosa uterina; e o segundo promove a transformação dos folliculos abertos em corpos amarellas, os quaes, produzindo a luteína ou progestina, provocam a phase exsudativa da mucosa uterina.

Temos ahi os mecanismos fundamentaes que permitem reconhecer a presença desses hormonios nos liquidos organicos: a injecção de urina ou de sangue que os contenham produzirá em rata immatura o crescimento dos folliculos do ovario, com augmento do tamanho do utero e abertura do orificio vaginal, se nelles estiver presente o hormonio de maturação follicular; e os mesmos liquidos (urina, sangue), tambem injectados em rata immatura, suscitarão o apparecimenot de um corpo luteo bem desenvolvido, se contiverem o hormonio de luteinização.

No homem existe o mesmo hormonio gonadotropico, de acção ambivalente, portanto, com funcção estimulante sobre os orgãos sexuaes masculinos, tamanho e crescimento do testiculo, espermatogenese etc; mas não se conhece a essencia desses phenomenos biologicos no organismo masculino. Sabe-se apenas, pela observação, que os preparados do lobo anterior da hypophyse, têm acção sobre os orgãos sexuaes e a espermatogenese.

O *hormonio thyreotropico* assegura a correlação funcional thyreo-hypophysaria, que a clinica e a experimentação provam, hoje, de maneira segura. “A hypophyse desenvolve e mantem anatomica e funcionalmente a thyreoide” — escreve REFORZO MEMBRIVES.

Clinicamente, o teste dito do Aron, já emprégado em São Paulo, com exito pelo pr. Ribeiro do Valle, explora e prova essa interdepen-

dencia da seguinte maneira. Injectam-se, por via subcutanea, em co-baia jovem, a qual, ao fim do quarto dia, é necropsiada, de 150 a 200 grs. de peso, durante 3 dias, 5 cc. de urina ou de soro. Não havendo o hormonio, observa-se apenas ligeira actividade thyreoidea no centro do lobulo, ao passo que no caso contrario — prova de Aron positiva — se verifica um quadro histologico de hyperactividade glandular, com proliferação papillar do epithelio.

O *hormonio melanotropico* ou *intermedina*, assim designado porque é a *pars intermedia* que o contem em maior concentração, intervem normalmente, no homem e nos animaes, no metabolismo pigmentar. Experiencias de HOUSSAY, de SWINGLE, demonstram que injecções desses hormonios provocam pigmentação accentuada em rãs privadas de hypophyse. Injetados, egualmente, em certos peixes, verifica-se o apparecimento de coloração roxa nas partes posteriores e outros transtornos da pigmentação. Estes factos, porem, poucos serviços prestam, por ora, ao diagnostico endocrinologico.

As provas de Aschheim-Zondek e de Friedman são empregadas para o diagnostico precoce da gravidez.

Vimos ligeiramente, quando tratamos dos hormonios gonadotropicos, que existem dois typos de hormonios sexuaes da hypophyse anterior — *hormonio hypophysario anterior A* (de maturação follicular) e o *hormonio hypophysario anterior B* (de luteinização) e vimos mais que a synonymia de *prolan A* e *prolan B* é empregada por alguns autores para essas duas fracções do hormonio sexual da hypophyse glandular. Esta substancia, *prolan*, que apparece em grande quantidade na urina das mulheres gravidas e que parece provir, realmente, da hypophyse, differe, comtudo, do hormonio sexual hypophysario, vitso que o principio activo do lobo anterior da hypophyse que se encontra nos respectivos extractos glandulares é capaz de activar e de augmentar os efeitos do *prolan* encontrado na urina das mulheres gravidas. A placenta e os tecidos fetaes são egualmente assignalados como productores de *prolan*.

A pesquisa do *prolan* na urina constitue a base da prova de Aschheim-Zondek.

Á parte as minucias de technica, o methodo consiste em injectar-se urina recentemente emittida em rata immatura, de 3 a 4 semanas de idade, e em observar-se, em seguida, depois de sacrificado o animal, ao cabo de poucos dias, o estado dos ovarios.

A urina que contem o hormonio pode provocar tres typos reacionaes: folliculos augmentados, com suas cavidades augmentadas e accumulo de liquido follicular; hemorragias nos folliculos augmentados de volume; transformação dos folliculos em corpos luteos.

A prova de Friedman, mais rapida e mais especifica do que a Aschheim-Zondek, exige, no emtanto, para a sua perfeita exequibilidade, requisitos nèm sempre faceis de realização na pratica. O animal de escolha é a coelha virgem, colocada fora de todo contacto

de machos. Partindo do principio de que as coelhas não ovulam espontaneamente e que para se produzirem nellas modificações ovaricas são necessarios ou a copulação ou a excitação sexual, attribue-se ao hormonio possivelmente presente na urina injectada na prova, a responsabilidade dos phenomenos reaccionaes observavaveis — formação de corpos luteos e de hemorragias, facilmente apprehensíveis pela só inspecção dos ovarios. O maior percalço da prova está em se ter a garantia sufficiente de que não houve, no caso, ovulação espontanea.

* * *

VI — Deslumbra, no estudo da endocrinologia, que o nosso entendimento pudesse ter penetrado tão fundo, nos arcanos mesmo da individualidade humana, e ter conseguido transplantar para a clinica conhecimentos que, á primeira vista, parecem constituir meras abstrações philosophicas. A endocrinologia, em alguns dos seus aspectos, quasi que toca á propria origem da vida. A psychologia individual, as tendencias, o habito e o temperamento, talvez possam ser explicados futuramente pela hereditariedade glandular. Mas, diante do numero avassalador do seu dominio e dos hormonios descriptos — só para a hypophyse mencionam-se hoje perto e 20 — surge uma ponta de duvida e de septicismo. Não estaremos fascinados por uma concepção endocrinologica absorvente demais, subjugados pela revelação de um mundo novo, que começa a exercer em nós attracção que, na realidade, excede os limites das possibilidades scientificas?

Pensando, porem, mais maduramente, chega-se á conclusão de que o numero enorme de hormonios já conhecidos e de outros muitos que serão descobertos no futuro, responde directamente á necessidade de comprehensão de todos os actos da nossa vida, de pensamento, de acção é principalmente vegetativa. Todos os actos automaticos, toda a gamma de reacções que se passam silenciosamente no organismo, devem ser superentendidos, no seu conjuncto, por centros que se associem entre si por meio de estímulos capazes de agir a distancia, e esses estímulos não podem ser outros senão os hormonios. Acharmos natural que esses mecanismos existam, mas nos maravillamos quando se nos põe á mostra a essencia intima delles. A mesma cousa se passou em relação ao subconsciente, cuja valorização pareceu, durante muito tempo, excessiva. Freud foi accusado de ter ligado tudo ao subconsciente. Mas se todos os estados que elle procurou explicar pela interpretação psychanalytica existem é porisso devem estar, forçosamente, sob a dependencia de alguma cousa, nada mais razoavel do que lhes attribuir, dentro da personalidade, uma origem differente das que conhecemos para esclarecer os actos conscientes.

O consciente está, no terreno mental e ideativo, para o subconsciente, como os movimentos activos e volitivos da vida de relação estão para os movimentos e reflexos profundos da vida vegeta-

tiva. Se existem, no cerebro, innumerous centros motores e sensitivos, que condicionam todos os nossos movimentos objectivos e todas as nossas sensações subjectivas, devem existir, igualmente, no tocante á vida vegetativa, innumerous estímulos que actuem harmonicamente, garantindo o funcionamento recondito das nossas visceras e assegurando a synergia integral das funções organicas.



Novidades bibliograficas.

ENDOCRINOLOGIA

Compendio teorico-pratico

pelo PROF. DR. D. M. GONZALEZ TORRES

Um volume encadernado em tela, com 350 pgs. e 53 figuras.

Preço do exemplar: 60\$000

Pedidos: Luiz Dubrez. Rua S. Bento, 357, 2.º and. S. 3

PYORRHÉA

Gengivas sangrentas, dentes abalados e mau halito: Resultados positivos em 8 dias, com o específico

PYORRHON.

CONSULTAS: 30\$000.

DEMONSTRAÇÕES PRÁTICAS AOS SENHORES MÉDICOS E DENTISTAS.

DR. CLINEO PAIM

Rua Barão de Itapetininga, 120
5.º andar - Salas, 505 e 506

(Casa Guatapará)

Tel: 4-4050 - SÃO PAULO

ENDOSCOPIOS

PARA TODOS OS CASOS DE DIAGNÓSTICA E CIRURGIA



CISTOSCOPIO UNIVERSAL
"MIRA - MORAES BARROS"
PATENTE 26000 - 5

Oscepio Mira LTD.
RUA CESARIO MOTTA 335 TEL. 4-1811 CAIXA POSTAL 2425

SÃO PAULO

Pyorrhon

Um medicamento que veio resolver os casos de Gengivites e Pyorrhéa

A T E S T A D O

E' para mim um prazer atestar que venho empregando em minha clinica com os mais brilhantes resultados, o **Pyorrhon**, medicamento de escol para o tratamento da Piorrhéa Alveolar e das Gengivites.

Tambem venho calorosamente recomendando o seu uso aos meus pacientes, porque assim fazendo estes teem assegurada a perfeita saude do seu meio bucal.

O **Pyorrhon** é um preparado que pela propaganda honesta com que é lançado e pelos seus meritos, merece da nossa classe a melhor acolhida.

São Paulo, 6 de Outubro de 1939.

Octavio Demacq Rosas.

Receite **PYORRHON** aos seus clientes

EXCESSO DE TRABALHO

... exige alimento
e estímulo à célula nervosa

Nergofon

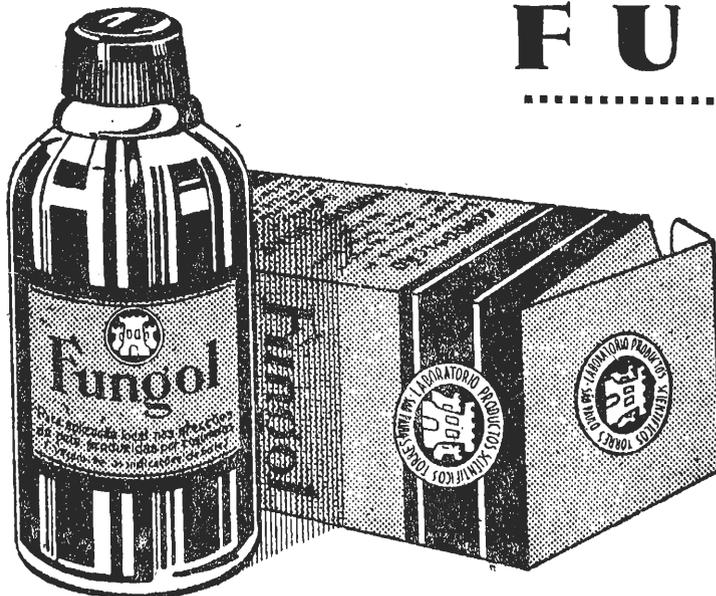
hexapentanolcarboxil-hipofosfito de cálcio

encerrando 35 mg de fósforo elementar por ampôla de 2 cmc., em combinação organocálcica, exerce essa dupla ação de maneira rápida e duradoura.

AMOSTRAS
à disposição dos
Srs. Médicos



INSTITUTO MEDICAMENTA
ESTABELECIMENTO CIENTÍFICO - INDUSTRIAL
FONTOURA & SERPE • SÃO PAULO — BRASIL



FUNGOL

|||
**Frieiras
Empigens
"Acido Úrico"
dos pés
"Athletic Foot"
etc.**

LABORATORIO TORRES

|||
**RUA GLYCERIO, 429
SÃO PAULO**

AQUISIÇÕES RECENTES SOBRE A INSULINA

Conferência realizada no curso "As concepções actuais da Endocrinologia" patrocinada pelo Dep. Científico do C. A. O. C.

PROF. DR. KARL SLOTTA

da Universidade de Breslau,
Ex-Chefe da Secção de Química do Instituto Butantã

Neste ano, perdeu a vida em um acidente de avião, quando viajava do Canadá para a Inglaterra, o cientista BANTING, que com BEST e COLLIP, preparou há anos pela primeira vez, a insulina ⁽¹⁾, salvando assim, a vida de milhares de diabéticos. Entretanto, a insulina não representava apenas um novo medicamento, que viria enriquecer os recursos da medicina prática. Sua descoberta tem uma significação muito maior. Constituiu com efeito, um progresso decisivo da bio-química e da endocrinologia. A insulina foi o primeiro hormônio de estrutura proteica, que se obteve em estado de relativa pureza e se pode dosar biologicamente com exatidão. Quis o destino em 1921, entregar nas mãos dos hormonologistas, a insulina, o mais simples dos hormônios proteicos. Cumpre meditar sobre a importância deste conhecimento, no âmbito da hormonologia.

Fixemos a definição clássica de hormônio: Hormônios são produtos de glândulas endo-secretoras, lançados em quantidades mínimas na corrente circulatória desenvolvendo ações fisiológicas à distância do seu ponto de produção. Vejamos mais, quais as glândulas endócrinas, que de qualquer forma nos possam interessar como produtoras de hormônios. Sem dúvida, estamos hoje mais instruídos sobre a natureza dos hormônios das glândulas sexuais e das suprarrenais. Em 1929, DOISY descobriu a estrona ⁽²⁾, em 1934, eu a progesterona ⁽³⁾, em 1935, LAQUEUR a testosterona ⁽⁴⁾ e em 1937, REICHSTEIN a corticosterona ⁽⁵⁾. Todos estes hormônios pertencem quimicamente, à mesma classe de substâncias. São corpos com o mesmo esqueleto, igual ao da colessterina e dos ácidos biliares.

Muito antes, em 1904, STOLZ descobrira o hormônio da medula das glândulas suprarrenais, a adrenalina ⁽⁶⁾, que representa uma substância quimicamente ainda mais simples do que os hormônios sexuais. A-cerca-dos hormônios da glândula pineal, das paratireóides e do timo, quasi nada sabemos.

Da tireóide, só sabemos ao certo que a tiroxina, obtida em 1926 por HARRINGTON ⁽⁷⁾ da glândula, cristalizada e depois esclarecida e sintetizada, não representa o hormônio propriamente dito. Como o hormônio genuino, devemos considerar uma molécula proteica, na

qual se acha incluída a tiroxina⁽⁸⁾. Aquí aparece então um problema mais complexo, qual seja um hormônio proteico, cujo mistério químico é de solução difícilíssima. Realmente, são muito superficiais os nossos conhecimentos relativos à estrutura das proteínas as mais simples, de que dispomos às toneladas, como caseína, gelatina, hemoglobina, ovo-albumina, fibrina da seda, etc.. Cientistas aos milhares, tem se dedicado ao assunto, porém, o progresso foi pequeno.

Quão difícil portanto, deve ser descobrir a constituição dos hormônios proteicos da tireóide, do pâncreas e da hipófise! Destas substâncias se dispõe apenas de algumas gramas, de um valor extraordinário. Com os nossos conhecimentos e recursos de hoje é extremamente difícil o desvendamento dos hormônios proteicos da hipófise. Esta pequenina glândula, constituída por três espécies de células, produz de 12 a 24 hormônios, que atuam sobre todas as demais glândulas do corpo, como também sobre o crescimento, o metabolismo, a pressão sanguínea, a diurese e a musculatura lisa. Talvez uma das moléculas proteicas formadas na hipófise possuía diferentes ações fisiológicas; talvez pequeníssimas transformações químicas, modifiquem a atividade do mesmo hormônio hipofisário. O assunto é ainda um tanto obscuro. Certo é que não temos em mãos — talvez com uma exceção — nenhum dos muitos hormônios da hipófise em forma aproximadamente pura.

Esta é a razão porque — dizia eu — a descoberta da insulina em 1921, nos pareceu tão bemvinda, mesmo abstraindo de sua importância médico-prática. Na insulina, temos uma *molécula proteica relativamente simples*, dotada de *uma ação fisiológica nitidamente circunscrita* sobre o metabolismo do açúcar. Podemos provar esta ação em animais de laboratório, de preferência no coelho, com muito rigor e de modo relativamente simples, por meio de determinações da glicemia. Deixa-se jejuar coelhos com 2 kg de peso durante 24 horas, determina-se sua glicemia, injeta-se o preparado de insulina e torna-se a medir a glicemia no fim de 5 horas. Chama-se unidade internacional a terça parte da quantidade de insulina, que abaixa de 45 mg % nível glicêmico. O preparado-padrão internacional contém 22 dessas unidades em 1 mg⁽⁹⁾. É natural que, para determinar um preparado de insulina completamente desconhecido são necessárias 250 a 500 determinações de glicemia. Mas isto, comparado com as determinações de muitos outros hormônios, é relativamente fácil. Principalmente porque não existe, na mesma glândula, dezenas de hormônios semelhantes e sensíveis, como ocorre na hipófise. Na glândula pancreática temos *um* hormônio proteico, dotado de *uma* ação facilmente determinável.

A segunda grande vantagem que o hormônio pancreático oferece à pesquisa, é ser *facilmente obtido* e *relativamente insensível*. O pâncreas é grande e constituído por 1/10.000 de insulina⁽¹⁰⁾. A hipófise é extraordinariamente pequena, e eu duvido que ela contenha

qualquer um dos seus hormônios em proporção relativamente tão alta. A insulina é muito mais *duravel* que os outros hormônios proteicos. Em solução ácida, é de conservação quasi ilimitada ⁽¹¹⁾.

A terceira vantagem, oferecida aos pesquisadores de insulina, frente àqueles que trabalham no desvendamento de outros hormônios proteicos, é ser a insulina muito *pequena*. A respeito, devo esclarecer dois pontos. Por ora, só falo da insulina, como a conheciamos há 20 anos. Quando um estudante completa 20 anos, ninguém o chama de velho. A insulina andou mais depressa — já aos 18 anos foi chamada “insulina velha” (“Alt-insulin”). Verificou-se que a insulina, tal como a empregamos, era apenas uma fração do hormônio produzido pelo pâncreas. Fala-se agora de “insulina-nativa” na qual a “insulina-velha” estaria apenas incluída. Se porem, abstrairmos disso, a molécula da “insulina velha”, é relativamente pequena.

O termo “relativamente” é o segundo ponto que desejo esclarecer. Desde que um átomo de hidrogênio tem o peso de 1, uma molécula de álcool pesa 46 vezes mais, os hormônios sexuais e as vitaminas muito mais complexos tem um peso molecular de aproximadamente 400. Ora, sabemos todos que já procuramos guardar de memória as fórmulas estruturais da testosterona ou da vitamina D, que as substâncias orgânicas, com tais pesos moleculares, são formações bastante complexas. São entretanto, extremamente pequenas em comparação com os pesos moleculares das proteínas.

As menores moléculas de proteína tem pesos moleculares por volta de 17.600; mas são poucas. Muitas são duas ou quatro vezes mais pesadas, e as interessantíssimas moléculas de virus são mil vezes mais pesadas. Digno de nota é ainda o fato de existirem sempre grupos de espécies proteicas com pesos moleculares semelhantes, e estes privilegiados pesos moleculares geralmente são múltiplos de 17.600 ⁽¹²⁾. (Fig. 1)

Afim de tornar estes valores relativamente objetivos, desenhei, sob forma de círculos, uma vitamina, cujo peso molecular é cerca de 400, a molécula proteica relativamente pequena da insulina e uma molécula enorme tal como um virus. As superfícies destes círculos são proporcionais aos pesos moleculares. A insulina possui portanto, como todas as moléculas proteicas, um peso molecular muito elevado em comparação com as moléculas orgânicas ordinárias, mas muito reduzido em relação a muitas outras substâncias proteicas ⁽¹³⁾. (Fig. 2)

Devido pois, à sua determinação fisiológica relativamente facil, sua acessibilidade relativamente cômoda, sua durabilidade relativamente grande e o seu peso molecular relativamente pequeno, a insulina é o hormônio proteico ideal para o pesquisador. Ela serviu de campo de experimentação durante vinte anos.

Vejamos o que resultou destes trabalhos. O primeiro grande progresso fôï quando ABEL em 1925 conseguiu obter insulina cristalizada ⁽¹⁴⁾. Utilizava uma insulina bastante pura contendo 13 U. I.

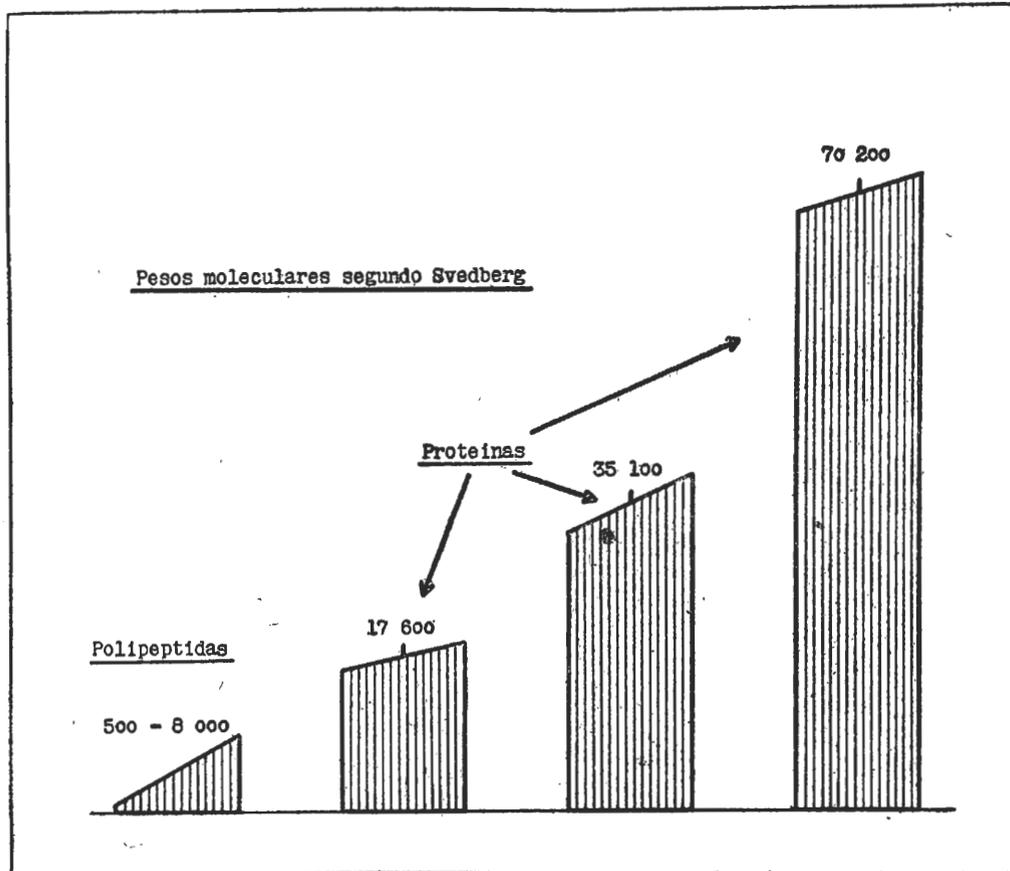


FIG. 1

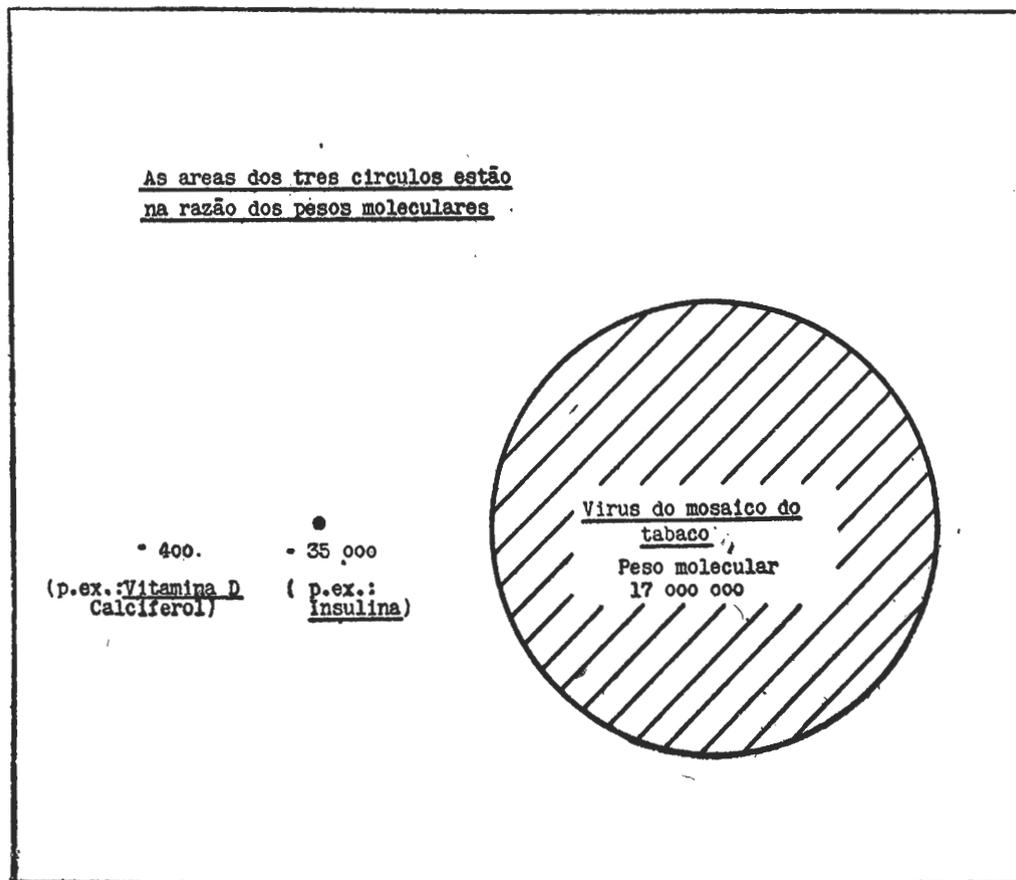


FIG. 2

por mg. Obtem-se esta insulina extraindo-se glândulas pancreáticas frescas e moendo-as com álcool acidulado, concentrando o extrato por evaporação e continuando a purificar o resíduo por precipitação com sulfato de amônio⁽¹⁵⁾. Abel tratava soluções diluídas de insulina amorfa com acetato de brucina, como “buffer” e obtinha cristais de insulina⁽¹⁶⁾. Mais tarde verificou-se que, em lugar de brucina, também se podia usar saponina ou digitonina⁽¹⁷⁾.

Ora, o químico sempre aceita sem discussão, que a forma cristalizada seja a forma mais pura de uma substância. No caso da insulina, tal a princípio não parecia suceder. Ainda me lembro claramente do espanto causado, quando a Dra. DINGEMANSE, de Amsterdam, no Congresso de Farmacologia de Wuerzburg, em 1928 nos comunicou seus resultados. Ela obtivera preparados amorfos de insulina, que seriam 4 vezes mais ativos que a insulina cristalizada⁽¹⁸⁾. Nos anos seguintes verificou-se, mediante exaustivos esforços, que seu achado não passava de um engano muito perdoável⁽¹⁹⁾. A insulina cristalizada é realmente a forma mais pura e mais ativa de insulina. Encerra 22 U. F. por mg.

Nos anos subsequentes, verificou-se que nem todos os preparados amorfos de insulina cristalizam. A insulina do pâncreas de boi e dos órgãos insulares de alguns peixes cristalizam bem. A do pâncreas de porco cristaliza mal ou não cristaliza. Só em 1935 SCOTT achou a razão provável do fenômeno⁽²⁰⁾. O pâncreas de porco não encerra zinco e para a cristalização da insulina é necessária uma pequena quantidade de zinco, ou de cobalto ou ainda de cádmio. No processo hoje empregado, deixa-se cristalizar insulina amorfa de uma solução muito diluída, tamponada, contendo cloreto de zinco. Obtem-se a insulina cristalizada com 90% de rendimento, e com 0,5% de zinco na molécula⁽²¹⁾.

Não é improvável que a insulina cristalizada seja um sal de zinco, fixando por molécula 3 ions de zinco⁽²⁰⁾. Não se pode também, recusar a hipótese de um sal de zinco cristalizar juntamente com a insulina⁽²²⁾. Os cristais proteicos em aparência totalmente unitários, raramente são isentos de moléculas menores incluídas. Só mediante o método da precipitação fracionada⁽²³⁾, sedimentação no ultracentrifugador⁽¹²⁾ e mediante eletroforese⁽²⁴⁾, se pode provar se um cristal proteico é realmente puro e isento de outras moléculas. Mas estes três métodos não são fáceis de manejar e ao determinar-se em 1931, o peso molecular da insulina cristalizada por meio da ultracentrifugação⁽¹³⁾, o seu conteúdo em zinco nem se quer estava em discussão.

Só nos últimos anos, veio-se a dividir da pureza dos cristais proteicos, desde que se descobriu que mesmo os mais lindos, dessas grandes moléculas ainda continham inclusões. Quando em 1938, juntamente com *Fraenkel-Conrat* conseguí, no Instituto Butantã, a cristalização do princípio tóxico do veneno de cascavel⁽²⁵⁾, durante muito tempo duvidei da pureza absoluta do corpo proteico que de-

nominei crotoxina. Só depois que nós aqui, pelo método da precipitação ⁽²⁶⁾, THE SVEDBERG em Oslo por meio da ultracentrifugação ⁽²⁷⁾, e C. H. Li em San Francisco, por meio da eletroforese ⁽²⁸⁾ demonstramos que não existem inclusões na crotoxina, acredito agora, que esta substância é realmente a primeira toxina proteica animal, perfeitamente pura e cristalizável. Dados tão claros todavia, sobre a pureza dos cristais de insulina, não existem até agora.

Toda análise de insulina é dificultada, não só pelo seu teor em cinzas, aliás um tanto variável mas também pela água de cristalização, de muito difícil eliminação. Em ambiente seco, os cristais de insulina contêm 12% de água, que só são removidos no alto-vácuo com pentóxido de fósforo, depois de algum tempo ⁽²⁹⁾. Visto que para o esclarecimento da constituição da insulina os vários pesquisadores empregaram, nos últimos dez anos, insulinas de diferentes proveniências com teores em cinzas diferentes e como talvez o material de análise muitas vezes não fora secado com suficiente energia, os resultados não são perfeitamente comparáveis. Parece-me provável que os valores de carbono e nitrogênio em geral sejam achados um pouco baixo e os de hidrogênio, um pouco elevados. Certo é que o peso molecular da insulina está por volta de 35.000 ⁽¹³⁾ até 40.000 ⁽²⁰⁾, no máximo.

Por muito tempo se procurou responsabilizar um determinado grupo pela atividade da insulina. Todas estas tentativas falharam ⁽³⁰⁾. Da mesma maneira que na crotoxina, a ação fisiológica depende da disposição dos elementos proteicos constitutivos e não da presença de determinados componentes. Para o abaixamento do nível glicêmico é necessária toda a grande molécula. Consoante este conceito, se destrói imediatamente a ação da insulina pela ação de fermentos. A pepsina por exemplo, dissolve simplesmente as ligações dos ácidos aminados, fazendo cessar a sua ação ⁽³¹⁾.

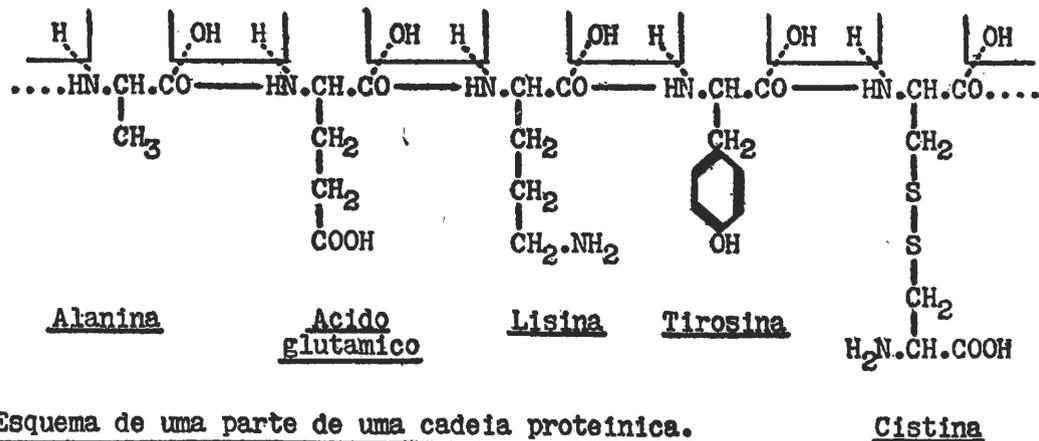


FIG. 3

A grande questão é saber quais amino-ácidos e em que proporções, constituem a insulina. A leucina e o ácido glutamínico ⁽³²⁾

perfazem mais ou menos 60% e os outros 24% são formados por tirosina e cistina ⁽³³⁾. Isto chama a atenção, pois estes dois amino-ácidos não são encontrados em nenhuma das outras substâncias proteicas solúveis em tão grande quantidade. Determinou-se qualitativamente na insulina, 5 outros ácidos aminados e procurou-se determina-los quantitativamente ⁽³⁴⁾.

É enorme a dificuldade de determinar, com toda exatidão, a quantidade de cada ácido aminado, existente na insulina. Decompõe-se algumas gramas de insulina cristalizada de custo elevado com ácidos minerais fortes, mediante aquecimento prolongado. Da solução muito escura, retira-se os ácidos minerais e procura-se então, separar os ácidos aminados, extraordinariamente semelhantes entre si, com os mais aperfeiçoados métodos analíticos diretos e indiretos, preparativos e óticos. Isto entretanto, só foi possível até um certo limite.

Maior confiança merecem, na minha opinião, as indicações de DU VIGNEAUD, no que respeita ao teor em cistina ⁽²⁹⁾. Este investigador utilizou uma insulina de fato completamente desidratada e obteve mediante aquecimento com ácido chlorídrico em ácido fórmico, hidrolisados inteiramente incolores. Verificou ele que todo o enxofre da insulina, salvo vestígios de metionina, se encontrava sob forma de cistina. Infelizmente em um hidrolisado assim preparado, não contendo produtos de decomposição, nunca foi verificado por métodos moderníssimos, a presença de outros ácidos aminados. Os dados fornecidos pelos melhores autores, sobre o teor de ácido glutamínico, variam entre 21% ⁽³³⁾ e 30% ⁽³²⁾.

O amino-ácido sulfurado cistina é particularmente interessante. Não há dúvida que as pontes —S—S— na insulina, da mesma forma que na crotoxina, são dotadas de importância especial em sua atividade. De acordo com determinadas reações de desintegração pareceu, durante algum tempo, que a cistina só estivesse encravada unilateralmente na insulina, como si o lado do grupo amino e carboxila estivesse livre ⁽³⁵⁾. Isto tornou a parecer duvidoso ⁽³⁶⁾ e acredito que a cistina esteja na insulina — como também na crotoxina — colocada de tal forma, que ambos os lados estejam ligados a outros ácidos aminados.

Naturalmente não só por decomposição, como também pelo emprego de toda sorte de reações químicas, se procurou descobrir alguma coisa sobre a fórmula estrutural da insulina. Ela foi esterificada ⁽³⁷⁾, metilada ⁽³⁰⁾, acetilada ⁽³⁸⁾, tratada por ácido ⁽²⁹⁾ ou por alcali ⁽³⁰⁾. Tudo isto pouco nos adiantou no conhecimento de sua estrutura. Geralmente a molécula é inativada e não pode ser reativada. Interessantes são os ésteres inativos de insulina que, mediante saponificação, dão novamente insulina ativa. Não tenho porém a impressão, de que caminhando nesta direção se possa adiantar muito e se possa provar experimentalmente como estão ligados os radicais entre si.

Talvez aquí adiantem mais alguns raciocínios teóricos. M. BERGMANN estudou a periodicidade dos amino-ácidos nas proteínas e verificou que eles aparecem em números bem determinados⁽³⁹⁾. Estes números privilegiados são produtos de potências de 2 e 3. Também o curioso fato de grupos de substâncias proteicas sempre apresentarem o peso molecular por volta de 17.600 ou 35.200 ou 70.400 assim se explica. É que as substâncias proteicas como a insulina e a crotoxina encerram 2^5 vezes $3^2 = 288$ radicais amino-ácidos.

Procurei combinar esta hipótese de Bergmann com os dados conhecidos experimentalmente sobre a constituição da insulina. Ora, si considerarmos como certo o número dogmático de Bergmann, 288, o peso molecular da insulina por volta de 35.000 a 40.000 e o valor da cistina, sendo de 12,0% a 12,5%, teremos 18 cistinas na insulina. Se a cistina estiver encaixada na fórmula como molécula dupla, isto daria 36 meias cistinas. Para todos os demais radicais coloquei aproximadamente os valores em geral encontrados na literatura. Só no ácido glutamínico é que os valores divergem muito, mas já mencionei que também na literatura se registam grandes oscilações. Provavelmente os valores do carbono e do nitrogênio foram achados muito baixos, e os do hidrogênio, demasiado altos. Segundo a minha especulação, a molécula de insulina terá cerca de 1.600 átomos de carbono, 2.400 de hidrogênio, 500 de oxigênio, 370 de nitrogênio e 36 de enxofre.

Insulina = $-\overset{\text{R}}{\text{NH}}-\overset{\text{R}}{\text{CH}}-\overset{\text{R}}{\text{CO}}-\overset{\text{R}}{\text{NH}}-\overset{\text{R}}{\text{CH}}-\overset{\text{R}}{\text{CO}}-\overset{\text{R}}{\text{NH}}-\overset{\text{R}}{\text{CH}}-\overset{\text{R}}{\text{CO}}-\overset{\text{R}}{\text{NH}}-\overset{\text{R}}{\text{CH}}-\overset{\text{R}}{\text{CO}}-$

numero dos radicais	R=		Slotta	outros
$2^5 \times 3^1 = 96$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	ácido glutamínico	39%	21%; 30%
$2^0 \times 3^4 = 81$	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	leucina	30%	30%
$2^3 \times 3^1 = 24$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	tirosina	12%	12%
$2^2 \times 3^2 = 36$	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	cistina $\frac{1}{2}$	12%	12%; 12,5%
$2^3 \times 3^1 = 24$	$-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_7\text{NH}$	histidina	12%	8%
$2^3 \times 3^0 = 8$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$	arginina	4%	3%
" = 8	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	lisina	3%	2%
" = 8	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	prolina	3%	pouco
$2^0 \times 3^1 = 3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	fenilalanina	1%	"
$2^5 \times 3^2 = 288$			114%	

	C	H	N	S	peso molecular	N (NH ₂)
calculado	53,6%	6,5%	14,6	3,3	35 900	11,2
achado	50,0%	7,0%	14,5	3,3	35 100 - 40 000	11,4

FIG. 4

Naturalmente não acredito que a composição por mim apresentada esteja certa. Ela só mostrará, como se deve imaginar, mais ou menos, a estrutura deste hormônio proteico. Faço questão de frizar quanto há ainda a investigar na insulina que já possuímos cristalina, há 16 anos. Pois, mesmo que saibamos com toda certeza se os meus números estão certos, ainda não sabemos se os vários radicais voltam regularmente, e como os vários amino-ácidos estão ligados. Nos últimos anos, por exemplo muito se discutiu uma teoria, segundo a qual os amino-ácidos na insulina não estariam ligados um ao outro na forma em cadeia indicada, mas assim de tal maneira que surgissem obrigatoriamente moléculas esféricas.⁽⁴⁰⁾ Todas estas questões ainda estão em discussão.

Mas não só problemas químicos carecem ainda de solução na insulina. Antes que se desvendasse a estrutura da “insulina-velha” (“Alt-Insulin”), apareceram no mercado a zinco-insulina, a protamino-insulina, a protamino-zinco-insulina e a “insulina nativa” (“Nativ-Insulin”). Estes produtos foram criados pelo mesmo motivo que levou ao emprego do benzoato de estradiol em lugar do estradiol. Quer-se prolongar a ação do hormônio, retardando a sua absorção pelos humores orgânicos.

As quantidades mínimas de zinco, existentes na insulina cristalizada, não retardam a sua ação, embora tal às vezes se afirmasse de início. De modo diferente as coisas se passam nas verdadeiras zinco-insulinas. Há alguns anos foram feitas experiências clínicas com um preparado de insulina, contendo várias vezes tanto zinco quanto o peso, seco de insulina⁽⁴¹⁾. Provavelmente, por ocasião de uma tal zinco-insulina ocorra uma modificação dos tecidos no ponto de injeção. É que os sais de zinco reagem como precipitantes fracos das proteínas. Dá-se assim uma absorção retardada da insulina. Todavia o preparado de zinco-insulina, com o tempo provoca fenômenos de irritação local, não se prestando portanto, para um emprego prolongado.

De outro raciocínio partiram os pesquisadores dinamarqueses, que criaram a protamina-insulina⁽⁴²⁾. Eles procuraram mudar o ponto iso-elétrico da insulina, isto é, o ponto de sua menor solubilidade, situado mais ou menos no $\text{pH} = 5$, mais para o lado alcalino, quer dizer para o pH dos líquidos orgânicos. A insulina tem mais grupos ácidos do que básicos devendo portanto, ser dada em combinação com uma proteína fortemente básica, de preferência com a protamina monobásica do esperma do “Salmon”. Mistura-se esta protamina a uma solução de insulina e se leva, pouco antes do uso ao pH do sangue. O precipitado fino que se forma, encerra praticamente toda a insulina. É injetado sob forma de suspensão. Como tempo de atividade, admite-se geralmente que a protamino-insulina tenha o dobro do da insulina comum.⁽⁴³⁾ As manifestações hipoglicêmicas são mais raras⁽⁴⁴⁾ porque o organismo nessa

forma de aplicação tem mais tempo para agir sobre a regulação glicêmica, que provavelmente se faz por intermédio da adrenalina.

Passou-se naturalmente a empregar o zinco e a protamina juntamente com a insulina. Surgiu assim, a protamina-zinco-insulina⁽⁴⁵⁾. Com relação a todas estas formas mais novas de insulina, ainda se formam juízos contraditórios, devendo ser colhidas novas experiências clínicas.

Em 1938/9 apareceu a notícia de que na Alemanha se isolara do pâncreas uma substância denominada insulina nativa (“Nativ-Insulin”) dotada de ação de depósito, sem adição de outras substâncias⁽⁴⁶⁾. Segundo os escassos relatórios de que se dispõe, deve-se admitir que “insulina velha” (“Alt-Insulin”) de até agora era um produto secundário de desintegração da insulina nativa, formado durante o processo de preparação.⁽⁴⁷⁾ O ponto iso-elétrico da insulina nativa está perto de $\text{pH} = 7$. Importante é que dela se pode formar insulina cristalizada. Segundo os poucos trabalhos clínicos presentes, a insulina nativa representa mais um progresso na insulino-terapia. Cumpre esperar.

Uma coisa entretanto, é importante para a hormonologia: da mesma maneira que a tiroxina na tireoglobulina, assim parece que a insulina está encaixada na insulina nativa. É estranho com que facilidade estes grupos ativos de estrutura polipeptídica ou proteica podem ser separados de suas moléculas proteicas maiores, originais. É como se nestes corpos proteicos, o nosso conceito de combinação química, perdesse o seu sentido.

Talvez os senhores tenham aprendido alguma coisa das minhas explanações: ainda demorará muito até que esteja perfeitamente desvendado o hormônio protéico de mais fácil elaboração. É exatamente no problema da insulina que se pode ver como é pouco o que sabemos até agora e saber isto, é importante para o verdadeiro cientista.

BIBLIOGRAFIA

- (1) F. G. BANTING, C. H. BEST, J. B. COLLIP e coll. — Amer. Journ. of Physiology **62**,162,559 (1922).
- (2) E. A. DOISY — Amer. Journ. of Physiol. **90**,329 (1929).
- (3) K. SLOTTA, H. RUSCHIG e E. FELS — Berichte Dtsch. Chem. Gesellschaft **67**,1270 (1934).
- (4) E. LAQUEUR e coll. — Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chemie **233**,281 (1935).
- (5) T. REICHSTEIN e coll. — Nature **139**,26 (1937).
- (6) F. STOLZ — Berichte Dtsch. Chem. Ges. **37**,4149 (1904).
- (7) C. R. HARRINGTON — Biochem. Journ. **20**,293 (1926).
- (8) F. BLUM — Klin. Wochschr. **10**,231 (1931).
- (9) Quart. Bull. Health. Organisation of League of Nations **4**,526,641 (1935).
- (10) JEPHCOTT — Trans. Roy. Soc. Canada V Biol. Sci. **25**,183 (1931).
- (11) CHOAY — Soc. Biol. **74**,178 (1926); **109**,1969 (1932).
- (12) The Svedberg, Kolloid-Ztschr. **85**,119 (1938).
- (13) B. SJÖGREN e THE SVEDBERG — Journ. Amer. Chem. Soc. **53**,2657 (1931).

- (14) J. J. ABEL e E. M. K. GEILING — Journ. Pharmacol. and Exper. Therapeut. 25,423 (1925).
- (15) C. H. BEST — Handbuch der biol. Arbeitsmethoden V, parte 3 B, pag. 508 (1927).
- (16) J. J. ABEL e coll. — Journ. Pharmacol. and exper. Therapeut. 31,55 (1927).
- (17) C. R. HARRINGTON e D. A. SCOTT — Biochem. Journ. 23,384 (1929).
- (18) E. DINGEMANSE — Verhandlg. der Dtsch. Pharmakol. Ges. 1928, pg. 44.
- (19) A. M. FISCHER e D. A. SCOTT — Trans. Roy. Soc. Canada V Biol. Sci. III, 28,75 (1934).
- (20) D. A. SCOTT e A. M. FISCHER — Biochem. Journ. 29,1048 (1935).
- (21) D. A. SCOTT — Amer. Patent 2 143 590 (1939).
- (22) J. EISENBRAND e F. WEGEL — Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chemie 268,26 (1941).
- (23) E. J. COHN — Physiol. Ref. 5,349 (1925).
- (24) A. TISELIUS — Kolloid-Ztschr. 85,129 (1938).
- (25) K. SLOTTA e H. L. FRAENKEL-CONRAT — Berichte Dtsch. Chemische Ges. 71,1076 (1938).
- (26) K. SLOTTA e H. L. FRAENKEL-CONRAT — Memorias do Instituto Butantan XII,505 (1938).
- (27) N. GRALÉN e The Svedberg — Biochem. Journ. 32,1375 (1938).
- (28) C. H. LI — San Francisco, conforme experiencias até agora não publicadas.
- (29) G. L. MILLER e V. DU VIGNEAUD — Journ. Biol. Chem. 118,101 (1937).
- (30) H. JENSEN e coll. — Journ. Chem. 114,199 (1936).
- (31) K. FREUDENBERG e coll. — Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chemie 202,159 (1931).
- (32) C. R. HARRINGTON e HOBSON MEAD — Biochem. Journ. 30,1598 (1936).
- (33) H. JENSEN e O. WINTERSTEINER — Journ. Biol. Chem. 98,281 (1932).
- (34) H. JENSEN e E. A. EVANS — Journ. Biol. Chem. 108,1 (1935).
- (35) K. FREUDENBERG — Technik Ind. Schweizer Chemiker Zeitung 1935,33.
- (36) K. FREUDENBERG e TH. WEGMANN — Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chemie 233,159 (1935).
- (37) A. F. CHARLES e D. A. SCOTT — Journ. Biol. Chem. 92,289 (1931).
- (38) K. G. STERN e A. WHITE — Journ. Biol. Chem. 122,371 (1938).
- (39) M. BERGMANN e K. NIEMANN — Science 86,187 (1937).
- (40) D. M. WRINCH — Science 88,148 (1938).
- (41) L. A. HULST e E. H. VOGELENZANG — Nederl. Tijdschr. Geneesk. 81,1916 (1937).
- (42) H. C. HAGEDORN e coll. — Journ. Amer. Med. Assoc. 106,177 (1936).
- (43) D. A. SCOTT e A. M. FISCHER — Journ. Pharmacol. 55,206 (1935).
- (44) I. M. RABINOWITCH e coll. — Canad. Med. Assoc. Journ. 35,124,239 (1936).
- (45) B. SMITH — California Med. 45,144 (1936).
- (46) F. UMBER — Verhandlg. der Gesellschaft f. Verdauungskrankheiten, XIV. Tagung 1938,241.
- (47) F. UMBER e coll. — Klin. Wochschr. 18,837 (1939).



INSTITUTO CHIMIO THERAPICO LTDA.
SÃO PAULO - Rua Conselheiro Furtado, 573

FORMINO-DEXTROSE

SOLUÇÃO HIPERTONICA DE ASSUCAR DE UVA E HEXAMETHYLENO-TETRAMINA

Caixas de 10 - 20 cc.

Uso endov.

Esta contem 5 amp. de 10 cc.

CLASSE 7ª

ANGIOCHOLITE
CHOLECISTITE
ICTERICIA
URICEMIAS
INTOXICAÇÕES
CISTITES
HYPERTENSÃO
ADYNAMIA

Approvedo pelo D. N. S. P. Rio de Janeiro no. 596 - 27-7-936

MAURELIO CHIORBOLI

S. PAULO: R. RODRIGO SILVA, 24ª

RIO DE JANEIRO: R. DO CARMO, 17

INSTITUTO
CHIMIO THERAPICO
LTDA.



S. PAULO
RUA TEIXEIRA LEITE, 391

SUPERGLYCOSE

SOLUÇÃO HIPERTONICA A 50% DE AÇUCAR DE UVA

USO ENDOVENOSO

INDUSTRIA BRASILEIRA

Licenciado pelo D.N.S.P., RIO,
sobo n 803 em 7-X-35

Toxemias: Vômitos incoercíveis -
Eclampsia - Envenenamentos -
Colemia - Uremia.
Molestias infecciosas: Tifo - Escarlatina -
Pneumonia - Encefalite.
Molestias hepato-biliares: Hepatite -
Colecistites - Angiocolite - Insuficiência
hepática.
Molestias cardio-arteriais e dos rins:
Miocardites - Aortites - Nefrites - Ac-
dentes arsenobenzólicos - Chôque ci-
rurgico e post-operatorio.

C

- A - Solução hipertônica a 25% de açúcar de uva em amp. de 10cc.
B - Solução hipertônica a 25% de açúcar de uva em amp. de 20cc.
C - Solução hipertônica a 50% de açúcar de uva em amp. de 10cc.
D - Solução hipertônica a 50% de açúcar de uva em amp. de 20cc.

CONCESSIONARIO
EXCLUSIVO

MAURELIO CHIORBOLI

S. PAULO: PRACA CARLOS GOMES, 91-93 - RIO DE JANEIRO: RUA DO CARMO, 23

TUBERCULOSE RENAL (*)

(Considerações em torno de um caso de difícil diagnóstico)

CARLOS DE MORAES BARROS
(2.º assistente)

AUGUSTO A. DA MOTTA PACHECO
(3.º assistente)

Em 8 de Janeiro de 1941, na consulta do Ambulatorio de Urologia, na Santa Casa de São Paulo, apareceu-nos um individuo (M. B.), branco, italiano, com 54 anos de idade, alfaiate, casado e procedente de São Caetano.

A sua *queixa* se resumia em ardor e frequencia ás micções, que reporta a 4 anos e peso no hipocondrio direito que o vem molestando destes seis ultimos meses a esta data e que lhe têm dito tratar-se de lesão hepatica.

Data, pois, de 4 anos a *historia* que relata com urinação frequente, noturna e diurna, ardor á micção, urinas turvas, as vezes com coagulos sanguineos. Nessa epoca, logo apoz os primeiros padecimentos urinarios, consultou e teve diagnostico de tumor vesical do qual se operou 1 ano mais tarde. Desconhece detalhes da intervenção cirurgica que sofreu referindo tão somente que lhe abriram a bexiga por cistostomia supra-pubica. A fistula vesical só ficou inteiramente cicatrisada 20 meses apoz o ato cirurgico. Apesar da intervenção a sintomatologia perdurou o que o doente precisa e accentua: micções frequentes (noturnas e diurnas), ardor, urinas turvas e as vezes com coagulos de sangue.

Assinala que não raro a polakiuria e a premencia de tal forma se exacerbam que as urinas escorrem continuamente pela uretra, ás gotas, o que lhe tornou imperiosa a necessidade de usar urinol de borracha para conter o penis.

Ha seis meses sentiu certo peso no hipocondrio direito e observou que o seu abdomen se tornava mais volumoso e proeminente, nessa região. Tem tomado medicação visando corrigir disturbios hepaticos uma vez que teve abcesso amebiano anteriormente e a *queixa* que refere foi relacionada a alterações do figado.

(*) Da Clinica Urologica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, serviço do Prof. Luciano Gualberto.

Nada mais assinala digno de menção quando relata a historia de seus padecimentos que o fizeram procurar o nosso serviço a não ser que, nestes ultimos tempos, notou elevação vespertina e diaria de sua temperatura. (37° e 37°,5).

Nos seus *antecedentes familiares* nada ha a consignar e em seus *antecedentes pessoas* conta uma blenorragia aos 30 anos e abcesso amebiano do figado que cedeu com tratamento especifico. Não sabe precisar datas. Foi sempre individuo de habitos morigerados.

Ouvida a historia do nosso doente passamos ao seu *exame fisico* que nos revelou tratar-se de individuo quasi normolineo, estenico, emagrecido (seu peso habitual foi de 96 kilos e ultimamente perdeu aproximadamente uns 15 kilos).

Bôa a sua constituição mas facies palido, macilento. Mucosãs visiveis muito descoradas. Aspecto acentuadamente deprimido. Pele seca. Paniculo adiposo muito escasso. Nada de notavel nos sistemas osseo e muscular. Ligeiro edema dos membros inferiores. Cicatriz operatoria, irregular, mediana, na região supra-pubica que é dolorosa a palpação.

Nada mais que mereça referencia no exame esterno e os diversos aparelhos não apresentam alteração perceptivel. Pulso normal orçando a sua pressão maxima por 150 e a minima por 85. No aparelho respiratorio apenas presença de alguns estertores subcrepitantes no apice do pulmão esquerdo. Examinando o aparelho digestivo verificamos que o seu figado excedia apenas de 1 centimetro a reborda costal na linha mamilar e que a massa tumoral é independente deste orgão.

APARELHO URO-GENITAL

Nada de notavel nos genitales esternos que se apresentam normaes. Prostata e vesiculas seminaes normaes ao toque.

Na região supra-pubica cicatriz operatoria, irregular, já referida. A palpação abdominal da bexiga é dolorosa.

No hipocondrio direito nota-se um grande tumor de consistencia dura, doloroso á palpação e á percussão, apresentando rechaço nitido. A percussão, em certas ocasiões, revela interposição de alça intestinal na frente da massa tumoral. A palpação e a percussão assinalam que esse tumor desce 9 centimetros abaixo da reborda costal e alcança 8 centimetros para cima da mesma reborda avançando para a linha mediana da qual dista apenas 4 e 1/2 centimetros. O tumor mede aproximadamente 19 centimetros de comprimento por 14 de largura

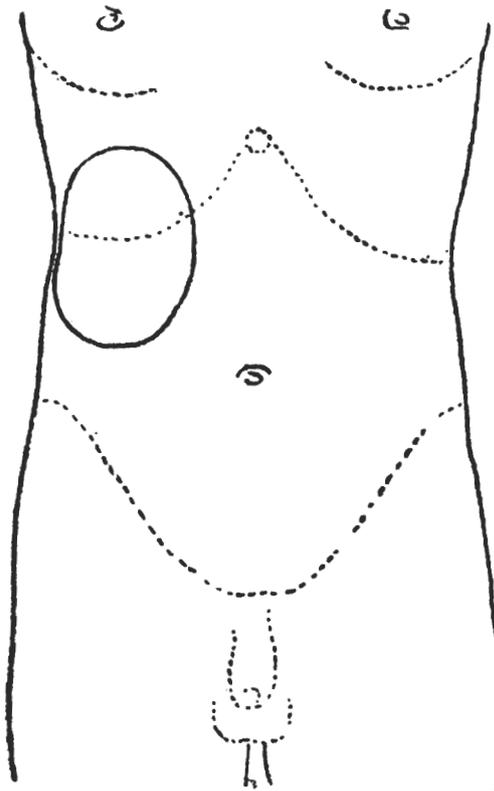


FIG. 1
(Esquema do abdomen)

Rim esquerdo não palpavel. Pontos renaes direitos, anteriores e posteriores, dolorosos a palpação.

A capacidade vesical é de 30 cc. de urina espontaneamente emitida e turva. Ausencia de urina residual e a uretra é permeavel a exploradora olivar correspondente a 20 Charrière.

Nada mais de referir-se no aparelho genito-urinario.

EXAMES COMPLEMENTARES

Exame de urina: Reação acida
Densidade — 1020
albumina — traços evidentes
glicose, acetona, e bilis — não contem
sedimento urinario — grande quantidade de puz

Exame bacterioscópico: forma de bacilo grã-negativo
" *bacteriologico:* germens do grupo coli

Exame de sangue: uréa — 28 mmg. %
creatinina — 1,2 mmg. %
indicão — 0,091 mmg. %
Tempo de sangria: 2' 15"
" " coagulação: 5'

Urografia de eliminação: ausencia de imagens opacas aos raios X na area de projeção do trato urinario. *Rim direito* grandemente aumentado de volume. Polo inferior situado a 2 1/2 centímetros abaixo da crista iliaca. Contornos pouco nitidos.

Rim esquerdo forma e volume normaes. Polo inferior situado ao nivel da borda inferior da terceira vertebra lombar. Contornos normaes.

Função secretora; normal a esquerda e ausente a direita em 30 minutos.

Função escretora: prejudicada a direita e alterada a esquerda onde se nota ligeira dilatação de calices e bacinete.

Ureter se apresenta progressivamente dilatado de cima para baixo principalmente na sua porção pelviana com angulações discretas.

Bexiga retraída, elevada e de contornos regulares.

Cistografia — Iodeto de sodio 12, 1/2%

Bexiga retraída, elevada, com acentuada deformação no zimbório ás 10 horas. Contorno da parede lateral esquerda é nitido demonstrando, ás 2 horas, desembocadura ureteral com ureter, bacinete e calices cheios de contraste. (refluxo).

Cistoscopia — Capacidade 30 cc. Clareamento difficil; zimbório, paredes lateraes e fundo intensamente hiperemiados com numerosos pequenos orificios enegrecidos. No zimbório vesical, ás 10 horas e ás 2 horas, notam-se orificios enegrecidos dilatados por onde sae jacto abundante de liquido amarelado purulento. O orificio direito foi cateterisado com grande difficuldade tendo sido a sonda introduzida na estensão de 20 centimetros. Injetou-se iodeto de sodio a 12 1/2% para pielografia. Apoz injeção de 30 cc. dessa solução o doente acusou dor ao nivel da bexiga mas nada referiu na região lombar direita.

Pielografia — Rim direito aumentado de volume com seu polo inferior situado ao nivel da borda inferior da terceira vertebra lombar.

Enchimento irregular de cavidades calico-pielicas com absoluta ausencia de suas características anatomicas. Da junção uretero-pelvica para cima o bacinete apresenta-se como que afunilado e comprimido de cima e de baixo com contornos irregulares e, da sua estremitade distal, partem, divergindo para cima e para baixo, respectivamente os calices superior e inferior que formam um T com o bacinete. O calice inferior se apresenta alongado, deformado, como que apertado, de contornos irregulares terminando-se em porção dilatada e arredondada. O calice superior se apresenta dilatado, deformado, contornos muito irregulares e como que empurrado para o hilo renal. Ureter de calibre exiguo em toda a sua estensão, visualisando-se sonda ureteral na altura do ureter lombar (apofise transversa da quinta vertebra lombar). Apresenta zonas de calibre mais estreitado, verdadeiramente filiforme, como nas alturas dos terços superior e inferior, rigido e de contornos irregulares. A sua desembocadura, na bexiga, se faz em funil de base inferior estando a bexiga repuxada para esse lado.

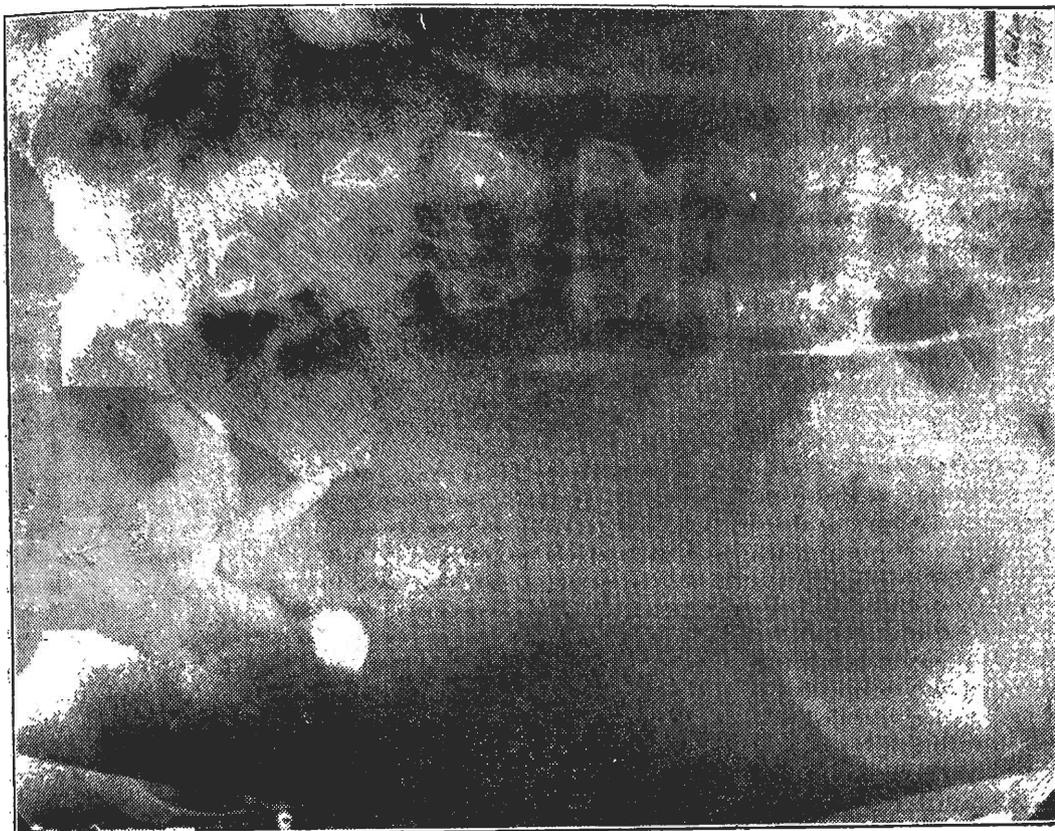


FIG. 3

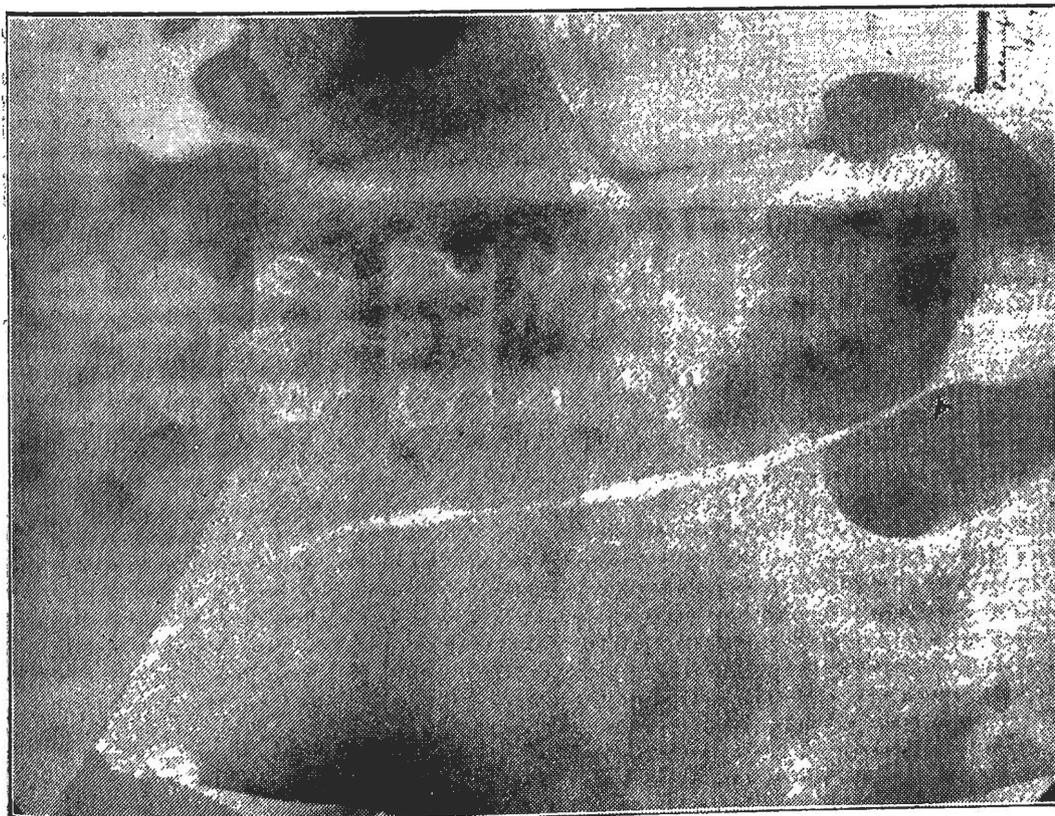


FIG. 2

Enchimento da bexiga, que se apresenta retraída e de contornos irregulares e do ureter direito ao nível do zimbório, às 10 horas, como se referiu em cistoscopia. Refluxo vesico-ureteral esquerdo, meato ao nível do zimbório vesical, às 2 horas, sendo que o ureter atinge a bexiga transversalmente formando ângulo reto com a sua porção pelviana. O refluxo vesico-ureteral esquerdo atinge os cálices e enche o ureter dilatado, de calibre variável e um bacinete angular, denotando dilatação incipiente bem como dilatação dos cálices.

Em face da anamnese, dos exames físico geral e urológico e dos complementares, a nefrectomia se impunha, o que foi praticado.

Operação — Em 7 de fevereiro de 1941, sob anestesia raquidiana alta (percaína 1,8cc.) e no final da operação anestesia geral pelo eter.

Duração da operação: 1 hora e 40 minutos.

Descrição — Lobotomia e ressecção da décima segunda costela. Presença de abscesso perinefrítico. Rim grandemente aumentado de volume, muito aderente, semeado de lojas que se rompem dando saída a puz espesso e abundante. Descolamento difícil das avantajadas proporções do órgão e aderências. Pedículo preso a clamps e ligado em massa. Fechamento da parede em planos e drenagem tubular.

Pos-operatorio — Choque operatorio seguido de tratamento energético e adequado. Morte 24 horas apoz.

Exame anatomo-patológico — Rim. *Exame macroscópico*:

Rim envolto pela respectiva capsula gordurosa formando uma peça que mede cerca de 20 x 15 x 12 cms. Ao corte nota-se um rim muito alterado, devido a presença de numerosas cavernas, tendo um puz cremoso e superfície interna congesta. O parênquima na cortical, em alguns lugares, acha-se reduzido a uma porção tendo cerca de 0,5 cm. de espessura.

O processo não se estende pelos cálices e bacinete.

Exame microscópico — O exame microscópico do parênquima renal mostra uma grande fibrose da camada cortical, com desaparecimento quasi completo dos glomerulos e tubulos renais. Nesse tecido vêem-se as paredes das cavernas tendo um material caseoso internamente e a seu redor, uma reação formada por células epitelioides, fibroblastos e alguns gigantocitos.

Conclusão: Tuberculose cavernosa.

Assinado — Dr. J. R. MEYER.

COMENTARIOS

A historia do doente se apresentava com duas épocas bem distintas: de um lado uma historia vesical: polakiuria, disuria e hematuria que o levaram a uma intervenção por tumor na bexiga e, de outro lado, a historia de um tumor no hipocondrio direito datando de época bem mais recente.

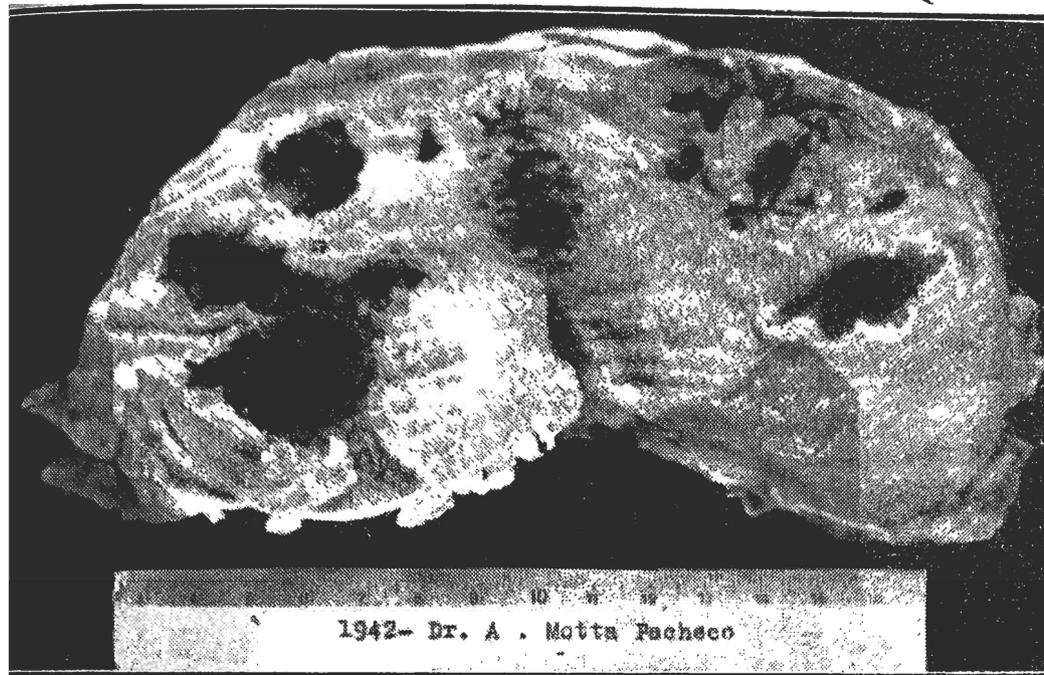


FIG. 4
Fotografia macroscópica da peça



g — tecido de granulação tuberculoso.

e — zona de reacção formada por células epithelioides e fibroblastos.

n — parte de uma área de necrose caseosa.

FIG. 5
Aspecto microscópico da lesão na parede de uma caverna.

Seus padecimentos vesicaes, post-intervenção sobre a bexiga, em vez de regredirem tiveram até recrudescimento porquanto aos sintomas anteriores juntava-se, em certas ocasiões, incontinencia. O que a cistografia bem esclarece: bexiga contraída e refluxo vesico-uréteral esquerdo.

O exame de urina revelou infecção intensa e a cultura identificou como responsavel o bacilo coli.

O tumor do hipocondrio direito conduziu o doente ao nosso Ambulatorio com provavel diagnostico de lesão hepatica. O exame clinico geral e o urologico nos fizeram afastar, de inicio, esta hipotese e afirmar tratar-se de tumor renal, diagnostico a que fomos levados pela séde (hipocondrio e flancos direitos e retro-peritoneal), o rechaço, o figado palpavel acima e na frente do tumor e as características radiograficas: rim aumentado de volume, ausencia de função renal e deformação de aspeto bizarro de calices e de bacinete na pielografia ascendente lembrando muito as imagens das lesões por compressão esterna (tumoraes). A anamnese do doente, com historia de tumor vesical de que se operou, os exames complementares assinalando infecção urinaria por coli, bexiga retraída com refluxo vesico-uretero-pielico esquerdo e dilatação do transito superior, explicaria perfeitamente infecção ascendente do rim direito que a meatoscopia revelou.

Cultura positiva unicamente para coli, aspeto fisico do doente, seu emagrecimento, tumor renal palpavel, rechaço e caracteristicos pielograficos falavam a favor de tumor renal com infecção e bexiga retraída consequente a operação de tumor vesical (bexiga cicatricial).

Com este diagnostico orientamos a terapeutica e outra não podia ser senão a nefrectomia direita.

No ato operatorio verificamos presença de abcesso perinefritico e o rim muito volumoso se apresentava tomado de lojas, de conteúdo purulento, algumas das quaes se romperam durante o descolamento. Nefrectomia difficil, porquanto a massa tumoral atingia dimensões muito consideraveis (19 centimetros), como se observa pela fotografia anexada e situava-se alta no hipocondrio e mesmo muito aderente.

O proprio exame macroscopico, grosseiro, esterno, da peça (que não foi aberta), ainda fazia pensar em tumor renal.

O exame anatomo-patologico, que transcrevemos, revelando tratar-se de tuberculose renal, constituiu uma surpresa.

Por essa razão deliberamos publicar o caso como se nos apresentou corroborando as afirmações que aqui e ali, na literatura medica, se fazem acerca da dificuldade dos diagnosticos diferenciaes, mesmo com todos os exames complementares em mão, nos casos de lesões especificas muito avançadas do rim.

DETERMINAÇÃO MÉDICO-LEGAL DA PATER- NIDADE (*)

ARNALDO AMADO FERREIRA

Livre-Docente, 1.º Assistente, Chefe de Laboratório do Depart. de
Medicina Legal-Int. Oscar Freire — da Fac. de Medicina de Univ.
de S. Paulo

A determinação da paternidade é assunto que sempre preocupou a juristas e a médicos legistas desde a mais remota antiguidade. Problema de constante evidência e que a Medicina Legal tem procurado solucionar e que só nesses últimos tempos, graças aos modernos estudos sobre a hereditariedade, elucidados pelos conhecimentos trazidos pela moderna Genética, é que semelhante questão vem sendo resolvida satisfatoriamente e com mais acêrto.

É nos casos de filiação ilegítima ou natural, sobretudo, que se solicita a prova da paternidade.

A filiação é ilegítima quando resulta da união de duas pessoas que, na ocasião da concepção do filho, não se achavam unidas pelos laços matrimoniais, cujo casamento é nulo e não putativo. São os filhos que nascem da união sexual a que o direito não presta o seu reconhecimento.

De dois modos podem reconhecer-se os filhos ilegítimos — voluntariamente e coativamente. O reconhecimento é voluntário, quando feito pelos pais espontaneamente, de modo legal, constituindo o ato na declaração da paternidade ou da maternidade.

O reconhecimento é forçado, coativo, quando o interessado, pelos meios legais, jurídicos, move ação contra os seus pais ou contra os seus herdeiros, com o fito de conseguir o reconhecimento da filiação.

Raramente, entanto, se move ação para o reconhecimento da maternidade, pois, consoante os dizeres dos jurisconsultos — *mater semper certa est*. O mesmo, todavia, não se dá com a paternidade por incerta, difícil de se provar diretamente sem alicerçá-la em presunção legal, daí já o cepticismo dos jurisconsultos romanos quando afirmavam — *pater semper incertus*.

(*) Conferência pronunciada pelo Dr. Arnaldo Amado Ferreira na Sociedade de Medicina e Cirurgia de S. Paulo, em 15-9-941.

Diante, pois, da dificuldade do problema, o qual tem desafiado a possibilidade da ciência, copiosas pesquisas, inúmeros processos de exames foram aventados para solucioná-lo. Desde a mais remota antiguidade, por conhecerem os tropêços, as dificuldades do problema, os jurisconsultos romanos incluíram no seu adiantado direito a máxima do jurisconsulto Paulo — *Pater est quem nuptiae demonstrant*. Manuseando-se as legislações dos vários povos, desde épocas muito recuadas aos nossos dias, ver-se-á que a determinação da paternidade tem posto à prova de fogo a argúcia dos juristas e a precisão dos métodos biológicos.

Napoleão Bonaparte, quando da elaboração do seu notavel Código Civil, de 1804, alicerce das legislações após a grande revolução francesa de 1789, achou que o problema era insolúvel e proibiu fosse tratado no seu Código.

Para o grande Corso, a maternidade era um fato, porém a paternidade um problema de difícil ou impossível solução. Por muitos anos as legislações dos vários povos cultos e, entre elas, a brasileira, seguiram as pegadas do Código Napolitânico.

O Código Civil Brasileiro, no seu artigo 363 e respectivos incisos, permite a pesquisa da paternidade, dizendo: “Os ilegítimos de pessoas que não caibam no art. 183, n.º I e IV, têm ação contra os pais, ou seus herdeiros, para demandar o reconhecimento da filiação:

- a) Se ao tempo da concepção, a mãe estava concubínada com o pretendido pai;
- b) Se a concepção do filho reclamante coincidiu com o rapto da mãe pelo suposto pai, ou suas relações com ela;
- c) Se existiu escrito daquele a quem se atribue a paternidade, reconhecendo-a expressamente.

Entretanto, vários comentadores acham que o nosso Código apresenta falhas no que diz respeito à determinação da paternidade, pois denegou o reconhecimento da mesma aos filhos adulterinos — isto é, aqueles nascidos quando os pais se achavam ligados pelo matrimônio com outrem — e aos incestuosos, nascidos de progenitores aparentados entre si em gráu tão próximo que, por isso, não se poderiam casar. O legislador brasileiro foi bem liberal, adotando-a em moldes mais amplos do que o fizeram outros povos. Aliás, é o que diz Manoel Paulo Merêa, nos seus excelentes comentários ao nosso Código Civil.

Esclarecido êste ponto de nossa legislação, passemos ao estudo das provas de paternidade.

Em dois grandes grupos podemos catalogá-las:

1.º) Pre-científicas: entre as quais se colocam a prova testemunhal, a confissão, o confronto fotográfico simples, estudo da semelhança dos caracteres.

2.º) Como provas científicas menciono — o retrato falado, direto ou indireto, feito de acôrdo com as regras de Bertillon, as

provas genéticas que se fundamentam nas leis de Mendel e que se podem cindir em três grupos:

- a) estudo dos caracteres normais;
- b) estudo dos caracteres patológicos e teratológicos;
- c) estudo dos tipos sanguíneos.

Das provas pre-científicas uma, apenas, merece, aqui, menção. A prova da semelhança, quer feita pelo processo descritivo simples, quer pelo método de Bertillon, muitos peritos, sobretudo, não médicos legistas, lhe quizeram e querem atribuir alta valia. *Pensam, ainda, com a velha genética, que semelhança significa hereditariedade, esquecendo-se, ou ignorando, que a combinação dos gens no processo reprodutivo é bem diferente e complexo, em virtude dos cruzamentos variados que se observam na prática.* Acham que, pela demonstração de certo número de coincidências em dois ou mais indivíduos, seja possível determinar-se ou presumir-se uma filiação ou uma paternidade. Há, também, peritos que acreditam, medindo a face dos indivíduos diretamente ou indiretamente, em fotografias, tiradas de acôrdo com as regras estabelecidas por Bertillon, fazendo-se o que denominam o exame prosopométrico, prosopográfico, odontométrico, odontoscópico, ortodontométrico e ortodontoscópico e craniométrico, pelo numero de coincidências encontradas, seja possível presumir-se uma paternidade e mesmo determiná-la.

Penso, não só eu, que êsses peritos confundem identidade ou provas de identificação, com a determinação da paternidade. Os exames acima mencionados são ótimos para se dizer da raça, do sexo, da idade de um indivíduo e jamais de sua filiação em relação a outrem. A prova de semelhança, sem mais delongas, é falha, enganosa, de nenhum valor na prática médico-legal para a determinação da paternidade, quer se baseie na descrição da face pelo processo de Bertillon, quer por meio de medidas, determinação de ângulos feitas em fotografias ou diretamente nos indivíduos em exame. *Não basta que se faça o confronto fisionómico entre os indivíduos cuja paternidade se deseja determinar, é mister, não resta dúvida, que se proceda a interpretação dos resultados colhidos à luz da genética, estudando-se as árvores genealógicas e determinando-se como tais ou quais caracteres se transmitem hereditariamente de pais a filhos, dos ascendentes aos descendentes.* Todos os dias estamos a encontrar indivíduos que se parecem sem que sejam parentes longínquos, haja vista os sócias; outros há, parentes bem próximos, sem caracteres de semelhança que os aproximem. É tempo de que os cultores da Medicina-Legal, os magistrados, os advogados, se compenentrem desta verdade — semelhança não significa hereditariedade e, pelo número de coincidências encontradas em dois ou mais indivíduos, nada se prova se não se souber explicar o mecanismo genético do seu aparecimento na descendência.

b) Dentre as provas científicas, destaco as que se alicerçam, assentam, nos ensinamentos da genética, isto é, baseadas na transmis-

são hereditária de caracteres normais, teratológicos e patológicos e na determinação dos tipos sanguíneos. Semelhantes provas só puderam invocar-se para a pesquisa da paternidade, depois dos interessantíssimos estudos e descobertas feitas pelo abade Gregório Mendel, de 1857 a 1864, um Brün, na Morávia, sobre a hibridização dos vegetais. Os trabalhos do notável monge beneditino, que permaneceram olvidados até 1900, dessa data em diante, tiveram farta divulgação, pela mésse de observações acertadas, originais que continham.

Seguindo as suas pegadas, mais tarde, em nossos dias quasi, apareceram os trabalhos de Gugenot, Morgan, etc., comprovando as suas observações nos animais, no homem e, assim, confirmando a exatidão das leis que Mendel formulara acerca da transmissão dos caracteres hereditários dos ascendentes aos descendentes.

As primitivas três leis de Mendel — sobre a dominância dos caracteres, disjunção dos mesmos e de sua interdependência — hoje se acrescentam, conforme Paulo Enriques, mais seis, rigorosamente comprovadas na prática e que regem os fenômenos hereditários.

Semelhantes leis, está provado, têm valor universal, pois tanto se observam nos vegetais, nos animais, quanto no homem. Só que entre os homens o seu estudo é mais difícil, em virtude de uma multiplicidade de fatores sobretudo de ordem moral, religiosa, legal que impedem a sua comprova no material humano. Entretanto, Davenport, Plate e outros geneticistas organizaram, pacientemente, uma lista de mais de sessenta caracteres humanos, normais, patológicos e teratológicos observados em várias genealogias, que se transmitem consoante as supra-citadas leis. As pesquisas desses sinais devem fazer-se cuidadosamente, pois, quando são de monta, de vulto, permitem presumir-se um parentesco alegado e, às vezes, afirmá-lo. Esses caracteres alguns se transmitem como dominantes, outros como recessivos e bem estudados e interpretados à luz da genética moderna. Entre eles menciono — a braquidatilia, a sindatilia, a acrodatilia, a polidatilia, a acondroplasia, a hemofilia, o daltonismo, etc.

c) As outras provas, também genéticas e nas quais vou determe, são baseadas na determinação do tipo sanguíneo.

De conformidade com os estudos de DUNGERN, HIRSZFELD, LANDSTEINER, LEVINE, MOSS e outros, foi descoberta a propriedade que tem o sôro humano de aglomerar, reunir, aglutinar os glóbulos vermelhos de outros indivíduos, sem que o fato se processe com o sangue da mesma pessoa. Evidenciado esse fenômeno que se denominou iso-aglutinação, procedeu-se a uma série de iso-aglutinações cruzadas com sôros e glóbulos vermelhos de indivíduos diferentes e verificou-se que os mesmos poderiam distribuir-se em quatro tipos diferentes.

Provou-se que o fenômeno iso-aglutinante se processava porque há nos glóbulos vermelhos do sangue duas qualidades A e B aglutináveis, aglutinógenas, duas outras a e b, aglutinantes, aglutininas. Tais

propriedades ou qualidades se transmitem hereditariamente de pais a filhos. Conforme LANDSTEINER, LEVINE, LATTES, etc., não são encontradas concomitantemente as aglutinógenas e as aglutininas da mesma espécie num sangue — A e a, B e b, porém, A e b, B e a, porque, sinão, iria observar-se no interior dos vasos, o fenómeno da auto-aglutinação.

Quatro são os tipos sanguíneos determinados e cuja constituição é, assim, esquematizada, de acôrdo com o ex-Comité de Saúde da Sociedade das Nações:

I = O	= O, ab
II = A	= A, a
III = B	= B, a
IV = AB	= AB, o

As percentagens entre nós, de sua distribuição, nos indivíduos de várias raças, conforme determinações dos autores nacionais, são as seguintes:

Branca:	I = 43,65%	Mulatos:	I = 48,03%	Pretos:	I = 50,48%
	II = 42,63%		II = 24,50%		II = 49,38%
	III = 11,16%		III = 7,84%		III = 5,08%
	IV = 3,2%		IV = 1,2%		IV = 0,77%

Essas percentagens, todavia, variam em determinados limites, nos diferentes paizes e em raças diversas.

Os tipos sanguíneos são constantes, imutáveis, característicos do indivíduo, não se alteram sob influência de doenças, condições físicas, químicas. As exceções apontadas no que se refere com a mutação dos tipos, são mais êrros de técnica devido à falta de cuidado na determinação dos mesmos e na interpretação dos resultados observados.

Está provado, de modo incontestado, que as qualidades ou propriedades A e B, a e b, são hereditárias, transmitem-se de pais a filhos, consoante as leis mendelianas. A e B, aglutinógenas, são qualidades dominantes, a e b, aglutininas, dominadas ou recessivas.

Diversas teorias foram aventadas para explicar o mecanismo de sua transmissão hereditária e, entre elas, existem as de DUNGERN-HIRSZFELD, a de FURUHATA, a de BAUER-KIRIKARA-HÁKU e, finalmente, a de BERNSTEIN, aceita universalmente, e comprovada pela experiência. BERNSTEIN acha que as qualidades A, B e O se herdam como três gens alelomorfos múltiplos. Consoante esta teoria, em cada par de cromosômio haveria um ponto onde se localizaria um dos gens A, B e O, contendo cada célula germinativa um deles — A ou B ou O. Da combinação de três gâmetos machos com três fêmeas, formar-se-ão seis genótipos e quatro fenótipos diferentes, êstes os tipos sanguíneos:

I = O = OO	Constituição genética
II = A = AA — AO	” ”
III = B = BB — BO	” ”
IV = AB = AO — BO	” ”

De acôrdo com esta teoria os gens A e B dominam O que é, nêsse caso, recessivo. BERNSTEIN excluiu de sua hipótese as isoaglutininas. As aglutinógenas A e B são transmitidas de pais a filhos, como caracteres dominantes e só aparecerão no sangue dos filhos se existentes no dos pais. Se os pais forem do tipo AB e o genótipo dum ou doutro AB, metade das células germinativas conterão A e a outra B e cada filho herdará um gen para A ou para B, não podendo herdar o genótipo OO. Se os pais forem OO, os filhos serão OO e nunca AB. Daí, conforme a concepção de BERNSTEIN, confirmada pelas leis genéticas, pais AB, filhos O e, vice-versa, são incompatíveis, pois as qualidades A e B são dominantes. Logo que a teoria de BERNSTEIN tornou-se conhecida, houve quem apontasse exceções para o acasalamento O x AB. Entretanto, à medida que as verificações foram melhor realizadas, se fizeram mais rigorosas, houve mais apuro na técnica, as percentagens excepcionais rarearam cada vez mais. Vários autores retomaram as estatísticas de verificações dos tipos, reviram-nas e encontraram um número diminuto de exceções (0,048%), como demonstrou SCHIFF nas suas revisões nos anos de 1924 a 1927. Aliás, conforme êsse A. e outros que versam o assunto, as exceções são atribuídas a êrros de técnica na determinação dos tipos e à ilegitimidade.

Em síntese, assim se pode resumir a teoria de BERNSTEIN:

- a) É mais simples do que a de DUNGERN-HIRSZFELD.
- b) Admite a existência de três gens diferentes, múltiplos alelomorfos — A, B e O;
- c) Cada indivíduo possuirá um dêstes gens nas suas células germinais;
- d) Os filhos herdam de cada progenitor um dos gens acima mencionados;
- e) Os gens A e B são dominantes e O recessivo, dominado;
- f) Da combinação destas três qualidades de gens resultam os tipos sanguíneos O, A, B e AB.

Autores há que, ainda nêstes últimos anos, apontaram causas de caracter qualitativo num mesmo tipo, pois havia sôros que, ao lado de aglutinarem as hemácias de certo tipo, ainda gozavam da mesma faculdade em relação aos glóbulos de outros indivíduos. A observação de tais fenômenos levou-os a pensar na existência de sub-tipos e que foram confirmados pela **experimentação cuidadosa**. Detectaram-se dois sub-tipos para A, A¹ e A², dois para AB, A¹B e A²B, que gozam das mesmas propriedades hereditárias que os tipos clássicos O, A, B e AB.

Ultimamente, LEVINE e LANDSTEINER determinaram a presença no sangue, por processo de imunização ativa, a existência de novas propriedades M, N e MN diferentes dos tipos sanguíneos apontados. As qualidades acima são hereditárias, transmitem-se de pais a filhos, sempre existem no sangue, pelo menos uma, sem iso-aglutininas que as correspondam. A sua frequência, na raça branca, é de 25% para M, 50% para MN e, 25%, para N. São gens independentes formam um par simples, mono-híbrido, aleomorfo, cuja maneira de transmissão à descendência obedece às leis mendelianas.

Demais, as referidas qualidades não são dominantes em relação à sua ausência, conforme as qualidades A e B, não havendo, portanto, recessividade. Pode-se afirmar que os fatores M e N se comportam, na sua transmissão hereditária, como aqueles da *Mirabilis Jalapa*, variedade vermelha e branca, onde não se observava dominância do fator vermelho sobre o branco, mas, uma combinação dos dois, dando origem, na primeira geração, a indivíduos híbridos, de um colorido intermediário aos dos pais.

Com as qualidades M e N se verifica a mesma coisa, porque, de sua combinação, provêm descendentes MN, sem que haja domínio de uma sobre a outra. Além disso, o exame do sangue de centenas de indivíduos demonstrou que alguns eram portadores de M, outros de N e, ainda, alguns de MN. Os fatores M e N se localizam no mesmo ponto dos cromosômios e haverá, apenas, um para cada cromosômio. Consoante a concepção de LEVINE e LANDSTEINER, existem dois gens aleomorfos M e N, não três como para os tipos O, A e B.

Nos cromosômios das células germinais maduras dos indivíduos MN encontrar-se-ão gâmetos que trazem gens para M e N, ao passo que os indivíduos de constituição genotípica MM e NN, só possuirão gens M ou N.

a) Aí, pois, as propriedades M e N são dominantes e só aparecem na descendência se presentes no patrimônio hereditário dos pais.

b) As propriedades M e N são aleomorfas, porque, existindo isoladamente nos pais, isto é, em estado de pureza, devem aparecer nos filhos. A presença de M significa ausência de N.

c) Se as duas qualidades são herdadas, conforme as leis mendelianas, sem que haja domínio de uma sobre a outra, no fenótipo dos filhos, os dois fatores M e N aparecerão simultaneamente.

d) Encontrando-se nos descendentes o caráter intermediário MN, é herdado, por exemplo, como a cor rósea resultante do cruzamento da *Mirabilis jalapa* de flores vermelhas e brancas.

Finalmente, além das propriedades acima apontadas, outras — P, Q, X, H e E foram descobertas no sangue e uma, S, na saliva, porém cujo mecanismo hereditário não está bem elucidado.

VALOR MÉDICO-LEGAL DA PROVA DOS TIPOS SANGUÍNEOS NA DETERMINAÇÃO DA PATERNIDADE

A perícia da determinação da paternidade, pelos tipos sanguíneos, deve estar afeta, exclusivamente, ao médico-legista.

Para isso, é mister que possua conhecimentos técnicos indispensáveis, para realizá-la eficientemente.

Os tipos sanguíneos, como se viu, O, A, B e AB, os fatores M, N, e MN, os sub-tipos A_1 , A_2 , A_1B e A_2B , são hereditários, transmitem-se de pais a filhos, conforme as leis mendelianas.

Quatro são as leis, rigorosamente comprovadas no homem, reguladoras dessa transmissão. Uma foi estabelecida por DUNGERN-HIRSZFELD, outra por BERNSTEIN e, duas, por LEVINE e LANDSTEINER. Enunciemo-las:

1.º) As qualidades A e B são dominantes em relação á sua ausência e só aparecerão no sangue dos filhos se presentes no patrimônio hereditário dos pais (Dungern-Hirzfeld).

2.º) Quando os pais forem do tipo O, os filhos não poderão ser do tipo AB. Também pais AB não geram filhos O. (Bernstein).

3.º) Os fatores ou qualidades M e N só aparecerão no sangue dos filhos se estiverem no patrimônio hereditário paterno.

4.º) Pais M não geram filhos N e, também, pais N não procriam filhos M. (Levine e Landsteiner).

Em estudo detido, cuidadoso, realizado em mais de 10.000 famílias, com 20.000 filhos, de 1910 até agora, por vários autores, nenhuma exceção se encontrou para a primeira lei.

BERNSTEIN examinou 4.000 mães do tipo O, com 5.000 filhos, sem que verificasse, entre êles, a existência de indivíduos do tipo AB. Em 600 mães do tipo AB, com 1.000 filhos, só notou uma exceção à segunda lei, mas, essa mesma, carece de interpretação.

Em relação aos fatores M, N e MN, em 1.000 famílias, com 3.000 filhos, verificaram os autores oito exceções apenas e atribuídas a casos de ilegitimidade .

Diante do expostos, apresento-vos, agora, cinco quadros das combinações dos vários tipos, sendo que, em três, exponho o resultado dos acasamentos dos tipos O, A, B e AB, dos fatores M, N e MN, e dois com as percentagens resultantes das combinações dos diversos tipos.

QUADRO 1

Pais	Filhos legítimos	Filhos ilegítimos
1) O x O	O	A, B e AB
2) O x A	A e O	B e AB
3) O x B	B e O	A e AB
4) A x A	A e O	B e AB
5) B x B	B e O	A e AB
6) A x B	O, A, B e AB	
7) O x AB	A e B	O
8) A x AB	A, B e AB	O
9) B x AB	A, B e AB	O
10) AB x AB	A, B e AB	O

QUADRO 2

Pais	O %	A %	B %	AB %
1) O x O	99,2	0,6	0,2	0
2) O x A	42,7	56,5	0,3	1,5
3) A x A	18,7	81,0	0,002	0,002
4) O x B	42,6	0,4	56,9	0,08
5) B x B	15,5	0,8	83,4	0,14
6) A x B	18,0	30,0	26,0	25,0
7) O x AB	0	48,0	47,4	2,2
8) A x AB	0,8	46,8	23,3	27,6
9) B x AB	1,7	20,5	50,1	27,6
10) AB x AB	0	26,3	30,1	43,6

QUADRO 3

Pais	Filhos legítimos	Filhos ilegítimos
1) M x M	M	MN e N
2) N x N	N	MN e M
3) MN x MN	M, N, MN	
4) M x MN	M, MN	N
5) N x MM	N, MN	M
6) M x N	MN	M e N

QUADRO 4

Mãe	Filho	Pai poss.	Pai imposs.
1) M	M	M, MN	N
2) M	MN	N, MN	M
3) N	N	N, MN	M
4) N	MN	M, MN	N
5) MN	M	M, MN	N
6) MN	N	N, MN	M
7) MN	MN	M, N, MN	—

QUADRO 5

	M %	MN %	N %
1) M x M	99,5	0	0
2) N x N	0	100	0
3) M x N	0	0,38	99
4) MN x MN	23,0	22,0	54,2
5) MN x M	48,7	22,0	51,1
6) MN x N	0,19	51,32	48,5

CASOS EM QUE É REQUERIDA A PROVA DOS TIPOS SANGUÍNEOS

A determinação da paternidade pode ser requerida nos seguintes casos. É, por exemplo, um indivíduo acusado de haver coabitado com uma mulher casada ou solteira, que deu à luz a um filho, cuja legitimidade lhe queriam atribuir. Também, será o caso, provada a legitimidade, consoante certas legislações, cabe ao pai prestação de alimentos ao filho. Outras ocasiões, raramente, é verdade, procura-se determinar a paternidade de um filho legítimo. Nas maternidades, como tem acontecido, pode haver troca de recém-nascido e, mais tarde, necessidade de se determinar a quem pertencem as crianças. Nos crimes sexuais, no Fórum Criminal, a prova é muito solicitada, afim de se afirmar uma paternidade ou para se afastar uma falsa acusação.

Nos casos de exceptio plurium concumbentium, isto é, quando uma mulher, durante o período da maternidade, manteve relações sexuais com vários indivíduos e se faça necessário determinar a quem cabe a autoria do filho ou filhos que dela houve, a prova é, também, pedida e com grande vantagem.

Em quasi todos os países civilizados hoje, a prova da paternidade, pelos tipos sanguíneos, é requerida pelos tribunais, como o melhor e mais seguro meio de exclusão da paternidade. No Brasil e, também, na América, fomos, o Prof. Flaminio Favero e eu, os primeiros a introduzi-la na prática forense.

A prova dos tipos sanguíneos, por enquanto, só permite excluir uma paternidade em litígio e não afirmá-la. — Por esse motivo, fôra mais acertado denominá-la — prova da exclusão da paternidade e não de sua determinação. Não verificadas uma das quatro leis acima mencionadas, isto é, determinada a ausência dos fatores A e B no sangue materno e no do indivíduo acusado, dir-se-á que o mesmo não é o pai da criança que se lhe imputa. Observada, entanto, uma das referidas leis, isto é, provado a presença dos fatores A e B no sangue materno e no paterno, deve-se dizer que o acusado poderá ser pai da criança que se lhe atribue, ou, “que biologicamente, está entre os indivíduos que podem ser seus pais”.

Contudo, para que no espírito do aplicador da lei essa possibilidade não o leve a uma falsa interpretação, em determinados países,

haja vista, os Estados Unidos, os legisladores de certos estados, proíbem que se considere o resultado da prova sanguínea nos casos de não exclusão da paternidade. A probabilidade de exclusão para cada indivíduo dependerá, conforme HIRSZFELD, da frequência dos fatores O, A e B na população de cada região ou de cada país. Segundo dados colhidos em HIRZFELD, WINER, ALMEIDA JUNIOR, e outros, a possibilidade de exclusão para os indivíduos dos vários tipos é a seguinte:

	Hirszfeld		Wiener	
Para um homem do tipo:	O	20,0	%	23,5
	A	6,0	%	7,7
	B	14,0	%	14,6
	AB	50,0	%	16,5
Para um homem de tipo indeterminado:		14,0	%	16,3

De acôrdo com ALMEIDA JUNIOR “Dada a distribuição, entre nós, dos fatores O, A, B, as nossas possibilidades equivalem às calculadas por WIENER”, isto é, “de cada 6 inocentes acusados, 1, de regra, será absolvido pela reação dos tipos sanguíneos”.

Demais, levando-se em conta os fatores M e N, os casos de exclusão caem a um terço, porque triplica a possibilidade de sucesso na determinação. Em cada três casos de falsa acusação, um será descoberto pelo laboratório.

A probabilidade de exclusão dos indivíduos inocentes aumentará com o melhor conhecimento dos sub-tipos — A_1 , A_2 , A_1B , A_2B , da maneira como as novas qualidades P, Q, X, T e E, mais recentemente descobertas, se transmitem hereditariamente de pais a filhos. Antes que na America do Norte e na do Sul, em muitos países europeus se adotasse a prova dos tipos sanguíneos nos tribunais, no Brasil, o prof. Flamínio Fávero e eu, fomos os primeiros a praticá-la em S. Paulo, num caso judicial. Daquela data em diante vem sendo solicitada pelos magistrados, quando necessária.

É o seguinte, o número de casos de determinação de paternidade realizados em vários países, em dados recentes, colhidos por ALMEIDA JUNIOR em HIRSZELD, CHRISTIANS, WIENER, CARNELLI e AMADO FERREIRA.

Alemanha	5.430	Inglaterra	22
Argentina	3	Itália	20
Austria	8.000	Polónia	250
Bélgica	38	Perú	2
Brasil	73	Rumânia	2
Checoslováq.	217	Suécia	859
Dantzig	756	Uruguai	128
Dinamarca	3.124	Lituania	
Est. Un.	290	Noruega	37
França	3	Suiça	

Dos 73 casos brasileiros, 17 são do Inst. Oscar Freire, 2 do Gabinete Médico-Legal e 54 de Pernambuco.

Várias objeções de ordem técnica, jurídica e social têm sido feitas à prova dos tipos sanguíneos, porém, todas facilmente removidas, porque não se alicerçam em argumentos de valor.

Com justa razão, pois, é que HIRSZFELD, em recente trabalho, escreveu:

“Se até agora a sorologia não pôde senão excluir a paternidade, contribuindo mais para a defesa do homem do que a da mulher, somos convencidos de que, à medida que o progresso se fôr realizando e com verificações de novas propriedades, estaremos em condições de afirmar quem não seja o pai, mas, também, quem o deva ser.

A vida amorosa foi e será sempre fonte de grandes conflitos e de tragédias que a ciência pode atenuar, apontando ao filho o verdadeiro pai”.

CASOS RESOLVIDOS PELA PROVA OS TIPOS SANGUÍNEOS

a) A primeira perícia brasileira foi realizada nesta Capital, em 1927, pelo Prof. FLAMÍNIO FAVERO e por mim.

Tratava-se de um médico que houvera sido acusado de haver engravidado uma sua empregada de menor idade.

Feita a prova do tipo sanguíneo, verificou-se:

Suposto pai	tipo	O	(fórmula genética)	OO
Mãe	”	B	”	BB ou BO
Filha	”	B	”	BB ou BO

A conclusão foi a da possibilidade do acusado ser pai da criança. (Flamínio Favero e Arnaldo Amado Ferreira).

b) *Paternidade incestuosa negada pela prova sanguínea:* Nesta Capital, a moça A. Z. teve uma criança do sexo feminino, tendo sido acusados dois indivíduos, sendo um, seu irmão. Realizada a prova dos tipos sanguíneos, demonstrou-se:

Mãe A. Z.	pertencia ao tipo	O ou OO
Filha M.	”	A ou AA — AO
Irmão C. Z.	”	O ou OO

O irmão da moça não podia, neste caso, ser o pai da criança, porque, O x O não dão A. O pai devia ser um indivíduo do tipo A, ou AB. (Flamínio Favero e Arnaldo Amado Ferreira).

c) *A prova sanguínea inocenta uma acusada de adultério:* G. C. casou-se com M. R. de quem houve um filho. Tempos depois, como suspeitasse da conduta da esposa, desejava saber se o menor G. C. F. era, de fato, seu filho.

G. C. F. Filho — tipo O ou OO
 M. R. Mãe — tipo O ou OO
 G. C. Pai — tipo O ou OO

Nêste caso, G. C. tinha 100% de probabilidade de ser o verdadeiro pai do menor G., a menos que houvesse coincidência de tipos (Arnaldo Amado Ferreira).

d) *Paternidade, ilegítima confirmada pela prova dos tipos sanguíneos.*

Uma senhora foi acusada pelo marido de ter sido engravidada pelo amante do qual houve um filho, o mais moço, pois o casal já tinha dois. Feita a prova sanguínea por Levine, esta demonstrou:

Marido — tipo O ou OO MN
 Esposa — tipo O ou OO MN
 1.º filho — tipo O ou OO MN
 2.º filho — tipo O ou OO M
 3.º filho — tipo A ou AA ou AO N

Amante — tipo A ou AA ou AO N
 Esposa — tipo O ou OO MN
 3.º filho — tipo A ou AA ou AO N

O terceiro filho, recém-nascido, não pertencia ao casal O x O, pois êste não pode procrear filhos A, mas, sim, ao amante. O segundo filho não podia pertencer-lhe, mas ao casal O x O.

e) *A prova sanguínea esclarece um caso de troca de crianças numa maternidade.*

Voltando da maternidade onde dera à luz, a Sra. W. achou que a criança que trazia não era a sua, parecendo-lhe ter havido troca com a criança do casal B. Realizada a prova por WIENER determinou que:

O Snr.	W pertencia ao tipo O	O Snr.	B era do tipo AB
A Sra.	W pertencia ao tipo O	A Sra.	B era do tipo O
A criança	B pertencia ao tipo A	A criança	W era do tipo O

Pertencendo o Sr. B ao tipo AB não poderia ser o pai da criança W, cujo tipo sanguíneo era O. Assim, pois, a criança B, não deveria ser filha do casal W, cujos tipos sanguíneos eram O x O, mas, sim, a outra, W, cujo tipo, também, era O.

Ai, pois, de modo geral, os resultados que a prova da paternidade, pelos tipos sanguíneos, traz à justiça, no tocante a êste complexo e interessante problema.


INSTITUTO PINHEIROS
 RUA TEODORO SAMPAIO N.º 1860
 (Esquina de Fradique Coutinho)
 CAIXA POSTAL 951 • SÃO PAULO

BACTERIOLOGIA
 IMUNOLOGIA • QUÍMICA
 SERVIÇO ANTIRRÁBICO
 Direção dos Drs. EDUARDO VAZ e MARIO PEREIRA

END. TELEGR. "LUZITA" Telefones. 8-2121
 8-2122

HEMORRAGIAS

Medicação
 de
 urgência

Botropazol
 "Pinheiros"

E
 Em
 qualquer
 hemorragia
 ação imediata,
 segura e duradoura

IMPORTANCIA DA LOCALISAÇÃO DAS LESÕES PULMONARES PARA A INDICAÇÃO COLAPSOTERÁPICA DA TUBERCULOSE

DR. JULIO DE GOUVEIA

O verdadeiro merito de CARLO FORLANINI (1847-1918), ao crear o metodo do pneumotórax artificial, foi ter pressentido a importancia das condições mecânicas particulares do pulmão como fatores capazes de, primeiramente, favorecer a eclosão da tuberculose doença, e, em seguida, uma vez esta instalada, dificultar a marcha natural dos processos defensivos, regeneradôres e curativos do organismo.

O tratamento colapsoterápico geral (pneumotórax intra-pleural, frenicectomia, toracoplastia, pneumotórax extra-pleural), é de ordem puramente mecânica; não age diretamente sobre a lesão tuberculosa, mas apenas se opõe às condições que dificultam ou impedem aquela marcha regenerativa dos tecidos. A colapsoterapia afasta o traumatismo respiratorio.

Este traumatismo é de duas ordens: estático e dinâmico. Vejamos cada um em particular.

TRAUMATISMO ESTÁTICO

Normalmente, o pulmão está submetido a uma distensão constante, que persiste, não só durante os movimentos respiratórios, mas ainda na mais completa expiração e mesmo em absoluta ausencia de qualquer condição respiratória, como no estado cadaverico: é a distensão expiratória ou estática.

Ao se introduzir no espaço pleural uma agulha ligada a um manometro, constata-se a existencia de uma pressão endopleural negativa, oscilando entre 3 e 7 cm de agua, no estado normal; admite-se que este fenômeno de “aspiração pleural” seja consequencia da regulação das trocas gasosas entre o sangue e os tecidos. Tal pressão é a mesma existente em todas as serosas do organismo (peritонеo, articulações) e se caracteriza pela sua constancia.

Em realidade, o pulmão deveria ocupar um volume muito menor no interior da caixa torácica, e é a pressão negativa endopleural que o solicita, como expressão de fatores diversos, para esse aumento volumetrico.

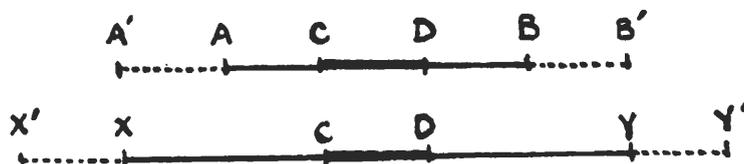
Por outro lado, a estrutura elastica do pulmão e a tonicidade das fibras musculares lisas constitutivas dos pequenos brônquios e mesmo dos alvéolos (LUISADA), são fatores que, aliados ao proprio peso do órgão e, possivelmente, também ao peso das visceras abdominais (PARODI), dão uma combinação de fatores agindo em sentido contrario e tendentes a reduzir o pulmão ao seu volume real.

A pressão osmótica sub-atmosférica que mantem o pulmão aplicado à parede torácica é constante e apenas se exerce na medida necessária e suficiente para se opôr vitoriosamente à força antagonista, a retratilidade pulmonar. As variações da pressão endopleurica, comparativamente nos diversos indivíduos ou num mesmo em épocas diferentes da vida, são determinadas pelas variações fisiologicas ou normais do tecido pulmonar, capazes de alterar sua elasticidade.

Assim, a aspiração pleural aumenta quando o pulmão tende a se retrair (atelectasia) e diminúe quando a tendencia fôr para o anmeno volumetrico, como se observa no enfisêma.

Este estado de distensão forçada constitúe um traumatismo constante tal, que não é encontrado em nenhum outro órgão.

Interessante é assinalar também, que as tensões elasticas não são igualmente repartidas em todo o pulmão, mas se apresentam maiores no ápice e bastante diminudas na base.



Com efeito, no esquema acima (DUMAREST), uma mesma lesão inextensível CD será causa de uma super-distensão mais forte si estiver localizada numa secção menor (A'B') e mais fraca quando em uma secção maior, como em X'Y'. Para um mesmo alongamento ($A'A = X'X$), o segmento AC terá que se distender mais que o segmento XC.

No pulmão, as regiões apicais sofrem, pois, um traumatismo estático muito maior que as da base; o traumatismo causado pelo peso do órgão também é mais intenso a esse nível, como se depreende das leis de física. Temos assim um conjunto de forças que explicam porque as lesões tuberculosas se localizam com muito maior frequência no terço superior do pulmão: o traumatismo estático no ápice atinge o máximo e a cura espontânea aí é incomparavelmente mais difícil.

TRAUMATISMO DINÂMICO

A estas forças responsáveis pela distensão estática do pulmão vêm se juntar ainda as forças representadas pelos músculos respiratorios.

A expansão respiratoria resulta da ação sinérgica e ao mesmo tempo antagônica em suas direções, de duas forças principais: a expansão costal e a descida do diafragma; estas solicitações não são identicas em todos os individuos, pois enquanto uns respiram quasi unicamente com o diafragma, outros ha em que este musculo aparece quasi imóvel á radioscopia.

A expansão respiratória não se processa sob direções regulares: no segmento superior é sobretudo transversal e antero-posterior, enquanto que o segmento inferior se distende verticalmente, acompanhando as evoluções diafragmáticas; o segmento superior e a região hilar juxta-mediastinal sofrem muito menos a expansão respiratoria.

As diferentes trações exercidas sobre o pulmão não são, absolutamente, iguais, e essas desigualdades dependem em grande parte do fato de não ser o órgão um corpo nem homogêneo nem regular, o que impede a distribuição harmoniosa e equilibrada dessas trações. As cisuras interlobares constituem, contudo, dispositivos anatomicos tendentes exactamente a amortecer as desigualdades cinéticas, o que conseguem apenas em parte. Graças ás cisuras, a força diafragmática se exerce verticalmente e com toda a sua intensidade apenas sobre o lobo inferior, enquanto que os lobos superior e medio ficam submetidos quasi exclusivamente ás trações costais.

Dessa maneira, o traumatismo dinâmico é muito mais intenso na base (lobo inferior), enquanto que o ápice sofre preponderantemente a ação do traumatismo estático descrito anteriormente; por fim, só nos resta acrescentar que, do ponto de vista mecânico, o lobo médio é solidario com o superior, sofrendo ambos, com maior intensidade o traumatismo estático que o dinâmico.

MODO DE AÇÃO DOS MEIOS COLAPSOTERÁPICOS

O pneumotorax restabelece o equilibrio das tensões elasticas, repartindo-as harmonicamente sem as suprimir; os movimentos do pulmão não são abolidos, mas apenas diminuidos, o que constitue, aliás, a base do pneumotorax bilateral.

Quando se estuda as cifras manometricas endopleurais antes e depois da instalação de um pneumotorax, observa-se que a diferença entre as pressões inspiratória e expiratória permanece mais ou menos a mesma; e isso porque o pneumotorax age principalmente sobre o traumatismo estático, realizando mesmo, quando total, uma detenção estática completa, desde que seja atingido o zero expiratório.

Ora, como já vimos, é no lobo superior que mais se exerce o traumatismo estático; por conseguinte, o pneumotorax intrapleural deve ser indicado principalmente para as lesões localizadas nesse lobo, ou no lobo medio, solidario mecanicamente com o lobo superior.

Quanto à paralisia do diafragma (frenicectomia), afasta grande parte do traumatismo dinâmico, que se exerce preponderantemente

sobre o lobo inferior; no lobo superior, ao contrário, acontece muitas vezes que a frenicectomia determine uma expansão secundária de prejuízo indiscutível visto que vai crescer ainda mais o traumatismo do ápice (DUMAREST e PARODI).

IMPORTÂNCIA DA LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES PARA A INDICAÇÃO COLAPSOTERÁPICA

Até o momento atual, a atitude clássica frente a uma lesão pulmonar tuberculosa, tem sido sempre a da indicação colapsoterápica em sequência, partindo do pneumotorax intrapleural; si este se mostra inexequível (em virtude de sinfise pleural) ou de resultados maus (aderências largas impossíveis de serem seccionadas pela operação de Jacobæus), passa-se sistematicamente à frenicectomia e, em seguida, si esta se mostra incapaz de melhorar as lesões, procede-se a uma toracoplastia ou a um pneumotorax extra-pleural. O ponto de vista seguido usualmente baseia-se, pois, apenas na gravidade das intervenções, indo em sequência das mais benignas para as mais traumatizantes e de caráter definitivo, sem atentar às condições fisiomecânicas sobejamente conhecidas e particulares a cada método.

Pela primeira vez no Brasil, os Drs. Decio de Queiroz Telles e Joaquim Gomes dos Reis Jr., do "Instituto Clemente Ferreira", em trabalho apresentado ao II Congresso Nacional de Tuberculose (maio 1941) chamaram a atenção para esse fato, mostrando que, de acordo com aquelas condições fisiomecânicas, o pneumotorax intrapleural e a frenicectomia devem ter suas indicações precisas e limitadas.

Assim, o pneumotorax afasta preponderante e quasi exclusivamente o traumatismo estatico; logo sua eficacia será maior nos lobos superior e medio, e minima no inferior, enquanto que, para este, a frenicectomia será a indicação ideal, já que é aí que se faz sentir com maior intensidade o traumatismo dinâmico.

A localização das lesões por andares não satisfaz, pois aqueles autores mostraram que, para as lesões do andar inferior, 85,7% apenas, são do lobo inferior e 14,3% pertencem ao lobo superior ou medio. No andar superior, 7% das lesões são do lobo inferior, e, no andar medio, aproximadamente 50% tanto pode ser do lobo superior ou medio como do inferior.

A localização das lesões só poderá, portanto, ser feita com a radiografia de perfil, de maneira a delimitar da melhor forma possível os lobos pulmonares.

A radiografia de perfil vem sendo feita sistematicamente no Instituto Clemente Ferreira, antes da indicação colapsoterápica; segundo essa diretriz, aquela sequência — pneumotorax e frenicectomia — não é mais seguida, e, para uma lesão do lobo inferior, procede-se imediatamente à intervenção sobre o frênico, sem qualquer tentativa previa de pneumotorax.

Da mesma maneira, quando ha indicação de pneumotorax extra-pleural, a radiografia de perfil tambem se impõe, pois, a priori, partindo dos ensinamentos physio-mecânicos, essa intervenção não pode beneficiar uma lesão do lobo inferior.

O tempo de observação de todos os casos em que se vem agindo com tal norma, no Instituto Clemente Ferreira, ainda não permite uma objetivação dos resultados. Contudo, buscando nos arquivos as observações antigas, poudese constatar que, na maioria dos doentes com lesões irreductiveis após longo tempo de pneumotorax ou frenicectomia, uma radiografia de perfil vinha mostrar a falta de observância daquelas normas physio-mecânicas. Assim, encontrou-se por exemplo alguns casos de cavidades do lobo inferior ainda abertas após um, dois e mesmo tres anos de pneumotorax intra-pleural, sem que se pudesse incriminar qualquer outra causa. Da mesma maneira, quasi todas as lesões dos lobos superior ou medio, em que se praticara um frenicectomia, permaneciam inalteradas após longo tempo.

Estas observações são bastante eloquentes para amparar e estimular as novas bases mecânicas da colapsoterapia, abrindo assim mais uma possibilidade de aumentar as percentagens de cura da tuberculose pulmonar.



CARDIOSCLEROL

TONICO CARDIACO ATOXICO

HIPERTENÇÃO ARTERIAL — MIOCARDITES — ARTERIOESCLEROSE

A base de Viscum album — Cactus grandiflora — Cratoegus — Kola — Scila — Rodanato de Potassa

Amostras e literaturas a disposição dos srs. Medicos

INSTITUTO CHIMORGAN

CAIXA, 4500

SÃO PAULO

ATUALIDADES

OBSERVAÇÕES SÔBRE A CURA DE CINCO DIAS PELA QUININA NO TRATAMENTO DO PALUDISMO (1)

DR. J. P. SANDERS, M. D.

Caspiana (Luisiana) — Malariologista do Hospital de Caridade de Shrevertport

DR. W. T. DAWSON, M. A.

Professor de Farmacologia da Escola de Medicina da Universidade de Texas, Galveston (Texas).

Com a colaboração de nossos colegas do Hospital de Caridade de Shrevertport, foram feitas observações sôbre 189 doentes tratados de paludismo, durante o ano de 1937. Entre aquêles doentes, 65 receberam de 0 gr. 65 a 1 gr. 30 de quinina por dia, 84, de 1 gr. 95 a 2 grs. 60, e 40, de 3 grs. 60 a 5 grs. 85 (2). A justificativa para doses tão elevadas desde o inicio, era o objetivo de reduzir a febre o mais rapidamente possível. Entretanto, nesse grupo de 189 doentes, não foi constatada nenhuma diferença importante nos resultados imediatos obtidos com as três dosagens.

Por outro lado, foram estabelecidas comparações entre o tratamento pela quinidina e o tratamento pela quinina. 1.349 doentes receberam o primeiro alcalóide e apenas 81 o segundo. Estas experiencias, que tiveram inicio em 1935, foram consideravelmente expandidas no decorrer dos dois ultimos anos. Ficou admitido que cada espécie de plasmódio reage, à sua maneira, em relação ao tratamento. Assim, nas Indias, a quinina mostrou-se muito eficaz na supressão dos acessos devidos ao *Pl. Falciparum* (terça maligna), sem dar, no entanto, tão bons resultados contra as raças italianas do mesmo parasito.

Tanto os doentes tratados por meio de curas breves pela quinina, repetidas sempre que se faziam necessarias, como aquêles tratados pela quinidina, só demonstraram a necessidade de um tratamento ulterior pouco importante. Além disso, não se registraram grandes diferenças nos resultados alcançados com doses quotidianas de 0 gr. 65 ou 1 gr. 30. Si bem que seja difícil determinar exatamente a percentagem das recaídas, uma vez que os doentes continuaram a residir nas regiões em que contraíram o impaludismo, pôde-se, entretanto, considera-la pouco elevada. Pôde-se calcular, num ano, de 25% a 45%, taxa que compreende não apenas os acessos que se produzem no decorrer do ano em que a primeira cura foi administrada, mas também os que se produziram no ano seguinte. Esta taxa está ainda provavelmente exagerada, especialmente para os doentes que na ocasião de uma recaída acusavam, no exame de sangue,

(1) Tradução dos comenatrios: OBSERVATIONS SUR LA CURE A LA QUININE DES CINQ JOURS DANS LE TRAITEMENT DU PALADISME.

(2) NOTA: — 1 grão = 0 gr. 065 — As doses originais são expressas em grãos. O tradutor, para maior facilidade, e dentro das devidas régras, arredondou as cifras, sempre que desprezíveis as frações.

um resultado negativo ou uma raça de parasitos diferente do agente da infecção inicial.

Nossa experiencia demonstrou que o tratamento pela quinina ou pela quinidina é muito eficaz contra os parasitos do paludismo existente em redor de Shreveport (Louisiana), e em alguns impaludados hospitalizados no Hospital John Sealy, de Galveston, onde o paludismo não é endemico.

A repetição dos tratamentos rapidos pela quinina é eficaz. Com efeito, os parasitos não se mostram tolerantes, nem quinino-resistentes, nem resistentes ao seu hospedeiro. Que tal resultado seja devido ou não à brevidade dos tratamentos administrados, nunca se poderia precisar. A Comissão de Paludismo da Sociedade das Nações declarou, no que concerne ao tratamento pela quinina, que "máus resultados pódem surgir quando o tratamento é prolongado sem necessidade".

Sôbre 349 doentes atacados de paludismo e que receberam um tratamento ambulante de 1. gr. 30 de quinina (3), diariamente, durante 5 dias, 97 sofriam de terçã benigna, 117 de terçã maligna e 135 apresentaram um exame negativo. Entre os primeiros, 22% apresentaram durante o mesmo ano uma recaída, e 19% recaíram no ano seguinte. Entre os segundos, 28% tiveram no mesmo ano uma recaída e 8% recaíram no ano seguinte. Quanto aos da terceira categoria, 4% recaíram no decorrer do mesmo ano e 16% no ano seguinte. Êsses ultimos resultados, que concernem aos doentes que tiveram um exame de sangue negativo e que foram denominados "impaludados clinicos", são muito interessantes, uma vez que o numero de recaídas constatado em tal grupo é bem inferior ao dos outros dois. Isto provavelmente é devido ao esclarecimento do relatorio de BISPHAM, segundo o qual os "impaludados clinicos" não tinham paludismo.

CONCLUSÕES

Os resultados alcançados são, de um modo geral, comparaveis aos observados na Europa, segundo o relatorio de HACKETT.

A pratica da cura de 5 dias pela quinina no tratamento do paludismo em doses diárias de 0 gr. 65 ou 1 gr. 30, permite concluir:

- 1.º) A febre é tão prontamente combatida como por doses mais elevadas;
- 2.º) A percentagem das recaídas no decorrer do ano, póde ser avaliada entre 25% a 45%;
- 3.º) Após reflexão, não se torna possivel comparar um ao outro, o tratamento prolongado e o tratamento rápido, porque nada nos assegura que os doentes submetidos ao primeiro tratamento tivessem realmente continuado a tomar o medicamento.

Não podemos sinão referir-nos às publicações da Comissão de Paludismo da Sociedade das Nações e ao valioso trabalho de Hackett em favor do tratamento rapido, repetido sempre que houver necessidade.

Hackett concluiu de sua experiencia na Sardenha, sôbre 300 doentes não hospitalizados, que a taxa de recaídas dos impaludados submetidos a um tratamento prolongado foi de 40%, e a de impaludados submetidos ao tratamento rapido de 46%. "Isto certamente não valeu o trabalho suplementar e as despesas feitas para convencer os camponeses apaticos a engulir, cada dia, a quinina, durante dois mêses." (Southern Medical Journal, Birmingham, Ala., Julho de 1939).

SINTESE BIBLIOGRAFICA (*)

ACTION OF NICOTINIC ACID ON COAGULATION — P. AGGELER — Proc. Soc. Exp. Med. e Med., Vol. 47, N.º 2, pag. 522, Junho, 1941.

CALDER e KERBY relataram recentemente que o tempo de coagulação do sangue heparinizado podia ser bastante encurtado in vitro por adição de ácido nicotínico a 1%.

Os AA. verificam que o ácido nicotínico não tem efeito coagulante quando tratado in vitro com plasma heparinizado recalcificado. O ácido nicotínico é um ativo agente hemolítico.

FAILURE TO CURE OR PREVENT GRAYING OF RATS WITH p-AMINO BENZOIC ACID — G. A. EMERSON — Proc. Soc. Exp. Med. and Bio., Vol. 47, n.º 2, pag. 448, Junho 1941.

AUSBACHER relatou que o ácido p-amino benzoico era capaz de curar o esbranquecimento de ratos mantidos numa dieta deficiente em vitamina B suprida com cloridrato de tiamina, riboflavina, cloridrato de pirodoxina, pantotenato de cálcio, ácido nicotínico, inositol e cloreto de colina. Quando apareceu o trabalho de Ausbacher, o A. tinha numerosos ratos tornados cinzentos. Dividiu-os em 4 grupos:

1) Grupo controle: ratos que estavam na mesma dieta e que continuam a esbranquecer.

2) animais que recebiam o ácido pantoténico (100 vg)

3) animais que recebiam ácido p-amino benzoico (3 mg).

4) Animais que recebiam ácido p-amino benzoico + ácido pantoténico.

Só os grupos 2 e 4 ficaram curados.

EFEITOS AUMENTATIVOS DOS ESTROGENOS E GONADOTROPINA CHORIONICA — C. F. FLUHMANN — Proc. Soc. Exp. Med. e Biol., vol. 47, n.º 2, pg. 378, Junho 1941.

Já se demonstrou (Williams, 1940 e Pencharz, 1940) que o stilbestrol e o dipropionato de estradiol eram capazes de estimular o aumento do peso de ovários de ratos hipofisectomizados, e que a administração concomitante destas substâncias com os hormônios corionicos ou equinos aumentava extraordinariamente o efeito gonadotrópico. O trabalho presente demonstra que um resultado semelhante pode ser obtido quando se dá a ratas imaturas estrogénos antes da injeção da gonadotropina corionica. O A usou o dipropionato de estradiol que nesse aspeto tem efeitos semelhantes aos do propionato de testosterona, o que talvez demonstre uma importante diferença entre vários estrogénicos desde que a amniotina e a teelina têm discretíssimos efeitos.

SITE OF VITAMIN A STORAGE IN THE LIVER — A. J. Cox — Proc. Soc. Exp. Med. and Biol., vol. 47, n.º 2, pg. 333, Junho 1941.

Após a administração de grandes doses de vitamina A a animais, verificou-se um acúmulo de lípidos coráceis nas células de Kupfer. Outros, porém, ve-

(*) Resumos cedidos gentilmente pelo Arquivo da Laborapica Ltda.



uma fonte natural

de **VITAMINA B**
e **VITAMINA C**

*com outros conhecidos fatores da Complexo Vitaminico B
Acido Nicotinico*

NOVOS CONHECIMENTOS SOBRE O EMPREGO TERAPÊUTICO DO COMPLEXO VITAMÍNICO B

BELEXA

O complexo vitamínico B é hoje considerado um conjunto de doze frações, cinco das quais, obtidas sob a forma cristalina, são usadas na clínica.

São elas: a tiamina (B¹), riboflavina (B²), ácido nicotínico (pp fator), piridoxina (B⁶) e ácido pantotênico (fator filtrado).

Por meio de experiências bem controladas, nos laboratórios e nas clínicas, foram obtidos grandes progressos ultimamente nos conhecimentos das manifestações clínicas da deficiência das vitaminas B, notando muitos autores que estas manifestações de carência eram devidas a vários fatores e não a um só.

TIAMINA: — Jolliffe em 1939 dividiu as manifestações clínicas de carência da tiamina em anoréxia e fadiga, síndrome neurológica e síndrome circulatória. Os A.A. mais recentes incluem ainda uma síndrome neurastênica muito interessante, para o qual chamam a atenção dos clínicos. Esta é a manifestação mais comum da deficiência isolada de tiamina e apresenta, como sóe acontecer em todas as síndromes neurastênicas, uma sintomatologia polimorfa.

Como sintomas constantes e evidentes estão a anoréxia, a fadiga e a insônia sem faltar a irritabilidade, náusea, meteorismo, constipação, sensação de desconforto abdominal, depressão, cefaléa (occipital ou constrictiva) e palpitações. Muitos autores confessam que sempre atribuíram este conjunto de sintomas a manifestações psíquicas anormais e que atualmente observam o desaparecimento total destas queixas com uma dieta rica em complexo vitamínico B, melhor ainda pelo emprego de medicamentos com taxas altas de todos os fatores do complexo.

A opinião de inúmeros A.A. americanos é uniforme: afirmam todos que a síndrome neurastênica responde admiravel-

mente à terapêutica pelo complexo vitamínico B.

Experiência crucial é a de Mason e Wilder, submetendo um grande número de indivíduos a uma dieta pobre de complexo B e reproduzindo dentro de pouco tempo a síndrome neurastênica característica.

Esta experiência permitiu a inclusão definitiva da síndrome neurastênica no capítulo das manifestações clínicas da deficiência do complexo B, e em particular do fator B¹.

Joliffe afirma que a proporção de neurastênicos por carência de B¹ é muito maior do que se poderia supôr, e ele próprio observou casos interessantíssimos de cura rápida em sua clínica.

As melhoras, diz ele, são tão evidentes que os pacientes se tornam confiantes e por vontade própria aumentam a dose do medicamento receitado.

Williams e Smith notaram nos pacientes da experiência acima descrita, anormalidades electrocardiográficas representadas por diminuição da amplitude de todos os complexos e inversão do T.

A vitaminoterapia intensiva pelo complexo B trouxe a normalização dos traçados.

Goodhart e Cline mostraram que a dor precordial dos indivíduos de meia idade é frequentemente e injustamente relacionada a perturbações coronarianas, pois que eles obtiveram em inúmeros casos resultados surpreendentes com o emprego do complexo B, com taxa elevada de tiamina.

As manifestações neurológicas centrais da deficiência de tiamina só se tornam evidentes depois que a polineuropatia periférica se apresenta com todos os seus característicos.

Sabe-se hoje que a síndrome neurológica

por uma carência de vários fatores do complexo B.

RIBOFLAVINA: — Sebrer e Butler fizeram o primeiro estudo clínico da carência de riboflavina, estabelecendo um conjunto de manifestações clínicas particulares e apresentando uma nota prévia em dezembro de 1938.

Mulheres submetidas a uma dieta sem riboflavina apresentavam ao cabo de 90 a 130 dias palidez da mucosa dos lábios nos ângulos da boca. Bem cedo aparecia maceração desta região e logo mais fissuras superficiais abriam-se exatamente nos ângulos da boca, continuando por um a um e meio centímetro pela pele.

Uma zona de descamação eritematosa rodeava esta lesão e muitas vezes subia pelo nariz e atingia a testa e as pálpebras.

Rosenblum verificou em 50 doentes que as lesões da face consistiam em excrecências filiformes de natural seborréica, derivadas das glândulas sebáceas, com localização característica no sulco naso labial, alae nasi, testa e pálpebras. Verificou também fissuras dos ângulos da boca.

Mantendo doentes com tais lesões, em dieta pobre de complexo B, verificou melhora e logo mais cura completa pela administração de riboflavina isolada, o que não aconteceu com a tiamina e ácido nicotínico.

Em relação ao emprego terapêutico destes fatores do complexo B isolados, brevemente teremos um trabalho realizado na Faculdade de Medicina de São Paulo, no qual foi verificado, por experiências bem conduzidas, que a resposta ao emprego do complexo B é sempre, e em todos os casos, superior à do fator isolado.

Este trabalho virá dar impulso à terapêutica pelo complexo em todas as manifestações carenciais de vitamina B pois que foi verificado uma verdadeira potencialização do efeito terapêutico.

ÁCIDO NICOTÍNICO: — Os sinais e sintomas da deficiência crônica do ácido nicotínico constituem o quadro da pelagra.

O quadro completo consiste no aparecimento da estomatite, glossite, diarreia, dermatite simétrica bilateral, perturbações mentais.

Pacientes com estomatites são acometidos muito frequentemente por infecção fuso espirilar e a terapêutica pelo ácido nicotínico produz efeitos absolutos dentro de 24 a 48 horas, com desaparecimento de todos os sintomas.

A infecção é curada sem outra terapêutica geral ou local.

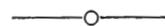
Quando as perturbações mentais precedem as da pele, gastro-intestinais ou bucais os doentes são comumente tratados como neuróticos ou psiconeuróticos.

Jolliffe e Fein estudaram 150 casos de uma síndrome encefalopática, quase sempre mortal, causada segundo eles por uma carência de ácido nicotínico. Esta síndrome pode ocorrer isoladamente ou em conjunto com manifestações da pelagra ou da polineuropatia periférica. Um tratamento intensivo pelo ácido nicotínico reduziu a mortalidade de 100% para 15%, segundo a estatística de Jolliffe.

PIRIDOXINA: — Uma síndrome característica da carência de piridoxina ainda não foi estabelecida como entidade clínica. Nos ratos, a acrodinia, a degeneração dos músculos estriados e cardíaco e perturbações do sistema nervoso constituem um quadro bem estudado da deficiência de piridoxina (B⁶).

Antopol e Spies descreveram no homem uma síndrome caracterizada por extremo nervosismo, insônia, irritabilidade, dores abdominais e dificuldade no andar, que desaparecia dramaticamente pela administração da piridoxina por via intra-venosa.

Jolliffe admite notável efeito da piridoxina na paralisia agitante.



SPIES, J. — J. A. M. A. — Março 1940 — pág. 235.

JOLLIFFE — Bul of the New York Ac. Med. — Março 1941
STEPP, KUHNAN, SCHOEDER — As vit. e seu emprego
ter. — Ed. Melh.

J. Am M. A. de Jan. Fev. Mar. Abr. Mai. 1941.

Terapêutica Moderna de Resultados Visíveis

BELEXA

Complexo Vitamínico B

**PRODUTO NATURAL ISENTO DE SUBSTÂNCIAS
SINTÉTICAS ADICIONADAS COMO ATIVANTES.**

CADA GRAMA CONTEM :

B¹ Cloreto de Tiamina 450 microgramas
150 Unidades internacionais
G-Riboflavina 500 microgramas
(200 Unidades Sherman-Bourquin)
B⁶ Piridoxina 85 microgramas
Ácido Pantotêmico 150 a 200 microgramas
Ácido Nicotínico e todos os demais elementos do Complexo Vitamina B, natural de levedura.

(Determinação garantida pelos Laboratórios Fleischmann)

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS :

Anoréxia — Neurites e Poli-neurites — Disfunção cárdio-vascular ligada a outros sintomas de deficiência do Complexo B.

Perturbações de funções digestivas — Distrofia muscular — Anémia por deficiência vitamínica B.

Pelagra — Eczemas — Alcoolismo crônico — Prenhez e lactação — Crescimento retardado das crianças e adolescentes.

MODO DE USAR E DOSES:

A d u l t o s : 4 comprimidos ao dia.

A d o l e s c e n t e s : 3 " " "

C r i a n ç a s : 2 " " "

Não ha restrições na alimentação.

Os comprimidos podem ser ingeridos com água ou mastigados; antes, ou durante as refeições. Seu sabor, em geral, não desagrada.

.....

J. PELOSI

Químico-Farmacêutico

Laboratório e Escritório:

Avenida Brigadeiro Luiz Antonio, 76
Tels. 2-1550 e 2-1660 - Caixa Postal, 2881
SÃO PAULO
Brasil

rificaram pequenas alterações nas células de Kupfer nessas condições e um A descreve o depósito de vitamina A nas células hepáticas nessas mesmas condições. Os estudos de Popper com o microscópio fluorescente sugerem que tanto a célula hepática como as de Kupfer depositam a vitamina A.

LASCH forneceu a melhor prova de que o depósito ocorria nas células de Kupfer. Ele encontrou um depósito diminuído de vitamina A nos fígados de ratos e cobaias após bloqueio com torotrast, vermelho tripan, azul de tripan, óxido ferrico.

O A estuda os fígados de 3 casos de necrose massiça do fígado nos quais grandes zonas estavam substituídas por tecido conjuntivo. A vitamina A foi determinada em usando a reação de Carl-Price do tricloreto de antimônio, em extratos cloroformicos, de amostras pesadas de fígado fresco desidratado com sulfato de sódio anidro. A cor azul que se desenvolvia era comparada com a desenvolvida em solução de vitamina A de atividade conhecida. A vitamina A era mais abundante nas porções do fígado em que as células hepáticas haviam desaparecido do que naquelas em que as células estavam intactas. Presumivelmente está localizada a vitamina A nas células de Kupfer que ficaram conservadas.

USE OF SULFAGNANIDINE IN NUTRITION EXPERIMENTS —

SCHACK, J. M. Mc BIBBIN, C. A. ELVEHGEM — Proc. Soc. Exp. Med. and Biol., vol. 47, n.º 2, pag. 308, Junho, 1941.

Os resultados variáveis que se obtinham no estudo dos novos membros do complexo vitamínico B levou os A. A. à suspeita de que as bactérias intestinais podem sintetizar certos fatores essenciais à nutrição do rato. A sulfanilgnanidina, um agente antibacteriano que é pouco absorvido pelo intestino, parecia prestar-se para resolver esse problema.

Em uma dieta basal purificada a sulfanilgnanidina a 0,5% reduz apreciavelmente o crescimento dos ratos jovens. Quando se dá de comer extrato hepático com sulfanilgnanidina a 0,5% obtém-se um crescimento ótimo. O ácido p-amino benzoico dado de comer com 0,5% de sulfanilgnanidina desde o início dá uma definida resposta de crescimento, mas não dá resposta de crescimento durante a primeira semana quando dado a ratos que recebem a sulfaguanidina por diversas semanas.

Talvez o ácido p-amino-benzoico reduza o efeito tóxico sobre o crescimento das bactérias. Estas parecem ter uma capacidade de síntese.

CELULAR RESPONSE TO INSULIN IN SUPRARENALS OF PIGEONS —

R. A. MILLER O. RIDDLE — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., vol. 47, n.º 2, pag. 449, Junho 1941.

Nos testes feitos em 41 jovens pombos diariamente injetados com 1 a 60 unidades de insulina de 10 horas a 10 dias aumentavam as suprarrenais, produzia-se um maior número de mitoses e havia um aumento da atividade celular, mais evidenciável na cortical. Efeitos comparáveis foram obtidos nas suprarrenais de 16 pombos previamente hipofisectomizados. Os extratos adrenotrópicos da prehipofise determinam as mesmas modificações.

EFFECTIVENESS OF HEME IN THE AUGMENTATION OF GONADOTROPIC EXTRACTS FROM DIFFERENT SOURCES

— W. H. Mc SHAW e R. K. MEYER — Endocrinology, vol. 28, n.º 5, pag. 694, Maio 1941.

Os efeitos gonadotrópicos de extratos da hipofise anterior são aumentados: 1) pelo ácido tânico; 2) cobre; 3) sais de zinco; 4) levedo de cerveja; 5) urina de macho; 6) soro sanguíneo; 7) leucocitos; 8) albumina do ovo; 9) metiolato; 10) clorofila e 11) hemoglobina, fração hemina.

Neste trabalho os AA demonstram:

que os extratos gonadotropicos de hipofise de homens, vacas e carneiros e que o hormonio foliculo-estimulante feito de pó de hipofise de carneiro são exaltados pela adição de heme;

que os extratos de hipofise de cavalo, que o hormonio gonadotropico obtido de eguas prenhes e o obtido de urina de mulher grávida não são aumentados.

THE MOUSE UTERINE WEIGHT METHOD FOR THE ASSAY OF ESTROGENS — J. S. EVANS, R. F. NARNEY E C. KOCH — *Endocrinology*, vol. 28, n.º 5, pags. 747-753, Maio 1941.

A sensibilidade e relativa constância do peso do utero da rata albina virgem torna este metodo de ensaio muito prático desde que todos os ensaios sejam feitos com controles em diversos niveis de standards de estrona e que tambem os extratos seja preparados livres de gonadotropinas. O preço dos animais é outra razão. Na preparação dos extratos de sangue ou urina é melhor separar os estrogénos fenólicos dos neutros. O metodo pode ter seu valor ao estudar os estrogénos não fenólicos ou na separação dos estrogénos fenólicos da progesterona.

CHRONIC TOXICITY STUDIES OF DIETHYSTILBESTROL — H. L. RUSSEL, R. C. PAGE, C. S. MATTHEUS, E. SHABE e F. E. EMERY — *Endocrinology*, vol. 28, n.º 6, pags. 897-907, junho 1941.

Não se verificaram lesões patológicas macroscópicas em ratos que recebiam 750 mg/kg semanalmente durante 14 semanas (aproximadamente 5 vezes a dose terapeutica humana). Não havia lesões microscópicas. Em ratos que recebiam 3.75 mg/kg semanalmente por 7 a 14 semanas (aproximadamente 26 vezes a dose terapeutica humana) havia lesões: hemorragias da mucosa gastrica em um animal, ulcera traumática do esôfago em um animal e hemorragia das suprarenais de um animal. As lesões microscópicas limitavam-se a inchaço turva no rim em 4 animais.

Em animais que recebiam 107 vezes a dose terapeutica humana, 15 Mg/Kg, durante 2 a 6 semanas não havia lesões macroscópicas. Lesões microscópicas existiam no rim de 3 animais, e lesão hepática em 2.

Em 11 animais que recebiam 75 mg/kg semanalmente (535 vezes a dose terapeutica humana) por 2 a 7 semanas havia hemorragias suprarrenais em 3 animais e hepatomegalia em 1 animal. O exame microscópico mostrava: lesão hepática em 3 animais, inchaço turva do rim de 2, lesões tóxicas nas suprarrenais de 3, gastrite em 1, metaplasia esquamosa em 1 e anemia aplástica em 2.

NORMAL EXCRETION OF SEX HORMONES IN CHILDHOOD — I. T. NATHAUSEN, L. E. TOWNL e JEAUB — *Endocrinology*, vol. 28, n.º 6, pags. 851-856, Junho 1941.

Dos 3 aos 7 anos, tanto os meninos como as meninas excretam uma quantidade pequena e constante de estrogénos e androgénos na urina. Ha pequenas diferenças entre os dois sexos.

Dos 8 aos 11 anos de idade há um aumento da excreção destes hormônios; os androgénos aumentam mais nos meninos, os estrógenos nas meninas

Cerca de 1 a 1½ anos antes da menarca a excreção de estrogênio se torna cíclica nas meninas, e a intensidade destes ciclos aumenta gradualmente. O aparecimento do ciclo estrogénico precede o desenvolvimento sexual das meninas antes da menarca. Não se evidenciam ciclos na excreção dos meninos.

Não há ciclo na excreção do 17-cetoesterona em ambos os sexos. Os meninos têm mostrado uma excreção mais elevada, especialmente acima dos 11 anos, quando começam a aparecer os caracteres sexuais secundários.

Aos 11 anos de idade despitou-se o hormonio foliculo estimulante da pre-hipofise na urina de meninas; nos meninos entre os 12-13 anos. Este aparecimento tardio pode ser devido a ineficiencia do metodo, na opinião dos A. A.

*Úlceras
gastro-duodenales*



PRODUCTOS "ROCHE" S. A. — RUA EVARISTO DA VEIGA, 105 — RIO



Um ciclo perfeito
de absorção e de
eliminação;

Uma ação equi-
librada e cons-
tante;

Em doses tera-
peuticamente efi-
cazes.

Cx. 6 amps. de 3 cc

Forte: 150 mmgrs.

tipo: de Bi-Metal

Fraco: 75 mmgrs.

ORIENTAÇÕES PARA O USO

Esta é uma cópia digital de um documento (ou parte dele) que pertence a um dos acervos que fazem parte da Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP. Trata-se de uma referência a um documento original. Neste sentido, procuramos manter a integridade e a autenticidade da fonte, não realizando alterações no ambiente digital – com exceção de ajustes de cor, contraste e definição.

1. Você apenas deve utilizar esta obra para fins não comerciais. Os livros, textos e imagens que publicamos na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP são de domínio público, no entanto, é proibido o uso comercial das nossas imagens.

2. Atribuição. Quando utilizar este documento em outro contexto, você deve dar crédito ao autor (ou autores), à Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP e ao acervo original, da forma como aparece na ficha catalográfica (metadados) do repositório digital. Pedimos que você não republique este conteúdo na rede mundial de computadores (internet) sem a nossa expressa autorização.

3. Direitos do autor. No Brasil, os direitos do autor são regulados pela Lei n.º 9.610, de 19 de Fevereiro de 1998. Os direitos do autor estão também respaldados na Convenção de Berna, de 1971. Sabemos das dificuldades existentes para a verificação se uma obra realmente encontra-se em domínio público. Neste sentido, se você acreditar que algum documento publicado na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP esteja violando direitos autorais de tradução, versão, exibição, reprodução ou quaisquer outros, solicitamos que nos informe imediatamente (dtsibi@usp.br).