

Estados de insuficiência supra-renal <sup>(1)</sup>

por LUDGERO PINTO BASTO

*Chefe da consulta de Endocrinologia do Hospital do Ultramar, Interno dos H. C. L.*

Limitarei o objecto desta palestra ao estudo de alguns aspectos da physio-pathologia, da clinica e da therapêutica da insuficiência supra-renal, que me pareceram mais interessantes para tratar neste momento e neste lugar. Efectivamente seria impossivel fazer uma exposiçào em moldes clássicos abrangendo os múltiplos aspectos do tema numa única palestra, que tem necessariamente de ser limitada no tempo. Aliás tal exposiçào afigura-se-me aqui destituída de interesse.

Excluirei o síndrome de Friederichsen-Waterhouse, já porque não tenho dele a mínima experiencia, já porque as suas relações com a função supra-renal não me parece excederem as que se têm estabelecido entre os vários estados de súbito colapso ou shock e aquela glândula. O papel da supra-renal nestes estados é demasiadamente complexo e nebuloso para poder ser aqui tratado com o desenvolvimento de que carece.

Não considerarei também o conceito de Addisonismo ou Hipo-adrenia, distinto da doença de Addison, defendido por MARAÑON, GOLDZIEHER e outros autores. Este conceito não me parece ter fundamento patogénico nem clinico, e suponho que, do ponto de vista clinico, é grandemente nocivo, por facilitar a confusão entre quadros inteiramente alheios à função da supra-renal e quadros atenuados de verdadeira insuficiênci supra-renal.

1) *O papel da medular*

Um dos problemas de mais interesse actual na fisiologia e na physio-pathologia da glândula supra-renal é o do papel da sua porção medular.

Os conhecimentos adquiridos nos últimos anos sobre os síndromas de hiperfunção medular, que vieram chamar de novo a atenção para esta parte da glândula, não tiveram paralelo no estudo dos estados de insuficiênci. Isto é, o papel da medular supra-renal torna-se muito mais claro nos estados de hiperfunção, que têm a sua expressào clinica hoje bem definida nos

(1) Lição do Curso de Supra-renal de 1953, organizado pela Sociedade Portuguesa de Endocrinologia.

síndromas de hipertensão, paroxística ou não, do Feocromocitoma, do que nos estados de insuficiência. Efectivamente, não se conhecem quadros clínicos atribuíveis a insuficiência da medular supra-renal que representem a imagem simétrica, negativa, por assim dizer, dos de Feocromocitoma.

No entanto, um certo número de factos leva-nos a considerar a comparticipação da medular na doença de Addison, e a tendência mais aceitável no actual momento é a de encarar esta doença como correspondendo a uma insuficiência global da glândula, com expressão clínica mais ou menos completa, consoante a extensão dos processos patológicos que a afectam.

As concepções patogénicas da doença, cuja origem supra-renal foi estabelecida já pelo próprio Addison ao descrever o quadro clínico relacionando-o com os achados anátomo-patológicos, têm sido naturalmente influenciadas pelos resultados das tentativas terapêuticas que nelas se basearam.

Depois dos ensaios iniciais de opoterapia, de escassos resultados, a medular foi trazida para primeiro plano, em consequência dos trabalhos de OLIVER e SCHAEFFER, com extractos de acção pressora, e do isolamento da primeira hormona supra-renal — a epinefrina ou adrenalina —, por ABEL. Os resultados do tratamento com esta hormona não foram porém satisfatórios.

Estudos bioquímicos e metabólicos efectuados em animais supra-renalectomizados e em addisonianos, o isolamento de hormonas puras do córtex supra-renal e os brilhantes resultados terapêuticos conseguidos com extractos do córtex e com as hormonas puras dele isoladas — fizeram atribuir à cortical um papel dominante na fisiologia e na fisiopatologia da supra-renal.

Por outro lado, a falência da adrenalina no tratamento da doença de Addison, a fugacidade dos efeitos farmacológicos desta hormona e a sua baixíssima concentração no sangue, mesmo no da veia supra-renal, contribuíram para relegar a medular a um plano muito secundário.

Alguns investigadores chegaram a pôr em dúvida que esta parte da glândula tivesse qualquer importância biológica. Outros, seguindo a concepção de CANON, atribuíam-lhe unicamente funções de emergência — descarga de adrenalina em resposta à acção de variadas noxas.

Esta tendência exclusivista para a supervalorização mais ou menos extremada do córtex mantém-se ainda hoje.

No entanto, como já dissemos, um certo número de factos leva-nos a considerar a comparticipação da medular na doença de Addison. Interessa recordar os mais relevantes.

Em primeiro lugar, parece-nos actualmente inegável a função de emergência da medular, no sentido de CANON. É sabido que

do Feocromocitoma, mente, não se conhece da medular supra-renal negativa, por assim

is leva-nos a consciência de Addison, e é a de encarar esta deficiência global da medular completa, con- que a afectam. cuja origem supra-renal ao descrever o os anátomo-patoló- gicos resultados das

, de escassos resul- plano, em conse- FER, com extractos ra hormona supra- BEL. Os resultados porém satisfatórios. uados em animais o isolamento de ilhantes resultados rtex e com as hor- i cortical um papel a supra-renal.

no tratamento da rmacológicos desta sangue, mesmo no a medular a um

1 dúvida que esta biológica. Outros, e unicamente fun- a em resposta à

rvalorização mais da hoje.

número de factos edular na doença tes.

inegável a função ON. É sabido que

os addisonianos têm uma particular susceptibilidade às mais varia- das noxas, mesmo quando os consideramos perfeitamente compen- sados mercê dos meios terapêuticos de que dispomos. O doente compensado resiste realmente melhor do que o não compensado a uma infecção, a um traumatismo, a um abalo emocional, mas, em todo o caso, a sua capacidade de resistência é sempre infe- rior à de qualquer outro indivíduo com integridade das funções supra-renais.

Em segundo lugar deve ter-se em conta que nem sempre os produtos corticais são capazes de restabelecer o nível normal das tensões, mesmo fora da crise addisoniana, e que esse nível pode ser restabelecido com a administração de adrenalina ou doutros simpático-miméticos.

Em terceiro lugar é de grande importância o conhecimento de que o tecido cromafim, tanto dos Feocromocitomas como da medular supra-renal normal, não segrega apenas adrenalina, mas também nor-adrenalina e provavelmente outras substâncias pres- soras.

A nor-adrenalina tem uma acção mais duradoura que a da adrenalina e difere desta sob vários outros aspectos farma- cológicos (diminui a frequência cardíaca, não altera o volume- minuto, aumenta as resistências periféricas e portanto faz subir não só a tensão máxima, mas também a mínima e a média). Estas propriedades farmacológicas são mais compatíveis com um papel fisiológico permanente relacionado com a regulação das funções circulatórias do que as propriedades da adrenalina. Nestas con- dições a insuficiência medular ajudaria a explicar a perda ou diminuição da capacidade de regulação da tensão a níveis nor- mais que se observa nos addisonianos, mesmo quando com- pensados.

Se à luz destes factos somos conduzidos a admitir a com- participação da medular no quadro da insuficiência supra-renal, eles não são suficientes para nos esclarecerem sobre o mecanismo dessa participação.

As relações indirectas entre a medula e o córtex através da hipófise têm sido comprovadas pelos trabalhos experimentais que indicam ter a adrenalina uma acção estimulante sobre a secreção da corticotrofina hipofisária. As relações funcionais directas que certamente existem entre as duas porções da supra- renal são-nos por enquanto desconhecidas.

## 2) *As hormonas corticais e a doença de Addison*

Do córtex da supra-renal foram isolados até hoje 30 este- róides diferentes, mas só a pouco mais de uma dezena destes

esteróides foi reconhecida actividade biológica. A sua classificação tem sido tentada agrupando-os segundo as características fundamentais dessa actividade. Parece-nos feliz a classificação de SELYE, pela sua simplicidade e pelo facto de abranger todos os esteróides corticais activos. A nomenclatura que escolheu designa duma forma expressiva as propriedades fundamentais de cada grupo de hormonas de tal modo que quase não carece de qualquer explicação: mineralo-corticóides, os esteróides cuja acção se exerce predominantemente sobre o metabolismo mineral; glico-corticóides, aqueles cuja acção se exerce predominantemente sobre o metabolismo hidrocarbonado; testóides, os de acção predominantemente androgénica; foliculóides, os de acção predominantemente estrogénica e luteóides, os de acção predominantemente progestínica.

Não deixarei de frisar que a actividade biológica que dá a designação a cada grupo é apenas predominante, porque uma das objecções postas à classificação era a de haver esteróides com acções biológicas comuns distribuídos nos diferentes grupos. Tal objecção parece-me improcedente. As acções biológicas das hormonas esteróides são múltiplas e ao classificá-las é natural que se valorizem as suas propriedades mais características. Ninguém estranha, por exemplo, que se distinga, ao falar de hormonas sexuais, entre estrogéneos e androgéneos embora seja sabido que as hormonas de ambos estes grupos têm propriedades metabólicas comuns.

Que a secreção do córtex desenvolve actividades biológicas análogas às de cada um destes grupos de esteróides é hoje inegável à luz dos conhecimentos da clínica das afecções da supra-renal. Se essas actividades correspondem realmente a substâncias idênticas aos esteróides isolados do córtex ou se correspondem a outras substâncias das quais estes esteróides derivam, em consequência das manipulações de extracção, é assunto discutível. Parece contudo hoje insustentável a ideia de que o córtex produza uma hormona única, complexa, responsável pelas múltiplas actividades que correspondem a todos os esteróides isolados dele.

Se tal ideia é compatível com os síndromas clínicos de hiperfunção, não o é seguramente com os síndromas de insuficiência.

Realmente poderíamos admitir que um tumor do córtex ou qualquer outra alteração das suas células conduzisse à produção excessiva duma hormona alterada, contendo a mais ou a menos algumas das suas funções químicas activas. Assim se originariam síndromas de virilização, de feminização, de perturbações metabólicas de tipo Cushing, e todas as suas combinações, como se vêem na clínica; Como seria, porém, compreensível que o mesmo

le biológica. A sua classificação segundo as características que nos faz feliz a classificação pelo facto de abranger todos os nomes da nomenclatura que escolheu propriedades fundamentais de modo que quase não carece de corticóides, os esteróides cuja acção se exerce predominantemente sobre o metabolismo mineral; os carbonados; testóides, os de acção foliculóides, os de acção pred-

atividade biológica que dá a acção predominante, porque uma característica é a de haver esteróides em todos os diferentes grupos. A acção biológica das mesmas ao classificá-las é natural e mais características. Não se distingue, ao falar de esteróides e androgéneos embora seja evidente que estes grupos têm propriedades

em todas as actividades biológicas. A acção dos esteróides é hoje incontestável. A acção clínica das afecções da hipófise correspondem realmente a acções isoladas do córtex ou se trata das quais estes esteróides em pequenas doses de extracção, é impossível insustentável a ideia de uma acção única, complexa, responsável que responde a todos os este-

síndromas clínicos de hiperadrenocorticoidismo e de síndrome de insuficiência. Não se trata de um tumor do córtex ou de uma neoplasia que conduzi-se à produção de hormonas em excesso ou em falta. Assim se originariam as alterações, de perturbações metabólicas, de suas combinações, como se compreensível que o mesmo

tipo de lesões destrutivas do tecido funcional da glândula, pudesse uma vez originar quadros em que predomina a perturbação do metabolismo hidro-salino, outras vezes quadros caracterizados por alterações do metabolismo dos hidratos de carbono, outras ainda quadros em que dominam as alterações da pigmentação? Estas expressões clínicas variadas da insuficiência supra-renal são mais facilmente explicáveis se admitirmos que o córtex produz um conjunto de hormonas diferentes, porventura elaboradas em diferentes regiões ou em diferentes células da sua estrutura, muito embora não tenha sido ainda possível caracterizar morfológicamente tais regiões ou tais células.

A clínica da insuficiência supra-renal mostra que os mineralo-corticóides, do tipo da desoxicorticosterona, são aqueles cuja carência é mais dificilmente suportável pelos doentes. Efectivamente, a maioria das vezes, não só são mais manifestas, clinicamente e laboratorialmente, as consequências da falta daqueles esteróides, como também a sua administração basta para manter a vida dos doentes e para lhes assegurar mesmo um equilíbrio compatível com o exercício das suas actividades sociais. Aliás estas verificações estão de acordo com o que se observa nos animais supra-renalectomizados.

No entanto, se investigarmos o estado das restantes funções supra-renais, verificaremos que também estão mais ou menos alteradas. As manifestações clínicas de hipoglicémia, o baixo nível da glicemia em jejum e sobretudo a curva característica da glicemia experimental com o seu decurso a baixos níveis e a sua acentuada hipoglicemia final, bem como a diminuta excreção urinária de 11-oxi-esteróides, atestam a insuficiente secreção de glico-corticóides. As perturbações da esfera sexual e a diminuição da excreção urinária de 17-cetosteróides e de estrogéneos atestam a insuficiente secreção de hormonas sexuais.

Mas, se algumas vezes as manifestações da falta de glico-corticóides dominam o quadro clínico e exigem um tratamento especialmente dirigido neste sentido, nunca encontramos síndromas supra-renais com predomínio de insuficiência das funções genitais, dado que estas estão principalmente a cargo das gónadas.

A cortisona — que, a par de marcada actividade mineralo-corticóide — é capaz de, por si só, manter vivos os animais supra-renalectomizados e de lhes aumentar a resistência ao «stress», mas para isso tem de ser empregada em muito maiores doses do que as de desoxicorticosterona.

Tem sido negado um papel fisiológico importante aos mineralo-corticóides, apesar da sua reconhecida actividade na cor-

recção dos síndromas de insuficiência supra-renal tanto no animal com o no homem, com o fundamento de que a Doca só em muito escassas quantidades foi isolada do córtex e de que não se encontrou neste qualquer outro mineralo-corticóide suficientemente activo.

No entanto, recentemente foi assinalada por SIMPSON e colaboradores, no sangue da veia supra-renal, uma substância com propriedades muito semelhantes às da própria DOCA. Esta substância, designada pelo nome de *Electrocortine*, foi pouco depois isolada por REICHSTEIN em forma cristalina. A sua estrutura parece corresponder à da Desoxicorticosterona com mais um oxidrilo em C<sub>16</sub>. Seria portanto a 16-hidroxi-11-desoxicorticosterona.

### 3) A patogénese da pigmentação addisoniana

O facto de a melanose ser um dos mais constantes sintomas da doença de Addison fez supor que a supra-renal tivesse um papel importante na regulação da melanogénese e da distribuição da melanina.

BROWN SÉQUARD, numa época em que se atribuía à medular um papel primacial, pôs a hipótese de que a adrenalina e a melanina se originassem a partir das mesmas substâncias e que um desvio metabólico levasse a um aumento de produção da melanina à custa da adrenalina. As relações metabólicas entre as duas substâncias, suspeitadas pelo seu parentesco químico, parecem confirmadas pelos trabalhos de NEUBERG, BLOCH, BARGER, ARNOW, CORI e outros. A hipótese de BLOCH, análoga à de BROWN SÉQUARD, de que, por falta de função medular, os metabólitos que deviam ser convertidos em adrenalina seriam transformados ao nível daquele em melanina, teve geral aceitação durante muito tempo.

Desde que o córtex passou a ser considerado em primeiro plano na fisiologia e na fisio-patologia da glândula, atribuiu-se a melanose a insuficiência cortical, chegando mesmo a localizar-se na zona glomerular a função reguladora da pigmentação (Walthard). Efectivamente, nos síndromas addisonianos de origem hipofisária, em que a atrofia da supra-renal deixa praticamente intacta a zona glomerular, não há hiper-pigmentação, donde a designação de «Addison branco».

No entanto verificou-se que a desoxicorticosterona, utilizada com êxito no tratamento da insuficiência supra-renal, não afectava sensivelmente a pigmentação. É certo que alguns autores referem que a pigmentação dos seus doentes se atenuou em

ia supra-renal tanto no  
mento de que a Doca só  
lada do córtex e de que  
mineralo-corticóide sufi-

sinalada por SIMPSON e  
ra-renal, uma substância  
às da própria DOCA.  
e de *Electrocortine*, foi  
N em forma cristalina.  
da Desoxicorticosterona  
portanto a 16-hidroxi-

### addisoniana

mais constantes sintomas  
i supra-renal tivesse um  
ogênese e da distribuição

ue se atribuía à medular  
e a adrenalina e a mela-  
s substâncias e que um  
de produção da mela-  
metabólicas entre as duas  
tesco químico, parecem  
BERG, BLOCH, BARGER,  
BLOCH, análoga à de  
ção medular, os meta-  
adrenalina seriam trans-  
a, teve geral aceitação

nsiderado em primeiro  
a glândula, atribuiu-se  
ando mesmo a locali-  
ladora da pigmentação  
mas addisonianos de  
supra-renal deixa prã-  
há hiper-pigmentação,  
,  
oxicorticosterona, utili-  
iência supra-renal, não  
certo que alguns auto-  
doentes se atenuou em

consequência do tratamento com aquele esteróide, e nós próprios observamos isso duma maneira mais ou menos constante nos nossos casos. Uma análise cuidadosa mostra, porém, que na realidade o pigmento diminuiu apenas aparentemente, em consequência dum maior turgor da pele e das mucosas por ter melhorado o estado de nutrição e de hidratação do doente. No epitélio distendido, a mesma quantidade de melanina fica distribuída por uma maior superfície. O mesmo sucede, como se sabe, com todos os doentes emagrecidos, que, ao recobrem o seu estado de nutrição normal, parece terem-se tornado mais claros.

Atribuiu-se também à mesma aparência enganadora a despigmentação referida por vários autores em addisonianos tratados com Cortisona. Alguns endocrinologistas de merecida reputação ainda recentemente afirmavam, como SOFFER no seu tratado publicado em 1951, que nenhum dos esteróides corticais conhecidos exercia qualquer efeito sobre a pigmentação. Contudo, observações rigorosas ultimamente efectuadas, mostram iniludivelmente que a hiper-pigmentação dos addisonianos se atenua sob a acção da Cortisona.

Este facto, a ausência de melanose na insuficiência supra-renal por hipo-pituitarismo, a observação de que a Corticotrofina é capaz de produzir pigmentações análogas às dos addisonianos, a verificação de que há um excesso desta hormona hipofisária no sangue dos addisonianos e ainda o aparecimento de pigmentação melânica em várias situações nas quais é de admitir um aumento de secreção de Corticotrofina (gravidez, supra-renalectomia, síndrome adeno-genital, etc.), levaram à conclusão de que é esta hormona a responsável pela hiper-pigmentação addisoniana. O efeito da Cortisona sobre a melanose da doença de Addison resultaria da sua conhecida acção inibidora sobre a secreção hipofisária da Corticotrofina.

Por outro lado, verificou-se que a Corticotrofina tem as mesmas propriedades melanóforo-dilatadoras e melanogénicas da «Intermedina» de Zondek sobre os melanóforos da rã.

A luz destes factos, parece estabelecida a origem hipofisária da melanose addisoniana. Continua porém em dúvida se as acções sobre o pigmento são devidas à própria Corticotrofina ou a outra hormona hipofisária, a Intermedina de Zondek. Nos estudos experimentais e terapêuticos com a Corticotrofina, que não se obteve ainda em estado de pureza, como se sabe, pode admitir-se que esta hormona esteja contaminada pela Intermedina e que sejam atribuíveis a esta última as acções sobre a pigmentação.

No entanto, os mais recentes estudos bioquímicos enca-

minham para a conclusão de que Corticotrofina e Intermedina sejam uma e a mesma coisa.

#### 4) O diagnóstico da doença de Addison

O quadro clínico da doença, plenamente desenvolvido, é bastante característico para que o diagnóstico não ofereça dificuldades. Não vale a pena repeti-lo aqui, visto que, a começar pela primorosa descrição feita pelo próprio ADDISON, este quadro encontra-se com facilidade nos livros de texto e nas inúmeras publicações sobre clínica da insuficiência supra-renal. O mesmo pode dizer-se das diferentes provas bioquímicas e biológicas que sucessivamente têm vindo enriquecer as possibilidades de diagnóstico.

No entanto, os quadros de início da doença, os casos leves e os oligo-sintomáticos põem muitas vezes, apesar da multiplicidade de recursos de que dispomos, problemas de muito difícil solução.

Não é necessário encarecer a importância vital do diagnóstico da doença de Addison. Sabemos, com efeito, que a insuficiência supra-renal acarreta um risco grave e permanente. Já dissemos que os addisonianos, mesmo quando correctamente tratados, oferecem uma resistência a variadas noxas muito inferior à dos indivíduos que têm funções supra-renais íntegras. Estes doentes podem ser vitimados por uma intercorrência infecciosa relativamente benigna, por uma intervenção cirúrgica de mínima importância, por um traumatismo insignificante, sobretudo se ignoram a sua doença ou se não se tratam com a regularidade e o cuidado convenientes.

Sabemos também que o diagnóstico da crise de insuficiência supra-renal aguda, perigo que impende continuamente sobre o addisoniano, nem sempre é fácil quando tal crise incide sobre um indivíduo que tinha um quadro inicial, oligo-sintomático ou leve da doença.

Impõe-se portanto que esgotemos todos os recursos para estabelecer o diagnóstico nos casos duvidosos.

Todo o addisoniano, por mais leve que seja o seu grau de insuficiência, necessita de ser tratado e vigiado, para lhe ser dada a máxima protecção possível contra as crises agudas. Necessitam ainda, o addisoniano e os seus familiares, de tomar conhecimento da doença, não só para adoptarem as precauções adequadas, como ainda para poderem informar o clínico que porventura venha a ter de o tratar durante uma crise ou durante uma emergência que possa desencadear a crise.

Voltamos a sublinhar os inconvenientes do conceito de Addisonismo, a que aludimos no início desta palestra, pela confusão que pode suscitar entre quadros de verdadeira insuficiência supra-renal e quadros que possam assemelhar-se-lhe.

O essencial, em face dum indivíduo de hábito astênico, hipotenso, hiper-pigmentado, anoréxico, dispéptico, emagrecido, hipodinâmico, é saber se tem ou não uma insuficiência supra-renal inicial ou latente.

Nos casos em que um ou outro sintoma próprio da doença possa tomar suficiente vulto para fazer suspeitar dela, embora faltem alguns dos restantes sintomas cardinais, não deve esquecer-se a existência de quadros oligo-sintomáticos, algumas vezes tanto ou mais graves do que aqueles que se apresentam com sintomatologia completa.

Efectivamente, um sintoma tão característico da doença como é a hipotensão, pode faltar. Em alguns casos a tensão pode ser mesmo manifestamente elevada, porque a doença incidiu sobre um indivíduo previamente hipertenso. Já tivemos ocasião de observar quatro destes casos, que, como é de supor, põem difíceis problemas de diagnóstico e sobretudo de terapêutica.

Estão descritos casos comprovados de Addison, alguns deles com necrópsia, sem qualquer alteração da pigmentação. Noutros a pigmentação é tão discreta e incaracterística que não pode servir de elemento diagnóstico.

Em um dos doentes que tivemos ocasião de observar, com pigmentação característica, hipotensão e síndrome humoral, não havia adinamia. Tratava-se dum jovem trabalhador rural que tinha exercido o seu mister até ao dia em que foi enviado ao hospital.

Mesmo quando o quadro clínico é suficientemente expressivo, é de regra fazerem-se, além, das análises de rotina, curva de glicemia, doseamento do sódio, do potássio, do cloro e da ureia no sangue, bem como radiografias do tórax e das regiões lombares e análise citológica de sangue, não só para confirmação e precisão do diagnóstico, mas também para avaliação do grau de insuficiência.

Os resultados destes exames podem ser inteiramente negativos, mesmo em casos cujas características clínicas sejam típicas da doença. Esta circunstância não invalida de nenhum modo o diagnóstico, visto sabermos que o síndrome humoral pode faltar nos períodos inter-críticos e que os dados radiológicos e hematológicos não são constantes. Podem no entanto alguns destes exames, quando revelam alterações, fornecer-nos indicações para aquilatarmos do estado do metabolismo hidrocarbonado e hidrosalino.

A radiografia do tórax pode dar-nos, além de sugestões etiológicas, pela presença de lesões específicas pulmonares, uma sombra cardíaca correspondente a um coração hipoplásico, considerado por muitos clínicos de grande importância diagnóstica. Devemos acentuar que as dimensões da área cardíaca não têm a importância decisiva que lhe tem sido atribuída, sobretudo se não forem comparadas com os outros elementos do quadro clínico. Temos visto nos casos em que co-existe hipertensão áreas cardíacas de dimensões normais ou mesmo aumentadas, como aliás é natural que suceda. Do mesmo modo, em doentes com insuficiência cardíaca as dimensões do coração podem estar aumentadas por dilatação das suas cavidades, como tivemos ocasião de observar numa doente com síndrome de superdosagem de desoxicorticosterona.

As radiografias das regiões lombares podem mostrar calcificações das cápsulas supra-renais, como assinatura da etiologia tuberculosa. Há tendência a considerar actualmente este sinal como raro. Recordo-me de ter visto, no entanto, 5 ou 6 casos com calcificações das supra-renais, dois dos quais nos últimos meses. É necessário excluir a possibilidade de que as imagens de calcificação sejam atribuíveis a cartilagens costais ou a gânglios calcificados, sobrepostas às regiões supra-renais.

O quadro hemático frequentemente mostra um certo grau de anemia, as mais das vezes hipocrômica, linfocitose e eosinofilia. Nos períodos críticos ou pré-críticos, encontra-se muitas vezes, em vez de anemia, poliglobúlia por hemoconcentração. A poliglobúlia, em grau mais ou menos elevado, pode ocorrer mesmo em pleno período inter-crítico, como tivemos ocasião de observar num dos nossos doentes que em sucessivas análises citológicas mostrou em volta de 6.000.000 de eritrócitos por mm. com cerca de 110 % de hemoglobina. O tratamento com desoxicorticosterona fez baixar a contagem e o título de hemoglobina para valores normais.

Nos casos oligo-sintomáticos ou em síndromas duvidosos por quaisquer outras razões, em que os exames complementares atrás referidos não sejam alucidativos, temos naturalmente de recorrer a outros, que felizmente hoje abundam, mas que infelizmente, por motivos as mais das vezes económicos, nem sempre estão ao nosso alcance.

Quando o estado do doente inspira cuidados ou o suposto síndrome addisoniano é de certa gravidade, pomos inteiramente de lado as provas que podemos chamar «de provocação», pelos perigos que acarretam. Essas provas — de privação de sódio, de sobrecarga de potássio e de sensibilidade à insulina, com todas as suas variantes e combinações — podem provocar no

r-nos, além de sugestões específicas pulmonares, uma coração hipoplásico, com importância diagnóstica. A área cardíaca não tem o atribuída, sobretudo se os elementos do quadro clínico. A hipertensão áreas características aumentadas, como aliás, em doentes com insuficiência podem estar aumentadas, como tivemos ocasião de superdosagem de

es podem mostrar características assinatura da etiologia actualmente este sinal entanto, 5 ou 6 casos dos quais nos últimos de de que as imagens agens costais ou a gânglios supra-renais. mostra um certo grau ca, linfocitose e eosinocitos, encontra-se muitas por hemoconcentração. elevado, pode ocorrer mo tivemos ocasião de em sucessivas análises de eritrócitos por mm. de tratamento com desotítulo de hemoglobina

síndromas duvidosos exames complementares temos naturalmente de undam, mas que infeonômicos, nem sempre mudados ou o suposto e, pomos inteiramente de provocação», pelos e privação de sódio, lade à insulina, com podem provocar no

doente, se realmente tem uma insuficiência supra-renal, uma crise, cuja gravidade e evolução são imprevisíveis.

Abandonamos o uso sistemático da prova de ROBINSON-POWER-KEPLER por termos chegado à conclusão de que era pouco fidedigna, além de pouco cómoda. Vimos por várias vezes resultados negativos desta prova em doentes com segura insuficiência supra-renal.

A prova de THORN, que consiste na avaliação da resposta do córtex supra-renal à injeção de corticotrofina hipofisária, é considerada por alguns endocrinologistas como a mais simples e a mais útil das provas funcionais para o diagnóstico do Addison. A resposta do córtex traduz-se nesta prova por uma diminuição dos eosinófilos circulantes e um aumento da relação ácido úrico/creatinina excretados na urina.

Uma variante da prova utilizando a adrenalina em vez da corticotrofina, tem sido considerada por vários autores perfeitamente satisfatória. Os dois processos seriam equivalentes, desde que a adrenalina estimula a secreção da corticotrofina hipofisária. Uma objecção posta à prova executada com adrenalina é a de que o estímulo do córtex é indirecto e exige integridade da função hipofisária, quer dizer, seria primeiro prova da função hipofisária e, só depois, prova da função cortical. Outra objecção é a de que a adrenalina tem uma acção lítica directa sobre os eosinófilos.

Não temos ainda experiência destas provas que nos habilitem a formular sobre elas um juízo pessoal.

De utilidade manifesta são os doseamentos dos 17-cetosteróides e dos 11-oxiesteróides na urina, cuja diminuição na insuficiência supra-renal é habitualmente nítida. Têm contudo o inconveniente de serem demasiado onerosas entre nós, pelo que não temos podido utilizá-las sistematicamente.

A biopsia da pele pode ser de muito interesse para o diagnóstico diferencial com a hemocromatose e com as intoxicações metálicas crónicas. Não quero deixar de referir-me a um erro que corre em muitos livros de endocrinologia — alguns deles justamente bem reputados — acerca do diagnóstico diferencial histopatológico entre a hemocromatose e a doença de Addison. Consiste esse erro em atribuir à hemosiderina a pigmentação dos doentes de hemocromatose, quando na realidade ela é devida também a um excesso de melanina como no Addison. A hemosiderina deve-se apenas o tom metálico da pigmentação, já por si elemento clínico de diagnóstico. O exame histopatológico da pele mostra que na hemocromatose há melanina em excesso nas camadas basais da epiderme e hemosiderina na membrana basal e em volta dos vasos da derme.

Em sùmula, para diagnóstico dos casos duvidosos, cons-

tituem elementos de muito valor a *prova de THORN*, o *doseamento dos 17-cetosteróis e dos 11-oxisteróis na urina*, e ainda, em alguns casos, a *biopsia da pele*.

Nos casos em que persistem dúvidas depois de utilizados todos estes elementos de diagnóstico, é legítimo recorrer às provas «de provocação», se o estado geral do doente não as contra-indica. Em tais casos, que muito provavelmente não são de insuficiência supra-renal ou são formas muito atenuadas ou latentes desta insuficiência, não se corre qualquer risco grave e estas provas podem fazer excluir com segurança a doença.

Para o diagnóstico da insuficiência supra-renal secundária à doença de Simmonds, além do quadro clínico de insuficiência pluriglandular próprio desta última, são elementos de muito valor a prova de THORN executada com corticotrofina e a determinação do metabolismo basal que atinge valores muito baixos no Simmonds.

Na insuficiência supra-renal por hiperplasia cortical congénita o doseamento dos esteróides urinários pode dar a chave do diagnóstico, visto que é de regra nestes casos um aumento considerável dos 17-cetosteróides, enquanto os 11-oxiesteróides aparecem em quantidades normais ou sub-normais.

#### 5) O tratamento da insuficiência supra-renal

As primeiras tentativas de tratamento específico da insuficiência supra-renal datam de 1867, isto é, 12 anos depois de ADDISON ter descrito o quadro clínico em relação com as supra-renais. Os extractos da glândula usados nestas tentativas, bem como em outras que se lhe seguiram, foram de resultados nulos ou escassos. A descoberta da adrenalina levou, como já dissemos, ao ensaio desta hormona no tratamento da doença de Addison, também sem grande êxito.

Só em 1929 PFIFFNER e SWINGLE conseguiram obter extractos activos, que foram depois usados na clínica com resultados notáveis.

Entretanto foram-se tornando conhecidas as alterações humorais da doença, e, em 1933, LOEP e HARROP mostraram os benefícios do cloreto de sódio no seu tratamento; pouco depois, WILDER e SNELL assinalam a utilidade das dietas pobres em potássio.

Durante um longo período de cerca de 70 anos os progressos no tratamento da doença de Addison foram lentos e difíceis. Em 1936, os recursos terapêuticos de que se dispunha — medidas dietéticas, administração de cloreto de sódio e de glicose por diversas vias e opoterapia com extractos totais —

a de THORN, o doseamento  
s na urina, e ainda, em

idas depois de utilizados  
é legítimo recorrer às  
geral do doente não as  
o provávelmente não são  
rmas muito atenuadas ou  
tre qualquer risco grave  
om segurança a doença.  
a supra-renal secundária  
o clínico de insuficiência  
elementos de muito valor  
rticotrofina e a determi-  
valores muito baixos no

hiperplasia cortical con-  
rários pode dar a chave  
estes casos um aumento  
anto os 11-oxiesteróides  
b-normais.

#### supra-renal

nto específico da insu-  
é, 12 anos depois de  
relação com as supra-  
nestas tentativas, bem  
am de resultados nulos  
vovou, como já dissemos,  
a doença de Addison.

equiram obter extractos  
clínica com resultados

ecidas as alterações  
HARROP mostraram os  
amento; pouco depois,  
las dietas pobres em

de 70 anos os pro-  
dison foram lentos e  
de que se dispunha  
oreto de sódio e de  
m extractos totais —

melhoravam o estado do doente, prolongavam-lhe a vida durante  
mais ou menos tempo, mas não modificaram grandemente o pro-  
gnóstico da enfermidade.

A partir de 1936, com o isolamento e a síntese de esteróides  
corticais activos e com o alargar dos conhecimentos da fisio-  
patologia da glândula, o tratamento da insuficiência supra-  
renal foi-se tornando rapidamente eficiente, a tal ponto que o  
seu prognóstico é hoje inteiramente diverso.

Na realidade, os extractos totais de supra-renal, embora  
constituam à primeira vista um meio de tratamento mais lógico,  
nunca produziram os efeitos seguros e duradouros dos esteróides  
corticais puros, nomeadamente a desoxicorticosterona.

Sem falar no excessivo custo, que torna o seu uso perman-  
ente proibitivo para a quase totalidade dos doentes, os extractos  
totais apresentam o inconveniente de terem uma posologia pouco  
precisa, dado que são doseados biologicamente, e de só actuarem  
capazmente em doses muito elevadas. O seu título em princípios  
activos só é conhecido duma maneira aproximada porque  
necessariamente varia com o processo de extracção e com o pró-  
prio material de que é preparado, e o grau de actividade de cada  
extracto é avaliado globalmente pelos efeitos biológicos que  
produz.

É certo que os extractos totais têm a vantagem apreciável  
de não produzirem síndromas de hiperdosagem, ao contrário do  
que sucede com os esteróides puros, especialmente a desoxicor-  
ticosterona, mas não são adequados para um tratamento dife-  
renciado consoante os aspectos particulares de cada síndrome  
de insuficiência supra-renal como o são as combinações judiciosas  
de esteróides puros.

Antes do aparecimento da Cortisona, os extractos totais  
tinham grande utilidade como adjuvantes da desoxicorticosterona  
no tratamento das crises agudas e dos síndromas com forte com-  
ponente hipoglicémico, bem como no correcção dos fenómenos de  
hiperdosagem da mesma desoxicorticosterona, por haver, ao que  
parece, antagonismos entre algumas acções parciais das hormo-  
nas do córtex.

Desde que dispomos da Cortisona e do composto F, pare-  
ce-nos que são muito limitadas as indicações dos extractos totais.

Pelo seu custo relativamente reduzido, pelos seus efeitos  
rápidos e enérgicos, pela relativa facilidade do seu manejo, a  
desoxicorticosterona tornou-se o medicamento mais correntemente  
usado para tratamento da quase generalidade dos casos de  
doença de Addison.

É de observação comum que esta hormona, por si só, basta,  
na maioria dos casos, para manter os doentes num estado de

equilíbrio satisfatório e, em alguns casos, quase normal. Realmente parece ser a disregulação do metabolismo hidro-salino que mais concorre para invalidar estes doentes e para os precipitar na crise.

Das várias formas farmacêuticas em que esta hormona é apresentada, a de comprimidos para implantação é a que julgamos mais apropriada para o tratamento prolongado. Salvo os raros casos em que a implantação está contra-indicada, consideramos que ela deve ser sistematicamente empregada no tratamento da insuficiência supra-renal crónica. As razões para esta atitude, colhidas nas leituras que fizemos e mais ainda nos ensinamentos que nos deu a nossa experiência pessoal, podem resumir-se da seguinte maneira:

a) *A eficiência terapêutica aumenta* — Efectivamente os doentes são mais fácil e perfeitamente mantidos em estado de compensação do que quando tratados com injeções oleosas da hormona, com injeções cristalíferas ou com comprimidos sublinguais. Isto deve-se naturalmente ao facto de a hormona ser fornecida ao organismo duma maneira lenta e contínua, mais próxima do processo fisiológico de secreção glandular.

b) *Diminui a quantidade total de hormona necessária* para manter cada doente em estado de compensação, provavelmente pelo mesmo motivo. A redução da dose total tem não só a vantagem da economia que representa, mas ainda a de serem menores os efeitos tóxicos «à la longue», assinalados na experiência laboratorial e em alguns casos da prática clínica.

c) *Diminui extraordinariamente a frequência de administração da hormona*, o que se traduz para o doente, em comodidade e também em economia, se considerarmos as formas injectáveis.

Os inconvenientes deste método terapêutico são essencialmente o facto de obrigar a uma intervenção cirúrgica, aliás mínima, e o de obrigar a nova intervenção para corrigir a dose implantada, se esta se revelou excessiva ou insuficiente.

À parte os doentes com afecções renais e aqueles em que co-existe hipertensão, tratamos actualmente todos os nossos addisonianos por implantação subcutânea de comprimidos de acetato de desoxicorticosterona. Ao contrário de SOFFER, que obteve maus resultados em doentes de mais 40 anos, não vimos nos nossos casos que a idade avançada pudesse constituir contra-indicação.

A dose de cada implantação varia de doente para doente. Calculamo-la submetendo o doente a tratamento por injeção diária da Doca durante um longo período, nunca inferior a mês e meio. A dose diária inicial depende naturalmente da situação

casos, quase normal. Realdo metabolismo hidro-salino destes doentes e para os pre-

as em que esta hormona é a implantação é a que julga-mento prolongado. Salvo os está contra-indicada, consi-ramente empregada no tra-crónica. As razões para esta-emos e mais ainda nos ensi-experiência pessoal, podem

umenta — Efectivamente os te mantidos em estado de s com injeções oleosas da ou com comprimidos sublin-facto de a hormona ser ra lenta e contínua, mais ecreção glandular.

le hormona necessária para mpensação, provavelmente se total tem não só a van-as ainda a de serem meno-assinalados na experiência tica clínica.

a frequência de adminis-para o doente, em como-considerarmos as formas

terapêutico são essencial-tervenção cirúrgica, aliás ão para corrigir a dose a ou insuficiente.

renais e aqueles em que nente todos os nossos nea de comprimidos de ntrário de SOFFER, que mais 40 anos, não vimos l pudesse constituir con-

de doente para doente. tratamento por injeção lo, nunca inferior a mês aturalmente da situação

clínica, da qual podemos grosseiramente deduzir as necessidades do doente. Como de início a tolerância para a Doca é elevada, começamos por doses altas, que podem ir até 30 mgr. ou mesmo mais. A tensão arterial e o peso, determinados diariamente, indicam-nos se a dose é adequada. Consideramos excessivos, de acordo com THORN, os aumentos de peso superiores a 500 gr. diários na 1.<sup>a</sup> semana e a 300 gr. diários nas semanas subseqüentes, sejam quais forem as variações tensionais. Também diminuímos a dose da hormona se a tensão ultrapassa valores normais, embora não haja aumento excessivo de peso. A tensão e o peso podem variar independentemente em alguns casos, e basta haver excesso de qualquer deles para serem de temer fenómenos de super-dosagem.

Verificando diariamente a tensão e o peso, vamos diminuindo progressivamente a dose da hormona até obtermos uma situação de equilíbrio. A dose de manutenção é, em regra, bastante inferior à dose inicial, visto que as necessidades da hormona vão habitualmente diminuindo até certo ponto, no decurso do tratamento.

Simultaneamente com o tratamento hormonal, administramos cloreto de sódio pela boca, 2 a 6 gr. diários, consoante a tolerância digestiva do doente. Este suplemento salino dá-nos uma margem razoável para podermos corrigir eventuais fenómenos de super-dosagem e permite-nos que usemos doses menores de hormona. Por isso procuramos dar a cada doente a máxima dose de sal que possa tolerar.

A partir da dose de manutenção de Doca injectável, calculamos a dose da implantação.

Abandonámos as normas estabelecidas por THORN para o cálculo da dose a implantar, porque conduzem seguramente a doses excessivas, pelo menos entre nós, e por isso perigosas. Chegámos a estas conclusões logo nos primeiros ensaios de implantação a que procedemos, em colaboração com o Prof. JAIME CELESTINO DA COSTA. O único caso em que tivemos um síndrome de super-dosagem alarmante, que nos obrigou a retirar 4 dos 10 comprimidos implantados, foi aquele em que observamos integralmente as normas daquele endocrinologista americano. Depois disso passámos a ser mais cautos e procurámos estabelecer as nossas próprias normas.

Tivemos ocasião de estudar a velocidade de absorção em comprimidos de acetato de desoxicorticosterona implantados durante 64 dias numa doente. Verificámos que, em média, cada comprimido de 100 mgr. perdia 0,47 mgr. de hormona por dia, o que excede em mais de 50 % a absorção diária tomada por THORN, aliás um tanto arbitrariamente, como base dos seus cál-

culos. Tendo em conta que encontramos todos os comprimidos envolvidos por uma cápsula fibrosa, que certamente vinha diminuir a velocidade de absorção inicial, devemos concluir que nos primeiros dias da implantação devia ter sido absorvida uma quantidade de hormona mais que dupla da indicada por THORN como base de cálculo.

Também a afirmação dos autores americanos de que as necessidades diárias em relação à hormona implantada são 60 a 75 % das que correspondem à hormona injectada, não assenta em fundamentos convincentes. A nossa experiência mostrou-nos que essas necessidades eram muito menores.

Com estas bases, que não são ainda de maneira nenhuma rigorosas, mas que se revelaram suficientes para a prática clínica, estabelecemos como norma implantar um número de comprimidos de 100 mgr. ligeiramente superior a metade do número de miligramas da dose de manutenção diária no tratamento por injecções, ou seja, 12 comprimidos para 20 mgr., 6 comprimidos para 10 mgr., 3 comprimidos para 5 mgr. Isto representa pouco mais de um quarto das doses de THORN.

Os resultados obtidos com estas normas têm sido satisfatórios, com períodos de duração de 8 a 26 meses nos 28 doentes que temos tratados por este método desde 1946, alguns deles já implantados por 4 vezes.

A re-implantação requer habitualmente um período muito mais curto de estudo antes da intervenção do que a implantação inicial. Em regra basta uma ou duas semanas para se verificar se se modificaram as necessidades da hormona.

Por certo nem em todos os doentes o grau de compensação é o mesmo. Os resultados são muito melhores em uns do que em outros, logo desde os primeiros dias de implantação. Em alguns predomina a perturbação do metabolismo dos hidratos de carbono a tal ponto que a compensação só é perfeitamente satisfatória quando se lhes administra também cortisona. Aliás, sempre que isso nos foi possível, associámos a cortisona em pequenas doses — 12,5 a 25 mgr. diários —, por injecção ou «per os», intermitentemente por períodos de duas ou três semanas com intervalos de igual tempo. Em todos os doentes em que experimentámos a associação verificámos melhoras subjectivas apreciáveis e naqueles com evidente predomínio das perturbações do metabolismo hidrocarbonado, melhorou o estado geral, ao mesmo tempo que aumentou o peso e a capacidade para o trabalho.

A par do tratamento que acabámos de expor, o addisoniano deve ser advertido de que tem de evitar esforços violentos, longas exposições ao sol, abalos emocionais intensos, de que

nos todos os comprimidos  
ue certamente vinha dimi-  
devemos concluir que nos  
ter sido absorvida uma  
a da indicada por THORN

s americanos de que as  
mona implantada são 60  
na injectada, não assenta  
a experiência mostrou-nos  
nores.

ida de maneira nenhuma  
tes para a prática clínica,  
o número de comprimidos  
idade do número de mili-  
no tratamento por injec-  
20 mgr., 6 comprimidos  
jr. Isto representa pouco  
o.

ormas têm sido satisfa-  
26 meses nos 28 doentes  
desde 1946, alguns deles

ente um periodo muito  
o do que a implantação  
manas para se verificar  
ormona.

o grau de compensação  
iores em uns do que em  
implantação. Em alguns  
o dos hidratos de car-  
é perfeitamente satis-  
ibém cortisona. Aliás,  
tíamos a cortisona em  
s —, por injeção ou  
de duas ou três sema-  
dos os doentes em que  
melhoras subjectivas  
mínio das perturbações  
u o estado geral, ao  
a capacidade para o

expor, o addisoniano  
ar esforços violentos;  
tais intensos, de que

requer tratamento especial da sua doença durante infecções  
intercorrentes, traumatismos, intervenções cirúrgicas e outras  
circunstâncias que possam alterar a sua homeostase. A anestesia  
em caso de intervenção cirúrgica, deve ser judiciosamente esco-  
lhida e nunca estes doentes devem ser submetidos a raqui-anes-  
tesia nem à acção de anestésicos do tipo do pentotal ou da  
avertina.

Os addisonianos são extremamente sensíveis a um grande  
número de medicamentos, tais como os barbitúricos, os brometos,  
a codeína, a morfina, a tiroxina e a insulina. Tais medicamentos  
devem ser totalmente proscritos ou quando estritamente neces-  
sários, usados com extrema prudência.

A adrenalina, as sulfamidas e os antibióticos são, pelo con-  
trário, perfeitamente tolerados.

Se existe hipertensão ou qualquer afecção renal com ou sem  
hipertensão, o tratamento destes doentes torna-se extremamente  
difícil. Aqui são de grande utilidade os extractos totais do córtex  
e, em alguns casos, a cortisona ou o composto F, usados em  
doses o mais baixas possível, com intervalos mais ou menos  
longos. O uso da desoxicorticosterona deve ser evitado e,  
quando não pudermos de todo dispensá-lo, como sucedeu num  
dos nossos casos, há necessidade de vigiar estreitamente os seus  
efeitos para evitar os perigos de insuficiência cardíaca e renal.  
Também usámos doses mínimas em curtos períodos, com verifi-  
cação diária do peso, da tensão e do estado circulatório.

#### 6) O prognóstico da doença de Addison

Os dados estatísticos mostram que a duração média da vida  
dos addisonianos vem aumentando progressivamente. O primeiro  
grande passo é dado mercê dos extractos corticais activos, a  
seguir vem o emprego do cloreto de sódio e, nos últimos anos,  
a partir da introdução da Doca, as perspectivas melhoraram  
muito, sobretudo depois que se vulgarizou o método da implan-  
tação de comprimidos e mais ainda desde que se pode dispor  
de cortisona.

SOFFER apresenta uma duração média de 3 anos e meio para  
os 22 doentes que tratou desde o aparecimento da Doca até 1948.  
De 1939 a 1948 faleceram 9 destes doentes. cremos que, com  
os recursos, actuais, a duração média aumentou muito para além  
deste número.

Dos 28 doentes que tratamos por implantação desde 1946,  
faleceu uma de tuberculose pulmonar caseosa bilateral extensa,  
já em plena evolução quando foi implantada. Soubemos que fale-  
ceram mais 3 destes doentes — uma em crise aguda por falta de

tratamento, visto não ter comparecido para nova implantação, depois de ter sido por nós advertida durante cerca de dois meses de que se tinha esgotado já o efeito da última implantação; outra em consequência duma doença infecciosa aguda; outro por crise aguda desencadeada por causa que ignoramos, quase 2 anos depois de ter sido implantado. Este último doente padecia de tuberculose pulmonar activa.

Supondo que o tratamento é correctamente instituído, o prognóstico de cada caso é naturalmente influenciado pelas características clínicas que reveste. Os casos com hipertensão têm um prognóstico muito reservado. O mesmo sucede quando co-existe qualquer afecção renal.

Os casos de etiologia tuberculosa têm em regra pior prognóstico que os de atrofia, sobretudo se existem lesões activas em outros órgãos.

O predomínio de sintomas gastro-intestinais no quadro clínico é também desfavorável.

Em alguns casos, aliás raros, a doença apresenta um carácter benigno e é compatível com uma sobrevivência que vai até 10 anos e mais, sem ou quase sem tratamento activo. Alguns destes casos foram referidos antes do aparecimento da Doca e mesmo dos extractos totais.

Em casos ainda mais raros, podem verificar-se melhoras que chegam a fazer dispensar o tratamento hormonal. Assim sucedeu com um doente implantado por nós há cerca de 3 anos com dois comprimidos de 100 mgr., que faz actualmente a sua vida normal, passa perfeitamente bem e tem tensões em volta de 13 — 8. Da sintomatologia inicial não conserva senão a pigmentação característica. O síndrome humoral também não reapareceu.

#### 7) *A crise de insuficiência supra-renal aguda e o seu tratamento*

O síndrome de insuficiência supra-renal aguda pode aparecer súbitamente, em qualquer fase de evolução da doença, em consequência de várias noxas incidentais, como infecções, intoxicações, traumatismos, queimaduras, intervenções cirúrgicas, fadiga, abalos emocionais, etc.. Algumas vezes a crise surge sem que possamos descortinar a causa desencadeante. Outras resulta das quedas súbitas da glicemia, próprias da doença.

O quadro da crise é o dum shock grave, com profunda desidratação, colapso circulatório e insuficiência renal. Os fenómenos digestivos dominam em regra o quadro. O doente é tomado duma anorexia invencível, está permanentemente nauseado, vomita frequentemente e queixa-se muitas vezes de dores abdominais

tão intensa  
destes doe  
sequências  
tinal não  
casos em  
rapidament

A esti  
mento do  
da esfera  
meningeas,

Algun  
sação e ev  
aspectos de

Parece  
tipos de  
daquele tip  
esta ou aq  
cortejo siná

O diag  
existência d  
do doente e  
gência, pod  
porque entã

O qua  
perturbações

No ent  
Doca, e nes  
do potássio  
normal nos  
Doca, nesta

Devem

correctament  
crises é me  
a implantaçã

tados, duran  
A pató  
Sabemo

mento o des  
des, o deseque  
queda da ter  
coides e por  
Contudo, em  
continuar a  
seguramente  
da crise. A

ara nova implantação, te cerca de dois meses ima implantação; outra aguda; outro por crise ramos, quase 2 anos no doente padecia de

ente instituído, o pro- uenciado pelas caracte- n hipertensão têm um e de quando co-existe

em regra pior pro- xistem lesões activas

festinais no quadro

ença apresenta um obrevivência que vai nento activo. Alguns cimento da Doca e

car-se melhoras que onal. Assim sucedeu de 3 anos com dois te a sua vida nor- m volta de 13 — 8. ão a pigmentação ão reapareceu.

l aguda e o seu

aguda pode apa- ão da doença, em to infecções, into- nções cirúrgicas, a crise surge sem te. Outras resulta ença.

e, com profunda renal. Os fenó- doente é tomado nauseado, vomita lores abdominais

tão intensas que fazem suspeitar dum «ventre agudo». Alguns destes doentes têm sido laparotomizados, com as funestas consequências que são de prever. As perturbações do trânsito intestinal não são características, mas predomina a obstipação. Nos casos em que há diarreia, acentuam-se, como é natural, mais rapidamente a desidratação e o colapso.

A estes fenómenos, que constituem realmente um agravamento do quadro geral da doença, juntam-se perturbações graves da esfera neuro-psíquica: intensa agitação, sinais de irritação meníngea, delírio, perda do conhecimento e, finalmente, coma.

Algumas vezes a crise surge em pleno estado de compensação e evolui tão rapidamente para o êxito letal, que toma aspectos de morte súbita.

Parece-nos que não há razão para distinguirmos diferentes tipos de crise addisoniana consoante o predomínio deste ou daquele tipo de sintomas. Na realidade o quadro pode tomar esta ou aquela feição mas no conjunto manifesta-se todo este cortejo sintomático com maior ou menor intensidade.

O diagnóstico clínico não é difícil, desde que se conheça a existência da doença fundamental. A ignorância desta, por parte do doente e dos seus familiares que chamam o médico de emergência, pode conduzir a equívocos fatais, como já dissemos, por que então o diagnóstico pode oferecer dificuldades extremas.

O quadro humoral traduz também um agravamento das perturbações metabólicas da doença.

No entanto, a crise pode sobrevir em doentes tratados com Doca, e nestes casos, pode haver normalidade no teor do sódio, do potássio e do cloro no sangue. A tensão pode também ser normal nos doentes assim tratados e o aumento das doses de Doca, nestas condições, não melhora em nada a situação.

Devemos salientar mais uma vez que nos doentes tratados correctamente com esta hormona, a frequência e a gravidade das crises é menor, particularmente se o método de tratamento foi a implantação. Nunca vimos uma crise nos nossos doentes implantados, durante o período em que a implantação foi suficiente.

A patogenia da crise apresenta ainda muitas incógnitas.

Sabemos efectivamente que contribuem para o seu aparecimento o desequilíbrio hidro-salino por falta de mineralo-corticóides, o desequilíbrio hidrocarbonado por falta de glico-corticóides, queda da tensão por falta da acção reguladora dos mineralo-corticóides e porventura das substâncias pressoras de origem medular. Contudo, embora corrigidos todos estes defeitos, pode o doente continuar a piorar e vir a falecer. O quadro humoral não traduz seguramente todas as alterações metabólicas que estão na raiz da crise. As perturbações do metabolismo celular, por agora

inacessíveis aos métodos analíticos utilizados na clínica, necessitam de ser corrigidos para que a crise seja debelada.

Recentes investigações mostram que a desoxicorticosterona, ao mesmo tempo que estimula a excreção do potássio, dificulta a penetração deste catião nas células. Isto explica por que há alguns sintomas comuns aos quadros de insuficiência aguda e de super-dosagem de Doca — anorexia e acentuada fraqueza muscular, atribuíveis uma e outra a um *deficit* de potássio no interior das células. É provável que a acção benéfica da cortisona nas crises esteja relacionada com a permeabilidade das membranas aos iões e aos metabólitos necessários para os processos biológicos celulares.

O tratamento da crise exige uma pronta reposição de líquidos, sal e hidratos de carbono. Devem fornecer-se ao doente 3 a 4 litros de líquido por dia em soros isotónicos cloretado e glicosado, em gota-a-gota intravenoso ou em injeccção subcutânea. Se não se dispõe de soros seguramente isentos de pirogêneos é melhor recorrer apenas à via subcutânea, porque as reacções ao soro intravenoso causam ao doente um prejuízo que ultrapassa largamente os benefícios deste tratamento. Sendo assim, torna-se necessário fornecer rapidamente sal ao doente por injeccção intravenosa de soro cloretado hipertónico, de uns 40 c.c. repetida duas ou três vezes durante o dia.

As consequências funestas das reacções transfusionais nestes doentes levaram-nos a não usar plasma ou sangue total, senão nos casos em que a causa determinante da crise os indique formalmente.

A posologia da Doca no tratamento das crises depende do estado prévio do doente, dos seus valores tensionais e do estado de hidratação. Por via intramuscular pode dar-se em dose de 10 a 50 mgr. diários, consoante a situação, sempre sob estricte vigilância. É perigosa a convicção de que a crise pode resolver-se com doses brutais de Doca. Estamos certos de que, a partir de certos limites, a Doca em altas doses, longe de melhorar a situação, pode agravá-la consideravelmente. É claro que se reduzirá imediatamente a dose se a tensão atinge valores excessivos, se se esboça tendência hidropígna ou se aparecem quaisquer sinais de insuficiência cardíaca.

Nunca vimos efeitos favoráveis com o glicosido solúvel de desoxicorticosterona por via intravenosa.

A Doca não deve usar-se para tratamento da crise sem se lhe associar extracto total ou cortisona.

O extracto total, para actuar eficazmente, tem de ser administrado em doses muito elevadas: 20 a 50 c.c. por via intravenosa e 20 c.c. por via subcutânea, de entrada, continuando

utilizados na clínica, necessa-  
se seja debelada.

que a desoxicorticosterona,  
ção do potássio, dificulta  
. Isto explica por que há  
le insuficiência aguda e de  
acentuada fraqueza mus-  
cít de potássio no interior  
benéfica da cortisona nas  
abilidade das membranas  
para os processos biológicos

onta reposição de líquidos,  
er-se ao doente 3 a 4 litros  
cloretado e glicosado, em  
subcutânea. Se não se dis-  
ogêneos é melhor recorrer  
ções ao soro intravenoso  
ultrapassa largamente os  
ssim, torna-se necessário  
r injeção intravenosa de  
c.c. repetida duas ou três

ções transfusionais nestes  
ou sangue total, senão nos  
crise os indique formal-

to das crises depende do  
es tensionais e do estado  
pode dar-se em dose de  
ção, sempre sob estric-  
e a crise pode resolver-se  
certos de que, a partir  
es, longe de melhorar a  
ite. É claro que se redu-  
tinge valores excessivos,  
se aparecem quaisquer

n o glicosido solúvel de  
amento da crise sem se

mente, tem de ser admi-  
a 50 c.c. por via intra-  
le entrada, continuando

com 20 c.c. por via subcutânea de duas em duas ou de quatro  
em quatro horas até ser jugulada a crise.

Vimos, no entanto, muito melhores e mais prontos resul-  
tados com a cortisona nestas situações.

Em dois casos extremamente graves que tivemos ensejo de  
tratar, as melhoras foram verdadeiramente espectaculares ao fim  
de algumas horas depois da primeira injeção de 200 mgr. de  
cortisona. Os doentes recuperaram prontamente a consciência  
e a força muscular a ponto de se poderem sentar na cama, tor-  
naram-se calmos e menos queixosos, o estado de hidratação,  
avaliado pelo aspecto da língua, melhorou extraordinariamente,  
o apetite voltou, e desapareceram os sintomas digestivos. No dia  
seguinte podia dizer-se que a crise tinha desaparecido.

Anteriormente ao aparecimento da cortisona, vimos falecer  
todos os doentes em que a crise tinha atingido as proporções que  
atingiu nestes dois casos.

A dose de cortisona aconselhável parece-nos de 200 mgr.  
de entrada, seguidos de 100 mgr. de 12 em 12 horas nas 24 horas  
seguintes, baixando em dias sucessivos para 100, 50 e 25 mgr.  
diários.

Embora o efeito da cortisona por via oral seja mais rápido  
do que por via parentérica, as primeiras doses, pelo menos, têm  
de ser dadas por injeção, devido à intolerância digestiva e à  
frequência dos vômitos que se observam nestes estados.

É necessário procurar levantar rapidamente a tensão por  
meio da adrenalina, do simpatol, da efetonina ou de qualquer  
droga equivalente. Vimos efeitos rápidos e intensos, sem quais-  
quer fenómenos secundários, numa addisoniana a quem injecta-  
mos por via hipodérmica, 0,3 mgr. de nor-adrenalina. A tensão  
subiu de 9 — 4 para 13 — 8 dentro de 2 minutos e manteve-se  
por este nível durante mais de uma hora. cremos que o uso  
desta droga em gota-a-gota intravenoso permitirá manter os  
doentes prolongamente com níveis tensionais satisfatórios.

É claro que o tratamento específico da crise tem de ser  
acompanhado, na medida do possível, do tratamento da causa  
ou causas que lhe deram origem.

Como disse de início tratei apenas de alguns aspectos  
do tema, como não podia deixar de ser, e escolhi os que me  
pareciam de mais interesse. Deliberadamente repeti alguns pontos  
que julguei conveniente salientar e insisti naturalmente naqueles  
aspectos em que poderia trazer algo da minha contribuição pes-  
soal. Perdoem-me se esta orientação tornou a exposição pouco  
harmónica, mas pareceu-me ser a mais útil.