

**REAÇÃO DE ALARME E O SINDROME GERAL DE ADAPTAÇÃO. CONCEITO DE DOENÇAS DE ADAPTAÇÃO. IMPORTANCIA CLINICA E CIRURGICA. (\*)**

DR. ATTILIO Z. FLOSI

Ex-Fellow do Institute of International Education

SUMARIO

- a) Preambulo.
- b) Conceitos e Terminologia.
- c) Reação de Alarme. Estudo do choque e contra-choque. Importancia das glandulas endocrinas e dos fatores re-  
nais e hepaticos.
- d) Anatomia Patologica do Sindrome Geral de Adaptação.
- e) Metabolismo dos hormonios do cortex supra-renal.
- f) Mecanismo endocrino do Sindrome Geral de Adaptação.
- g) Aplicações Clinicas:
  - a) Anorexia dos enfermos.
  - b) Evolução da Molestia de Addison.
  - c) Etiologia e Evolução do Sindrome de Simmonds.
  - d) Diabetes.
  - e) Amenorrea.
  - f) Deficiencia do Crescimento.
  - g) Sindrome de Waterhouse-Friderichsen.
  - h) Sindrome de Cushing.
  - i) Ulceras gastro-intestinais.
  - j) Apendicite.

---

(\*) Aula de encerramento do CURSO SINTETICO DE ENDOCRINOLOGIA patrocinado pela Sociedade de Nutrição e Endocrinologia, realizado em Março de 1947 no Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

- k) Eclampsia.
  - l) Alergia.
  - m) Balanço Negativo do Azoto nos traumatizados e queimados.
  - n) Disionia Paludica.
  - o) Constituição timo-linfatica.
- h) Conclusões.
- i) Doenças de Adaptação: hipertensão arterial, febre reumática, periarterite nodosa, nefrosclerose.

PREAMBULO — A capacidade de adaptação do organismo, condicionando o equilíbrio dos distúrbios orgânicos e funcionais, nesta luta contínua pela sobrevivência, constitui uma das características fundamentais dos seres vivos. Assim, poderíamos citar as hipertrofias orgânicas, visando o equilíbrio de funções deficientes, as reações imunitárias, mobilizando células e substâncias químicas na luta contra as infecções, como exemplos de mecanismos de adaptação e de defesa. Uma das características essenciais de todas essas reações é a sua especificidade, isto é, são processos parciais com fins limitados, diferentes consoante o agente desencadeador. Todavia, pesquisas recentes, realizadas nas universidades canadenses e norte-americanas, vieram demonstrar uma nova modalidade de reação geral, inespecífica, na qual toma parte relevante o sistema endócrino.

Com efeito, estudos metabólicos demonstram que todas as vezes que o organismo vivo é lesado, como nas infecções, queimaduras, traumatismos etc. etc., processam-se várias alterações metabólicas, que são sempre idênticas e independentes do agente agravante, adaptando o organismo às novas condições e elevando os sistemas de defesa ao máximo de sua eficiência. Tais alterações gerais constituem o denominador comum de todas as reações orgânicas que se processam no síndrome geral de adaptação.

CONCEITOS — A Selye e colaboradores da Universidade de Montreal devemos os trabalhos fundamentais, assim como os conceitos sobre esse novo síndrome da patologia geral.

*O síndrome geral de adaptação* constitui a soma de todas as reações sistêmicas, não específicas, do organismo, em face do agente agravante.

A evolução desse síndrome é extremamente complexa, variável segundo as condições do agente agravante e a capacidade rea-

cional do organismo, que é função de fatores hereditarios e adquiridos. Todavia, na sua forma esquematica e classica poder-se-á distinguir tres fases fundamentais:

- a) reação de alarme.
- b) fase de resistencia.
- c) fase de exaustão, esgotamento ou falencia.

A *reação de alarme* constitue a soma de todas as reações sistemicas, não especificas, decorrentes da exposição subita do organismo a estímulos para os quais não se encontra qualitativamente e quantitativamente adaptado. Algumas dessas reações, as primarias, representam apenas os fenomenos decorrentes da lesão em si, enquanto que as seguintes constituem processos de adaptação e reacionais, de sorte que, podemos diferenciar na reação de alarme duas sub-fases: choque e contra-choque.

Naturalmente, nem sempre essas duas fases estão bem individualizadas. Assim, o organismo pode não sobreviver ao choque, não havendo, portanto, as outras fases subsequentes. Por outro lado, muitas vezes, antes mesmo que se manifeste o choque, as reações do contra-choque tornam-se logo evidentes, seja pela elevada capacidade reacional do individuo, seja pela pequena intensidade ou duração do agente agravante.

No choque aparecem alterações passivas, sistemicas, intensas e subitas.

Pela continuidade do agente agravante, o organismo evolue para a *fase de resistencia* que representa a soma de todas as reações não especificas decorrentes da ação prolongada de um estímulo ao qual o organismo se adaptou, em virtude da continuidade de sua ação.

Essa fase é caracterizada pelo aumento de resistencia ao particular agente agravante, o que se processa paralelamente à diminuição dessa resistencia a outros eventuais fatores alarmantes que possam complicar a evolução dessa fase, de sorte que a adaptação a um determinado estímulo é feita às expensas da capacidade de resistencia a outros tipos de agentes agravantes. (Vide esquema n.º 1).

Finalmente, a *fase de esgotamento, exaustão ou falencia* representa a soma de todas as reações sistemicas, não especificas, resultantes da perda de adaptação à ação prolongada de um estímulo.

A capacidade reacional do organismo ao tipo particular de estímulo, que se denomina *resistencia especifica*, inversamente, *resistencia não especifica*, constitue a habilidade do organismo de reagir aos estímulos qualitativamente diferentes daqueles aos quais se adaptou.

A expressão “*energia de adaptação*” significa a habilidade do organismo em adquirir resistência ao agente agravante.

Verificou-se ainda que as alterações metabólicas que se processam no síndrome geral de adaptação podem acarretar lesões renais, cardíacas e articulares. (*Doenças de Adaptação*).

Com esses conceitos fundamentais podemos estudar, com mais detalhes, a evolução do síndrome geral de adaptação e o seu significado patogênico. Começaremos pela fase inicial, talvez a mais importante, isto é, a reação de alarme.

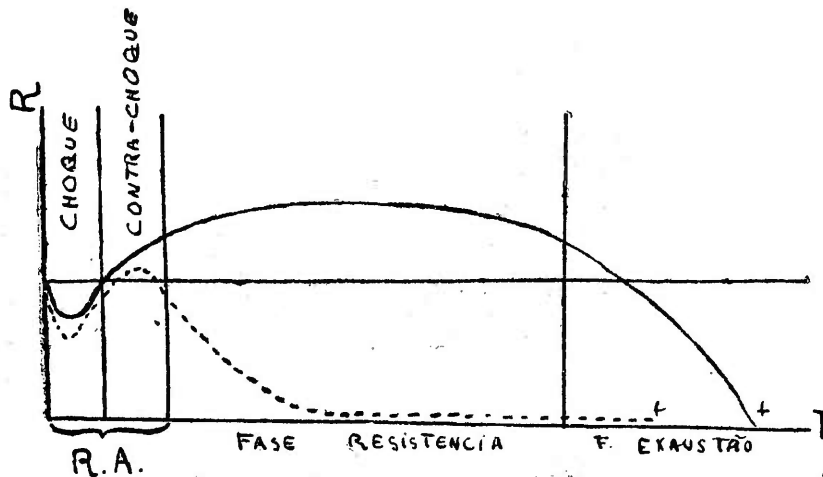


FIG. 1

Representação esquemática das modificações da resistência específica (linha cheia) e cruzada (linha pontuada) durante as três fases do Síndrome Geral De Adaptação.

A linha do tempo projeta-se na abcissa e o grau de resistência consoante a ordenada.

Nota-se que a resistência específica ao agente que atua sobre o animal diminui durante a sub-fase de choque da reação de alarme e aumenta durante a sub-fase do contra-choque atingindo o máximo de intensidade durante a fase de resistência; na fase final de esgotamento ou exaustão permanece abaixo do normal e finalmente o animal morre. A resistência cruzada, a agentes diversos daqueles que atuaram previamente, diminui no choque, mais acentuadamente do que a resistência específica, eleva-se discretamente na sub-fase do contra-choque ficando em nível sub-normal na fase de resistência. Isso indica que enquanto a resistência a um agente é adquirida pelo tratamento prévio com o mesmo agente, a resistência a outros agentes (resistência cruzada) encontra-se em nível sub-normal (Selye H. *The General Adaptation Syndrome and The Diseases of Adaptation. The Journal Of Clinical Endocrinology*. 6:117-230.1946).

**REAÇÃO DE ALARME** — Já vimos que nessa fase podemos distinguir duas sub-fases: choque e contra-choque. Todavia, antes mesmo do aparecimento do estado de choque, podem se processar no organismo algumas reações transitorias e de emergen-

cia, decorrentes do aumento de secreção da adrenalina, que constituem também reações de defesa e de adaptação. Assim, poder-se-á notar elevação de pressão arterial, dilatação dos vasos nutrientes do coração e músculos, aumento da frequência e intensidade dos movimentos respiratórios com dilatação bronquica, aumento da glicemia pela mobilização do glicogenio hepatico, enfim reações todas que procuram facilitar a defesa do organismo na luta pela sobrevivencia. \*

Entretanto, tais reações são fugazes, mas tem o merito de despertar um mecanismo mais complexo e duradouro de defesa e adaptação, que é propriamente a reação de alarme no contra-choque.

Com efeito, estudos recentes realizados na Universidade de Yale, pelo grupo de Long mostram que a adrenalina é possivelmente o elemento desencadeador da reação de alarme, estimulando diretamente a hipofise. Consoante Voidgt, a adrenalina atua diretamente sobre as glandulas supra-renais, estimulando-as.

*Etiologia:* — Todo o agente susceptivel de provocar a reação de alarme constitue um fator alarmante, incluindo-se, entre eles, os seguintes: choque traumatico, choque obstetrico, choque de gravidade, exercicio muscular, molestias infecciosas, hemorragias, choque nervoso, frio, oclusão temporaria de vasos, redução de tensão em oxigenio, queimaduras, drogas, toxinas bacterianas, raio X, radium e raios solares. Mesmo emoções (colera, medo, etc.), podem atuar como agentes alarmantes.

No choque, fase passiva, encontramos uma serie de perturbações clinicas e metabolicas que traduzem as lesões intensas e sistemicas. E' interessante notar que no contra-choque, fase de maior interesse, muitas dessas alterações clinicas ou metabolicas se normalizam ou tendem a apresentar desvios inversos aos do choque. Portanto, o contra-choque é uma reação que tende a normalizar as alterações do choque, aumentando as defesas organicas e adaptando o organismo à continuidade do estímulo. Assim, no estado do choque, encontramos: — queda de pressão arterial; aumento de frequência cardíaca; diminuição do tonus muscular, temperatura e diurese; redução do volume sanguineo e hemocentralização; tendencia à acidose; redução do tempo de sangria; diminuição do metabolismo basal e hipoglicemia; diminuição da cloremia e natriemia; hiperpotassiemia e hiperfosforemia. No contra-choque observa-se: — tendencia à elevação da pressão arterial; normalização da frequência cardíaca e elevação de temperatura; aumento do tonus muscular e diurese; regularização do volume sanguineo ou hemodiluição; elevação do metabolismo basal;

hiperglicemia; aumento do azoto não proteico; hipercloremia; elevação da natriemia e queda de potassiemia; aumento das globulinas circulantes; aumento de excreção do azoto urinario com balanço proteico negativo.

### Esquema n.º 2

Esquema mostrando as alterações metabólicas e morfológicas fundamentais encontradas na reação de alarme. Observar como no contra-choque as alterações encontradas no choque tendem à normalidade ou a desvios em sentido inverso.

|                           | CHOQUE                | CONTRA CHOQUE  |
|---------------------------|-----------------------|--|
| Pressão arterial .....    | ↓                     | ↑  |
| Frequencia cardiaca ..... | ↑                     | ↓  |
| Tonus muscular .....      | ↓                     | ↑  |
| Diurese .....             | ↓                     | ↑  |
| Cloremia .....            | ↓                     | ↑  |
| Natriemia .....           | ↓                     | ↑  |
| Potassiemia .....         | ↑                     | ↓  |
| Glicemia .....            | ↑↓                    | ↑  |
| Leucocitos .....          | ↑                     |  |
| Linfocitos .....          |                       | ↓  |
|                           | Hemoconcentração      | Hemodiluição   |
|                           | Acidose               | Alcalose   |
|                           | Hiperfunção medular   | Hiperfunção hipofisaria e cortical                         |
|                           | Descarga adrenalínica | Involução do timus e ganglios linfáticos.                  |
|                           |                       | Aumento do N urinario.                                     |
|                           |                       | Aumento dos 17 cetosteroides e 11 oxicorticoides na urina. |

No choque a redução da cloremia se observa mesmo após nefrectomia, notando-se também diminuição do cloro excretado na urina, parecendo, portanto, que a redução de sua concentração no sangue decorra de sua fixação em certos tecidos, principalmente nas partes traumatizadas.

O aumento da potassiemia é devido à saída do potássio intracelular. O aumento do fosforo no plasma seria devido a sua libertação nos processos catabólicos.

#### *Fator Hepatico no choque:*

Nem sempre o organismo consegue despertar a reação do contra-choque mesmo quando se procura auxiliar as defesas naturais pela terapeutica adequada. Com efeito, às vezes, o choque torna-se irreversível e, nestas condições, a terapeutica estimulando

te ou supletiva, visando restabelecer a hemodinamica e os disturbios metabolicos, não consegue equilibrar a falencia vasal periferica.

Trabalhos recentes de Shorr e colab. trouxeram alguns esclarecimentos ao mecanismo patogenico desse fenomeno de transcendente importancia pratica. Esses pesquisadores demonstraram que a anoxemia inicial do choque provoca a formação de uma substancia renal que atua sobre as arteriolas pre-capilares contraindo-as de modo a restabelecer o equilibrio circulatorio que se encontra profundamente perturbado no choque. Essa substancia vaso excitadora é conhecida pela denominação VEM. (Vaso excitador material).

Todavia, quando essa anoxemia se prolonga ou se intensifica, o figado passa a elaborar uma substancia vaso depressora (VDM ou vaso depressor material) que atua sobre as arteriolas pre-capilares dilatando-as, agravando, deste modo, o desequilibrio circulatorio, responsavel, em grande parte, pela sintomatologia e pelos disturbios metabolicos. Nessas condições, a anoxemia se acentua e maior quantidade de V.D.M. é lançada na circulação, pois só se observa aumento de sua produção como também o figado perde a capacidade de destrui-la, pois, o V.D.M. é elaborado e destruido pelo proprio figado. A ação continuada dessa substancia sobre as arteriolas pre-capilares impede a reversibilidade do choque:

Entretanto, quando o organismo consegue despertar a reação do contra-choque através do sistema medulo-hipofise-cortical, nota-se a normalização da hemodinamica e dos disturbios metabolicos. Nessa fase se observa maior secreção dos hormonios corticais.

O mecanismo de ação vasal desses hormonios possivelmente se relaciona com a ação dessas substancias renais e hepaticas, potencializando a atividade do V.E.M. ou neutralizando o V.D.M.

Os resultados praticos sobre o emprego terapeutico desses hormonios no choque tem sido discordantes. Consoante a experiencia de alguns autores, os hormonios corticais são ineficazes no tratamento do estado de choque. Todavia, segundo Selye, esses hormonios podem prevenir o estado de choque e facilitar o desenvolvimento do contra-choque, aumentando, deste modo, a resistencia organica. Possivelmente alguns tipos de trauma são me-

lhor combatidos com os hormônios do grupo S, isto é, 11-oxicorticoides, enquanto que, em outros, os hormônios electrolíticos, tipo desoxicorticosterona, dariam os melhores resultados. Experimentalmente se demonstra que os hormônios corticoides aumentam a resistencia dos animais em face dos seguintes fatores alarmantes: choque traumático, exercício muscular excessivo, choque peptonico, intoxicação pela agua, choque histaminico, obstrução intestinal, toxinas menstruais, toxinas microbianas, infecções, hepatectomia parcial, anoxia, calor, veronal e injeção de extratos de tecidos. Clinicamente tem se empregado os hormônios corticais no tratamento das seguintes condições: hemoconcentração devida a anestesia, confusão mental na febre tifoide ou no puerperio, molestias infecciosas, astenia devido a termo-terapia, e malária (grafico n.º 3), queimaduras, choque fetal, choque cirurgico, e traumas devidos ao calor ou frio excessivo, raios X etc.

Em conclusão, quanto ao emprego terapeutico dos hormônios corticais no tratamento do choque e condições associadas ainda não se observa uniformidade de resultados obtidos por diferentes autores.

Na quasi totalidade dos trabalhos clinicos empregou-se o extrato cortical total ou o desoxicorticosterona. O extrato cortical possui os varios tipos de hormônios ou fatores hormonais, todavia, em concentração diminuta, de modo que, dever-se-á emprega-lo em doses elevadas e em aplicações repetidas, caso contrario, os resultados praticos serão nulos. O desoxicorticosterona é mais ativo, porém sua ação é limitada, atuando apenas sobre o metabolismo hidrico e mineral. Possivelmente, quando se obtiver extratos corticais mais completos e mais ativos ou então hormônios sinteticos com polivalencia de ação, os resultados praticos corresponderão mais fielmente à expectativa decorrente destes conhecimentos doutrinarios.

Portanto, processam-se profundas alterações metabolicas na reação de alarma. O aumento de potassiemia e a diminuição da natriemia e da cloremia seriam para Selye expressão de insuficiencia supra-renal relativa.

Essa hipofunção supra-renal relativa estimularia a secreção do hormônio corticotropico hipofisario. Sabemos que a secreção desse hormônio aumenta no contra-choque. De um modo geral, poder-se-á dizer que, havendo diminuição da concentração sanguinea de determinado hormônio circulante, a hipofise tende a



restabelecer o equilíbrio endócrino pelo estímulo da glandula que elabora esse hormônio deficitário, através de seus hormônios tropicos. Por outro lado, os hormônios secretados tendem a inibir a secreção do hormônio tropico-hipofisario correspondente. Assim, por exemplo, a hipofise, através das gonadotropinas estimulam as glandulas genitais. Os hormônios sexuais produzidos por essas glandulas deprimem a secreção dos hormônios gonadotropicos. Nas insuficiencias ovarianas ou testiculares primarias nota-se maior secreção dos hormônios gonadotropicos.

Portanto, essa hipotese de Selye, atribuindo á insuficiencia supra-renal relativa na reação de alarme o estímulo ao aumento da atividade hipofisaria parece logica e aparentemente bem fundamentada em fatos já estabelecidos sobre as interrelações glandulares.

Todavia, poder-se-á objetar que pelo fato de se encontrar tal disonia na insuficiencia supra-renal, isso não significa que todas as alterações electroliticas, do mesmo tipo, sejam condicionadas á identica alteração glandular. Assim, tal disonia (hiperpotassiemia, hiponatriemia e hipocioremia) pode ser devida ás alterações sistemicas diferentes ao mecanismo patogenico peculiar á insuficiencia supra-renal. Com efeito as características metabolicas desse disturbio endócrino é o aumento da excreção urinaria do cloro e sodio, fato não demonstrado no choque, tendo-se pelo contrario verificado nessa condição não haver aumento de excreção urinaria desses electrolitos.

Por outro lado, as pesquisas recentes de Long mostram que possivelmente o fator estimulante da reação hipofisaria é o aumento da secreção adrenalínica que se processa no inicio da reação de alarme.

Em conclusão, não se pode admitir, sem restrições, tal disonia do choque como expressão de insuficiencia supra-renal relativa.

Entre os desvios metabolicos verificados no contra-choque, destacamos alguns de maior significação biologica:

- a) elevação da glicemia.
- b) aumento das globulinas circulantes.
- c) aumento dos amino-acidos circulantes.
- d) balanço do N negativo.

Na fase de resistencia, as alterações metabolicas tornam-se menos nitidas, acompanhando aquelas verificadas no contra-choque, sendo que muitas se normalizam. O elemento mais importante dessa fase é o aumento de resistencia ao fator agravante, que desencadeou a reação de alarme. Na fase final de exaustão desaparece a resistencia aos fatores agravantes, notando-se diminuição do volume sanguineo, diurèse e glicemia.

Vejamos agora o mecanismo patogenico desses disturbios metabolicos, analisando inicialmente os estudos de anatomia patologica realizados no síndrome geral de adaptação.

**ANATOMIA PATOLOGICA** — As modificações estruturais de maior importancia no síndrome geral de adaptação são encontradas na cortex-supra-renal, na fase do contra-choque, quando se observa hipertrofia das celulas e eliminação dos granulos citoplasmaticos, elementos indicativos de maior atividade funcional. Sabemos que os hormônios corticais dissolvem-se nesses granulos de natureza gordurosa. Verdadeira hiperplasia celular é menos pronunciada. Verifica-se também diminuição do colesterol na cortex, outro fator indicativo de aumento funcional da glandula. Nota-se ainda maior expansão da zona cortical. Tais alterações se mantem na fase de resistencia e desaparecem na fase final de exaustão ou falencia.

Imediatamente, após a ação dos fatores alarmantes nota-se na medula supra-renal celulas vacuolizadas que perdem as granulações cromo-afins.

No lobo anterior da hipofise, observa-se hipertrofia e hiperplasia das celulas basofilas e perda das granulações citoplasmaticas, particularmente nas celulas eosinofilas.

A tireoide mostra sinais de involução e atrofia nas primeiras fases do síndrome, seguindo-se posteriormente por hiperplasia.

Tambem nas gonadas encontramos sinais de involução e atrofia.

No pancreas observa-se, na primeira fase, alterações no tecido acinar, ficando esse órgão mole e translucido, devido à necrose celular. No contra-choque esse órgão pode assumir o aspeto normal.

De maior significação são as alterações encontradas no timus e ganglios linfaticos. Precedendo a atrofia do timus, nota-se picnose e dissolução dos timocitós, sendo os seus detritos fago-

citados pelos macrófagos. Ao mesmo tempo, nota-se involução dos ganglios linfáticos e o do baço, diminuindo o numero de linfocitos circulantes. Estudos mais recentes vieram demonstrar a existencia de gama globulinas no interior dos linfocitos e órgãos linfoides, que são de fundamental importancia na formação de anticorpos. Aliás, já assinalamos, há aumento das gama globulinas circulantes, na reação de alarme, notando-se paralelamente acentuação do titulo imunitario do soro.

Observa-se ainda aumento do numero de leucocitos com neutrofilia e linfocitopenia; particularmente no contra-choque. Na fase inicial do choque, pode-se observar leucopenia. A ausencia de leucocitos é de mau prognostico.

Os eritrocitos tambem aumentam, podendo-se notar no inicio diminuição do numero, que, porém, é transitoria. O aumento do numero de hemacias se acompanha de reticulocitose.

Na fase do choque são frequentes as ulceras gastro-intestinais, particularmente no delgado. A cicatrização dessas ulceras é geralmente rapida. O apendice pode mostrar sinais de edema hemorrágico. As alterações dos outros órgãos são de menor importancia. Assim, as alterações pulmonares não são constantes, todavia, poder-se-á encontrar hiperemia, edema e mesmo blocos pneumonicos e transudato pleural. Observa-se diminuição do volume do figado, devido à redução do sangue circulante, podendo-se encontrar atrofia de celulas e processos degenerativos de infiltração gordurosa.

Os rins não mostram alterações significativas na reação de alarme. Todavia, na fase de resistencia ou exaustão são frequentes as alterações renais, cardiais, vasculares e articulares. Assim, poder-se-á verificar nefrite aguda ou nefroesclerose, particularmente quando os animais recebem dietas hipercloretadas. Às vezes, tais lesões renais são acompanhadas de hipertensão arterial, periarterite nodosa e formação de nucleos epiteloïdes semelhantes aos nódulos de Ashoff de febre reumatica. Tais alterações são semelhantes àquelas produzidas experimentalmente pela administração prolongada do hormonio cortical ou de extrato do lobo anterior da hipofise (doenças de adaptação).

Em resumo, a anatomia patologica da reação de alarme demonstra a existencia de profundas alterações de varios órgãos, sobressaindo-se as glandulas endocrinas e os órgãos linfáticos.

Com efeito, esquematizando, podemos dizer que particularmente no contra-choque se observa:

- a) sinais de hiperfunção da cortex supra-renal.
- b) sinais de possível aumento da atividade hipofisaria.
- c) involução do timus e ganglios linfaticos com libertação de globulinas.

Tais verificações vieram demonstrar a possível importancia das glandulas endocrinas no mecanismo patogenico da reação de alarme, fato esse confirmado por varios trabalhos experimentais.

De fato, verificou-se que a suprarrenalectomia ou hipofisectomia aboliem o contra-choque na reação de alarme. Assim, animais sem supra-renal ou sem hipofise são muito susceptíveis ao choque, mesmo quando se empregam fatores alarmantes pouco intensos, não se verificando a reação do contra-choque.

Observa-se nessas condições, hipocloremia, hipoglicemia pronunciadas, não reagindo o animal com a normalização dessas alterações humorais e não se observando involução do timus e órgãos linfoides.

Portanto, a anatomia patologica mostra sinais de hiperatividade da cortex supra-renal e hipofise no contra-choque. Por outro lado, trabalhos experimentais demonstram que tais glandulas endocrinas são imprescindíveis para a reação de alarme. A integridade das outras glandulas não é de fundamental importancia nas manifestações do syndrome geral de adaptação.

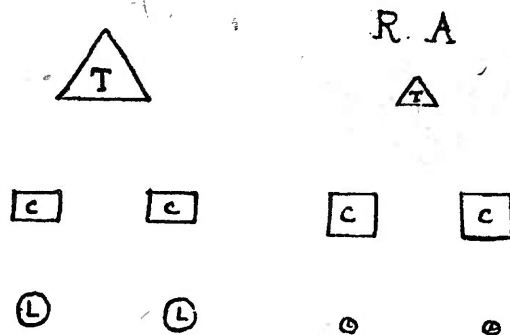


FIG. 4

*Esquema para ilustrar as modificações anatomo-patológicas fundamentais da reação de alarme. Nota-se involução do timus e ganglios linfaticos (L) paralelamente a hipertrofia da cortex supra-renal (C).*

## METABOLISMO DOS HORMONIOS SUPRA-RENAIS —

Estudos sobre a excreção dos hormônios corticais vieram confirmar os resultados estáticos da histo-patologia e da experimentação sobre a existência de hiperatividade hipofisária e cortical na reação de alarme (contra choque). Assim, verificou-se nessa fase do síndrome geral de adaptação aumento do conteúdo sanguíneo do hormônio corticotrófico que, como sabemos, é o hormônio hipofisário que estimula a cortex supra-renal. Por outro lado, verificou-se aumento da concentração dos hormônios corticoides e dos 17-cetosteróides na urina.

As substâncias corticoides representam o produto do metabolismo do "grupo S" dos hormônios corticais, isto é, daqueles hormônios que possuem um átomo de oxigênio no carbono 11 do núcleo esteroide e, por isso mesmo, são também denominados 11-oxicorticoides e que atuam sobre o metabolismo dos hidratos de carbono. (Sugar hormones). Entre esses incluímos o corticosterona, dehidrocorticosterona e composto E de Kendall.

Essas substâncias aumentam a neoglicogênese, isto é, a transformação de proteínas em hidratos de carbono.

Segundo Albright, esses hormônios são anti-anabólicos, isto é, impedem a síntese de aminoácidos para a formação de proteínas e aumentam a deaminação e conseqüentemente a transformação de aminoácidos em glicose, havendo, portanto, maior excreção de nitrogênio.

Experimentalmente, verificou-se que os hormônios corticoides, como por exemplo, o 11-deidro-17-hidroxycorticosterona acarretam acentuada atrofia do timus. Ora, como vimos, no contra-choque encontramos hiperglicemia, aumento das globulinas circulantes, maior excreção do azoto e involução do timus e ganglios linfáticos. Esses distúrbios metabólicos são perfeitamente explicáveis através da ação metabólica dos hormônios corticoides.

Na fase inicial da reação de alarme pode haver também aumento transitório de excreção do 17-cetoesteróides. Esses esteróides possuem um grupo cetônico no carbono 17 do núcleo fundamental e representam no homem produtos do metabolismo dos hormônios corticais e testiculares e na mulher apenas corticais. Portanto, a hipertrofia da cortex supra-renal na reação de alarme é associada com o aumento inicial dos hormônios do grupo S (corticoides) e do grupo androgênico (eliminados como 17-cetoesterói-

des), seguindo-se uma superprodução do primeiro grupo em detrimento do segundo grupo.

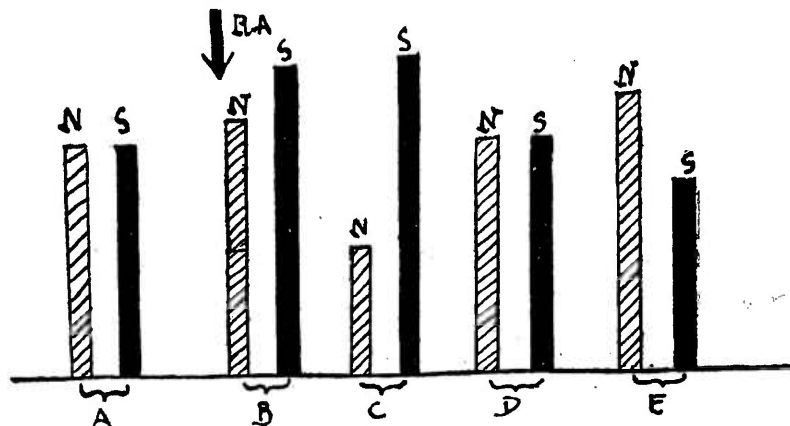


FIG. 5

Diagrama esquemático para ilustrar as relações entre os hormônios do grupo S e do grupo N durante as fases do Síndrome Geral de Adaptação. Os produtos metabólicos dos hormônios do grupo N são excretados na urina como 17-cetosteroides. Os hormônios do grupo S são excretados como 11-oxicorticoides. Normalmente existe um equilíbrio entre a produção dos hormônios do grupo N e grupo S (A). Após a atuação do agente alarmante, na sub-fase do contra choque, predomina a elaboração dos hormônios corticoides, que atingem um nível acima do normal. Pode haver também um discreto aumento dos hormônios do grupo N (B). Em seguida (C) a produção do hormônio N diminui continuando elevada a produção a secreção dos hormônios corticoides. Após um período de dias, semanas ou meses, dependendo das condições da experiência a produção hormonal se normaliza (D). Finalmente no período de recuperação pode haver um discreto predomínio dos hormônios do grupo N que são as substâncias anabólicas por excelência (E). (Esquema de Albright F. — *Cushing's Syndrome. The Harvey Lectures. Series XXXVIII: 123-186. 1942-1943. Ligeiramente modificado*).

Deste modo, fica esclarecido o mecanismo patogênico dos distúrbios metabólicos encontrados na reação de alarme, particularmente na sua sub-fase fundamental, que é o contra-choque.

Podemos, então, resumir a sequência das alterações endócrinas na reação de alarme: o fator inicial é a secreção adrenalínica pela medula supra-renal que estimula diretamente a hipófise, que passa a elaborar o hormônio corticotrópico. Ao mesmo tempo, observa-se diminuição dos outros hormônios hipofisários (tireotrópico, gonadotrópico, de crescimento, lactogênico, etc.). Tudo se passa como se houvesse um quantum de energia funcional para a elaboração dos diferentes hormônios hipofisários. A super-produção de um dos hormônios utilizaria essa energia com prejuízo funcional dos outros. Explica-se, deste modo, a involução das glân-

dulas sexuais, em ambos os sexos, com atrofia dos caracteres sexuais secundários, atrofia da tireoide, interrupção da lactação e do crescimento, etc., no decorrer do síndrome de adaptação.

O hormônio corticotrópico estimula a secreção cortical dos hormônios 11-oxicorticóides, que produzem: hiperglicemia, aumento das globulinas, aumento do N urinário, involução do timus, etc., isto é, os desvios metabólicos fundamentais da reação de alarme.

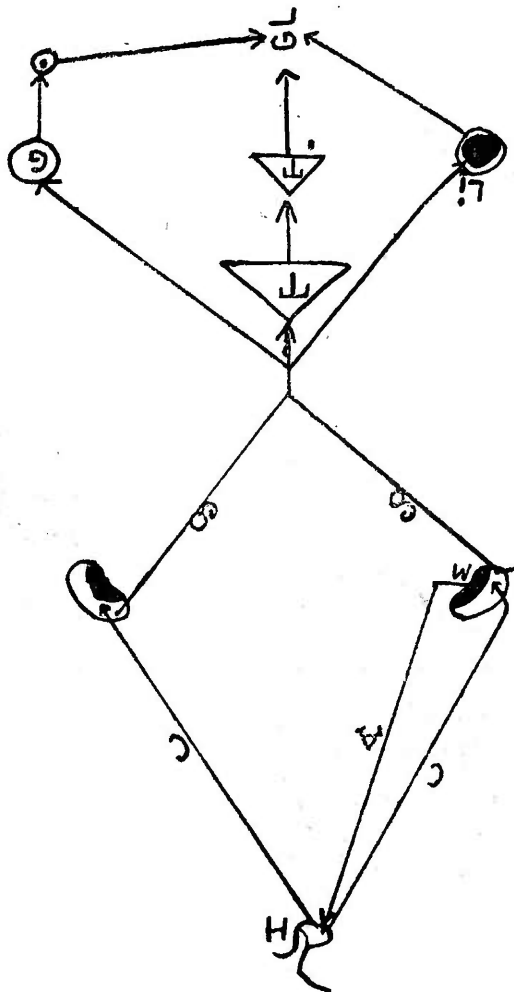


FIG. 6

*Esquema do Mecanismo Hormonal da Reação de Alarme.*

*Inicialmente a medula supra-renal (N) elabora a adrenalina (A) que atua sobre a hipofise (H) estimulando a produção do hormônio corticotrópico (C) que age sobre a corteza supra-renal estimulando a produção de hormônios corticóides (CO) que acarretam a involução do timus (T) e ganglios linfáticos (G) destruindo também os linfócitos (Li). Essas estruturas linfáticas libertam as gama-globulinas (Gl).*

Se quisermos ser finalistas em biologia, poderíamos afirmar que os desvios metabólicos do contra-choque são benéficos para o organismo, que obtém, deste modo, maior quantidade de subs-

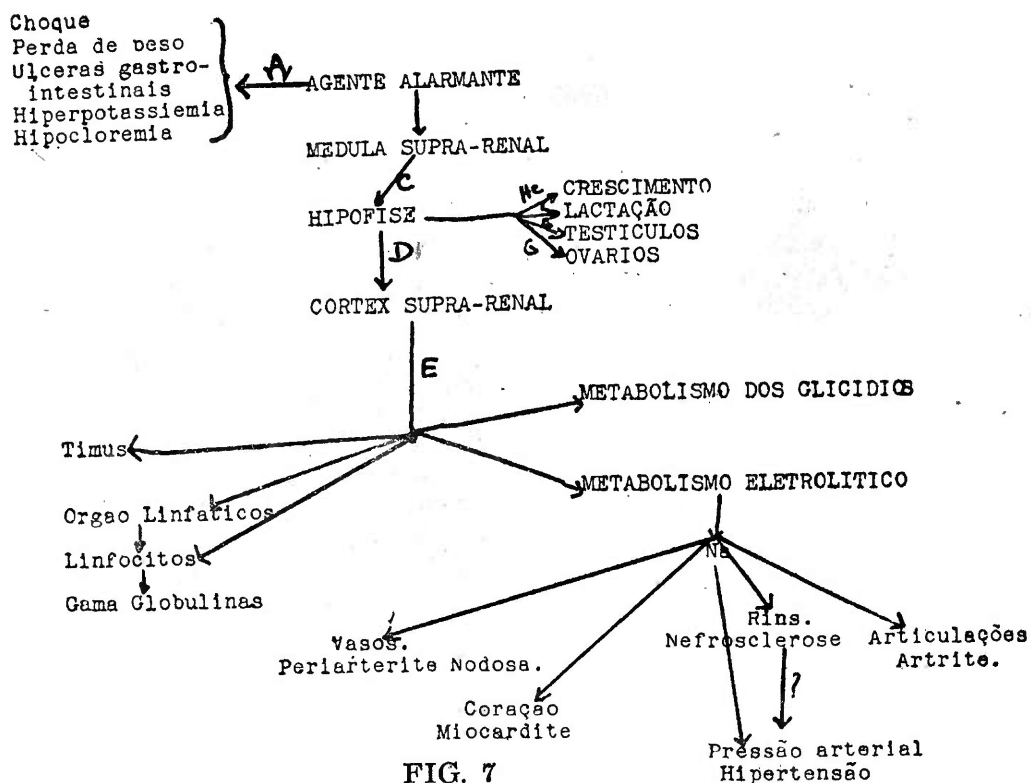


FIG. 7

*Interrelações Funcionais Durante o Síndrome Geral de Adaptação.*

Esse esquema mostra que os agentes alarmantes provocam o estado de choque, perda de peso e nitrogênio, formação de úlceras gastro-intestinais, aumento temporário de potássio e queda do cloro no plasma, através de um mecanismo ainda não elucidado (A), porém independentemente do mecanismo hipófise-supra-renal, pois, tais reações não são abolidas pela retirada da hipófise ou supra-renal, pelo contrario, nessas condições experimentais elas se manifestam mais intensamente. Os agentes alarmantes estimulam a medula supra-renal que através da adrenalina (C) excita a hipófise anterior aumentando a produção do hormônio corticotrófico (D) a expensas de outros hormônios hipofisários, como os (G) gonadotrópicos (G), lactogênico (L) e hormônio de crescimento (Hc). Através desse mecanismo a reação de alarme (infecções, traumatismos etc.) pode perturbar o crescimento somático e a lactação provocando ainda distúrbios da função ovariana e testicular. O hormônio corticotrófico (D) estimula a cortex supra-renal que passa a produzir em maior quantidade os hormônios corticoides (E). Esses hormônios atuam sobre o metabolismo mineral e dos glicídios provocando ainda involução do timus e ganglios linfáticos. Em virtude desses fenômenos involutivos libertam-se gama-globulinas que se relacionam aos fenômenos imunitários. Provavelmente as alterações dos vasos, renais e artríticas dependem em grande parte dos distúrbios do metabolismo mineral com retenção de sódio, pois, a sua produção e prevenção se relacionam intimamente à ingestão de sódio. Ainda não se sabe precisamente se a hipertensão arterial resulta diretamente das alterações do metabolismo mineral ou se é secundária a nefrosclerose.

Esquema de Selye H. *The general adaptation Syndrome and The Diseases of Adatation. The Journal of Clinical Endocrinology.* 6. 117-230. 1946. Ligeiramente modificado consoante os recentes resultados sob a ação da adrenalina sobre a hipófise, trabalhos esses realizados por Long e colab.



tancias energeticas para as reações organicas (hiperglicemia) e maior concentração de globulinas para a elaboração de anti-corpos para a luta contra eventuais infecções. O organismo, como um todo, se mobiliza para reagir e se adaptar ao agente agravante.

**APLICAÇÕES CLINICAS** — Muitas das observações clinicas tem agora uma explicação metabolica, isto é, podemos interpretar analiticamente alguns sintomas e, mesmo, evolução de algumas molestias.

a) *Anorexia dos doentes:*

A anorexia da fase aguda das molestias é fenomeno frequente. Ora, se nessa fase, diminue o ritmo da reparação dos tecidos, ficando o organismo inundado com material plastico e energetico, de sorte que não necessita de ingestão de alimentos, sobrevindo, consequentemente, a anorexia. Como assinala Albright, essa reação constitue um mecanismo de adaptação.

O homem primitivo, assim como os animais, quando traumatizados ou enfermos, tornavam-se incapazes de procurar os alimentos, de modo que o organismo se adaptava a essa condição, pela redistribuição endogena das substancias plasticas e energeticas.

b) *Evolução da Molestia de Addison:*

O paciente com insuficiencia supra-renal, apresenta carencia imunologica, tornando-se muito suscetivel às infecções que assumem sempre um carater grave, pela tendencia ao choque irreversivel, falecendo, muitas vezes, em hipoglicemia. Pelo mesmo motivo, os traumas em geral desencadeiam o choque com facilidade, daí o perigo das intervenções cirurgicas nesses pacientes, quando não convenientemente tratados. Os mesmos fatos se observam em animais suprarenalectomizados. Poder-se-á interpretar essas observações afirmando que havendo insuficiencia das glandulas supra-renais, a reação de alarme tambem é deficiente e o contra-choque nem sempre consegue equilibrar os graves desvios metabolicos produzidos no choque, que levam o paciente à morte.

c) *Etiologia e Evolução do Síndrome de Simmonds:*

Nesse síndrome, em que se observa um panhipopituitarismo com deficiencia global de todas as glandulas endocrinas, tambem se verifica carencia imunologica, susceptibilidade á infecções e tendencia ao choque irreversivel.

Esse síndrome aparece, com certa frequencia, no puerperio, principalmente nos casos de partos difíceis.

Poder-se-á interpretar essa falencia hipofisaria como consequencia do esgotamento funcional, em virtude da solicitação continua durante a gravidês, quando se observa hiperatividade de varios hormonios hipofisarios, particularmente do corticotropico, notando-se, tambem, através de eliminção dos corticoides urinarios, maior atividade da cortex supra-renal. A deficiencia das defesas orgânicas seria explicada pelas alteraçõs do sistema hipofise-suprarenal responsavel pelo contra-choque.

d) *Diabetes:*

Como no diabete existem varias perturbações metabolicas em que sobressaem aquelas relativas ao metabolismo de hidratos de carbono, era de se esperar alteraçõs intensas no decurso da reação de alarme. Com efeito, a experiencia clinica demonstra o agravamento do diabete complicado por traumas ou infecções, entim, por fatores alarmantes. Esses mesmos fatores podem ainda desencadear o diabete latente.

Thomsen estudou o efeito dos traumas em 144 pacientes não diabeticos. Em 66% dos casos observou hiperglicemia ou glicosuria. Esses disturbios são transitorios e, com raras exceções, desaparecem mesmo trinta dias antes do trauma. Esse pesquisador tambem estudou o efeito do trauma em diabeticos e observou, em 50% dos casos, agravamento da molestia. O trauma, como fator alarmante, acarreta aumento da secreção dos corticoides que agravam os disturbios metabolicos já existentes, pela acentuação da neoglicogenese com transformação de aminoacidos em hidratos de carbono.

e) *Amenorréa:*

Frequentemente, após traumas psicicos ou fisicos e infecções, observa-se amenorréa do tipo secundario, isto é, insuficiencia ovariana, devido à deficiencia do hormonio gonadótropico. Ora, esses fatores alarmantes produzem aumento de secreção dos hormonios corticotropicos com deficiencia dos outros hormonios tropico hipofisarios, inclusive dos gonadotropicos. Por outro lado, pela continuidade de ação dos fatores alarmantes, se estabelece o quadro de carencia proteica, pois, como vimos, os hormonios corticoides impedem a sintese de proteínas, podendo levar o paciente à caquexia. Na carencia proteica tambem existe elaboração deficiente de gonadotropinas, o que provoca amenorréa através de insuficiencia ovariana.

Nestes casos, o tratamento deve ser etiologico, isto é, devemos preliminarmente afastar os agentes alarmantes (infecções, traumas, abalos morais, etc.), pois, muitas vezes, após o afasta-

mento desses agentes se observa a recuperação da função ovariana, mesmo sem se usar a terapeutica hormonal estimulante.

f) *Deficiencia de Crescimento:*

Estudos mais modernos e detalhados sobre as deficiencias do crescimento demonstram que muitos pacientes não crescem por estarem sujeitos à ação continua de fatores alarmantes. Já vimos que a super-produção de hormonio corticotropico acarreta diminuição do hormonio de crescimento. Por outro lado, estudos experimentais demonstram em animais a ação dos hormonios corticoides, inibindo o crescimento, o que se verifica quasi imediatamente após a sua aplicação, sugerindo que há antes uma ação direta dessas substancias do que uma eventual inibição hipofisaria. Aliás, essas substancias, sendo fatores anti-anabolicos, pela sua propria natureza, inibem o crescimento. Portanto, nestes casos, devemos preliminarmente afastar os fatores alarmantes, tratar as infecções cronicas, traumas fisicos e morais, etc., e, com essas medidas, muitas vezes, restabelece-se o ritmo normal do crescimento, mesmo sem empregar a terapeutica estimulante hipofisaria que, na pratica, dá resultados parciais, ou os hormonios androgenicos que são fatores anabolicos (ex.: testosterona), portanto, estimulantes do crescimento.

g) *Sindrome de Waterhouse-Friderichsen:*

O sindrome de Waterhouse-Friderichsen constitue a insuficiencia aguda das glandulas supra-renais com hemorragia glandular no decurso de infecções, particularmente meningococica.

Selye interpreta essa insuficiencia glandular como o esgotamento funcional cortical decorrente do estimulo excessivo na luta contra essa infecção grave.

h) *Sindrome de Cushing:*

O sindrome de Cushing é uma molestia endocrina cujos sintomas e sinais fundamentais são: obesidade discreta com tendencia a se localizar na face e pescoço, deixando os membros livres, pele fina, avermelhada, mostrando, muitas vezes, estrias purpúricas, fraqueza e atrofia muscular, osteoporose, especialmente da coluна vertebral, hirsutismo sem virilismo, hipertensão arterial, arterio-arterioloesclerose com alterações renais e cardiacas, impotencia no homem e amenorréia na mulher e diabete resistente à insulina.

Consoante Albright em todos os casos há uma hiperfunção da cortex supra-renal com superprodução de hormonios corticoides

que, como vimos, têm uma ação anti-anabolica, isto é, dificultam a síntese de proteínas e aumentam a neo-glicogenese, isto é, o desdobramento de aminoácidos em hidratos de carbono, de modo que se estabelece o quadro da carencia proteica tissular, o que explicaria a fraqueza muscular, a pele fina com estrias purpúricas, a osteoporose, em virtude do deficit em matriz ossea, o diabetes resistente à insulina, etc.

A hipertensão arterial e as alterações cardio-renais são também observadas experimentalmente, quando se administra a animais hormônios cortico-supra-renais, como por ex.: o desoxicorticosterona. Na sua essência as alterações metabólicas encontradas no síndrome de Cushing são semelhantes às daquelas do síndrome geral de adaptação. Todavia, nos síndromes de Cushing o distúrbio glandular responsável pelas alterações metabólicas é primário, enquanto que no síndrome geral de adaptação corresponde à resposta à ação de fatores alarmantes. Entretanto, pensamos que no síndrome de Cushing existam outras perturbações metabólicas associadas, decorrentes de um distúrbio glandular mais complexo ou talvez neuro-glandular ainda não perfeitamente elucidado, pois, se apenas o aumento dos hormônios corticoides pudessem produzir o síndrome de Cushing na sua totalidade, era de se esperar que todos os pacientes submetidos à ação prolongada de fatores alarmantes evoluíssem para esse síndrome, fato esse que não corresponde à realidade clínica.

i) *Úlceras gastro-intestinais:*

A interferência de fatores emotivos na patogenese das úlceras gastro-intestinais tem sido assinalada por inúmeros pesquisadores. Ainda recentemente, no decorrer da última grande guerra, observou-se, com certa frequência, o aparecimento de úlceras gastro-intestinais, muitas vezes, com o caráter agudo, no seio de populações submetidas a bombardeio ou entre soldados após combate. São também frequentes essas úlceras em traumatizados e queimados. Ora, experimentalmente se constata a formação dessas úlceras na reação de alarme, como já vimos no estudo da anatomia patológica do síndrome geral de adaptação. Por outro lado, também já mencionamos entre os fatores alarmantes as emoções, queimaduras, etc., de sorte que poderia-se pensar que a genese dessas úlceras nessas condições se relacionaria com a reação de alarme. Outro fato interessante que desejamos realçar é o resultado obtido por Selye, prevenindo a formação dessas úlceras no decorrer da reação de alarme, pela administração, por via oral ou endovenosa de glicose.

j) *Apendicite:*

O aparecimento da inflamação aguda do apêndice no evoluir das molestias infecciosas não constitue raridade clinica. Por outro lado, vimos que na reação de alarme os hormônios corticoides provocam a destruição do tecido linfóide. Ora, o apêndice é particularmente rico desse tecido, de modo que na reação de alarme, sendo ele destruído, forma-se o edema local, rico em detritos celulares, condição favorável para o desenvolvimento de germens.

Em conclusão: o aparecimento de inflamação aguda do apêndice no decorrer de molestias infecciosas pode também se relacionar com a reação de alarme.

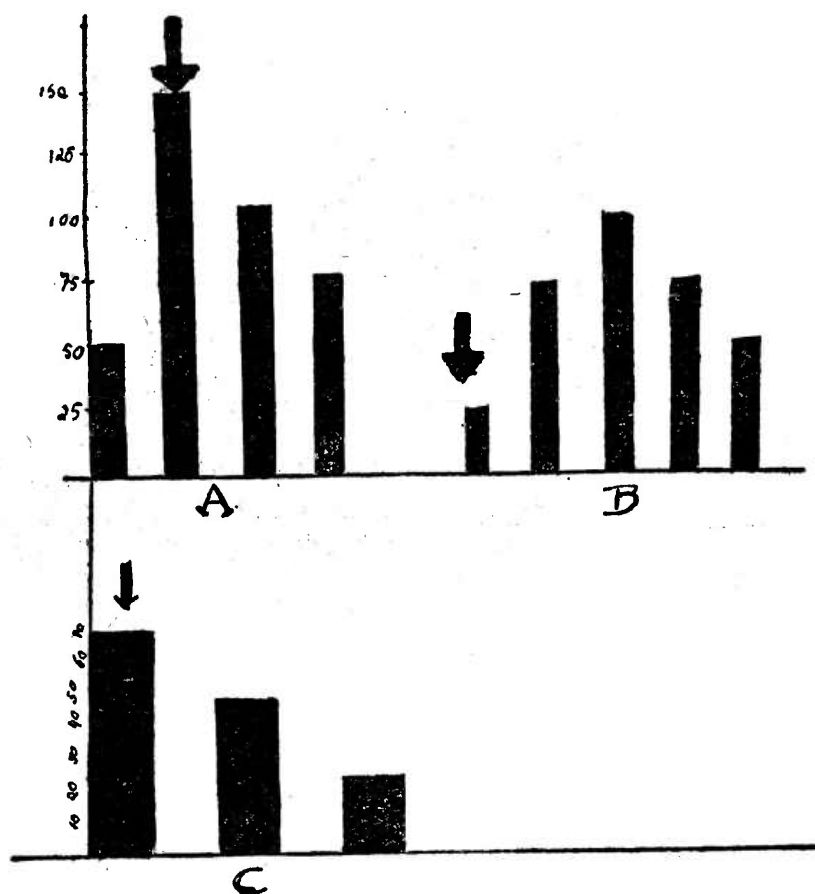


FIG. 8

Diagrama demonstrando a excreção de hormônios corticoides durante a reação de alarme ocorrida nas operações cirúrgicas (exemplo A: apendicectomia e exemplo B: colecistectomia) e durante infecções (pneumonia, exemplo C). Casos humanos registrados por Weil e Browne citados por Albright F. *Cushing's Syndrome. The Harvey Lectures. Series XXXVIII.* 123-186, 1942-1943. Nota-se que durante os atos cirúrgicos ou molestias infecciosas há aumento acentuado da produção de hormônios corticoides pela cortex supra-renal.

k) *Eclampsia:*

A patogenese da eclampsia é muito complexa, sendo esse um problema bastante contravertido. Todavia, recentemente, Smith and Smith procuraram demonstrar as semelhanças encontradas entre as reações que se processam na eclampsia e na reação de alarme, concluindo "that the adrenal cortical exhaustion may play a part in the alarming rapidity with which clinical manifestations may increase in severity in the pre-eclamptic patient. Up to a certain point, ovaractivity of the adrenal cortex may combat the toxin as in the first stages of the alarm reaction."

Assim, o mecanismo hormonal da reação de alarme também poderia interferir nas manifestações da eclampsia, particularmente na genese das lesões renais.

l) *Alergia:*

Consoante Williams, nos fenomenos alergicos observa-se uma perversão das reações normais do síndrome geral de adaptação. Sabemos que os hormônios da cortex supra-renal interferem no metabolismo hidrico e eletrolitico, regularizando a permeabilidade das membranas celulares e dos capilares. Ora, a base patogênica de muitas reações alergicas é justamente uma alteração da permeabilidade de vasos e de células. Segundo Williams, alterações da supra-renal seriam as responsáveis por tais distúrbios.

Entretanto, devemos acentuar que se trata de uma simples hipótese sem uma base experimental mais sólida, pois não há provas evidentes de que os fenomenos alergicos se processam através de alterações hormonais.

m) *Balanço metabólico negativo do azoto nos traumatizados e queimados:*

Pesquisas metabólicas sobre o balanço do azoto nos traumatizados e queimados tem demonstrado a negatividade do mesmo, isto é, a quantidade de azoto eliminada é maior do que a ingerida, fato esse observado, mesmo quando se administra dietas hiperproteicas.

Pode-se interpretar esses resultados à luz da reação de alarme, pois sabemos que os traumatismos, as queimaduras, etc., atuam como fatores alarmantes, despertando a reação da cortex supra-renal, que, através dos seus hormônios corticoides, aumenta o desdobramento de aminoácidos em hidratos de carbonos, condicionando o balanço proteico negativo.

n) *Disionia Paludica*. — *Constituição timo-linfática*:

Na malária humana (natural ou induzida), aviária e na induzida em macacos observa-se um desequilíbrio electrolítico humoral caracterizado por hiperpotassiemia, hipocloremia e hiponatriemia, quando se completa o ciclo esquisogónico eritrocítico, isto é, no momento em que os esquizontes maduros destroem as hemátias parasitadas. Esse distúrbio iónico paludico foi por nós denominado “disionia paludica.”

Habitualmente esse fenómeno dionico é transitorio, tendendo rapidamente á normalidade, de sorte que, na fase interparoxística, não se conseguem demonstrar tais anormalidades a não ser nos casos excepcionais complicados pelo aparecimento da insuficiência supra-renal paludica.

Discutindo a patogenese desse interessante fenómeno, mostramos a possível influencia de diversos factores concomitantes, inclusive do aumento inicial da secreção adrenalínica. (Teoria da hipersecreção adrenalínica). Como já tivemos a oportunidade de assinalar, a adrenalina pode determinar o aumento brusco e transitorio da potassiemia, como o observado na disionia paludica. Concluindo, afirmamos “portanto, no fim do ciclo esquisogónico eritrocítico a destruição de grande numero de hemátias determina o aumento da secreção da adrenalina com hiperpotassiemia e consequente hiponatriemia.” Por outro lado, excluimos a possibilidade de ser a disionia paludica habitualmente expressão da insuficiência das glandulas supra-renais, pois “a volta rápida da potassiemia e da natriemia á normalidade após o calafrio, traduz a adaptação funcional perfeita das glandulas supra-renais”

As pesquisas recentes sobre a reacção de alarme nas infecções mostram a possibilidade de ser a disionia paludica a expressão humoral dessa reacção na sub-fase do choque. Com efeito, sabemos que no inicio da reacção de alarme se processa o aumento rápido e transitorio da secreção adrenalínica que atua directamente sobre a hipofise, estimulando a produção do hormónio corticotropico. Esse hormónio age sobre a cortex supra-renal estimulando-a. Essa reacção cortical é a responsável pelas alterações metabólicas encontradas no contra-choque, quando se observa maior excreção dos produtos do metabolismo dos hormónios corticais. Ora, os hormónios corticais, como a desoxicorticosterona, provocam maior eliminação do potássio e retenção do cloro e do sódio, normalizando, portanto, a disionia do choque, que se caracteriza por hiperpotassiemia, hiponatriemia e hipocloremia.

Experimentalmente se demonstra que a administração de desoxicorticosterona, em doses elevadas durante o acesso paludico, po-

de prevenir a disionia paludica. Nestas condições antecipamos a reação natural do organismo. O grupo de Albright demonstrou recentemente o aumento da excreção do produto do metabolismo de certos hormônios corticais (17-cetoateroides) nos acessos paludicos, fato esse atribuído á reação de alarme.

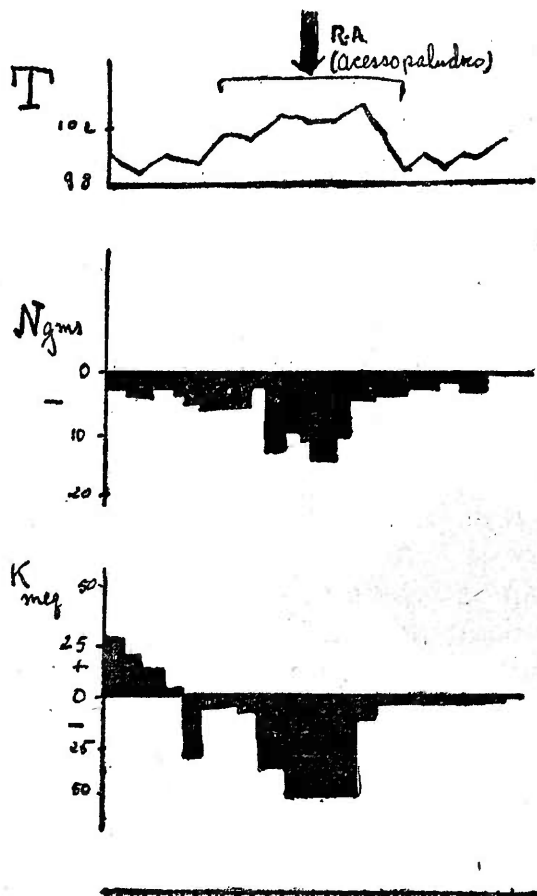


FIG. 10

*Metabolismo do Potássio e do Nitrogênio na Malaria.*

Durante o acesso paludico nota-se maior excreção do potássio e nitrogênio tornando-se o balanço desses elementos negativo. Entretanto a perda de potássio não se processa paralelamente a de nitrogênio. Na reação de alarme nota-se maior excreção de nitrogênio. O aumento do potássio urinário provavelmente representa não só o aumento do catabolismo proteico como também a excreção do potássio plasmático que se eleva nos paroxismos. Grafico retirado do trabalho de Howard e Bigham. *Movement of Potassium During the Protein Catabolic Reaction After Trauma.* — Conference on Metabolic Aspects of Convalescence. *Proceedings of the Josiah Macy Jr. Foundation.* June 15-16 — 1945. Interpretação pessoal dos resultados.

Por outro lado, o grupo de Howard demonstrou a existência de maior excreção de nitrogênio e de potássio nos acessos paludicos podendo o balanço desses elementos se tornar negativo,



fatos esses que correspondem as alterações metabólicas da reação de alarme.

Em conclusão, provavelmente o fenomeno da disionia paludica é a expressão humoral da reação de alarme que sobrevem nos acessos paludicos.

o) *Constituição Timo-Linfatica:*

Os patologistas antigos referiam-se com frequencia á constituição timo-lymfatica como responsavel pelas defesas organicas deficitarias e morte subita. Nesses casos, encontravam-se hiperplasia do timus e dos ganglios lymphaticos. Tal achado anatomo-patologico foi tambem notado com frequencia durante a primeira grande guerra em soldados acidentados subitamente. Ora, como quase a totalidade dos individuos morre em consequencia de traumas ou molestias não imediatamente normais, na fase que precede a morte se observa o syndrome geral de adaptação, quando o aumento da excreção dos hormônios corticoides provoca a involução do timus e dos ganglios lymphaticos, de sorte que poder-se-ia interpretar tais achados hipertrophicos como normais. Na realidade, nos casos de morte subita, não se trata de hipertrofia de timus e ganglios lymphaticos mas simplesmente falta de involução, em virtude da ausencia dos processos reacionais do syndrome geral de adaptação.

Por outro lado, os pediatras europeus tambem referiam-se com frequencia ao temperamento hipertimico-lymfatico que caracterizaria as crianças com vegetações adenoides e amigdalas grandes, hipotensão arterial, tendencia ao choque, carencia imunologica com infecções frequentes das vias respiratorias, digestivas e urinarias, supra-renais hipoplasicas, timus grande e ganglios lymphaticos enfiartados.

Poder-se-á interpretar tais constatações anatomo-clinicas consoante os ensinamentos do syndrome geral de adaptação. A falta de resistencia dessas crianças, coincidindo com a hipertrofia do timus e ganglios lymphaticos refletiria as reações deficitarias do syndrome geral de adaptação, em consequencia da hipoplasia das glandulas supra-renais que são o órgão fundamental nesses processos.

**CONCLUSÃO** — Esta concepção da existencia de reações gerais inespecificas, condicionando varias alterações metabólicas encontradas frequentemente na clinica, abre amplas perspectivas para o estudo da patologia humana.

Assim, muitas observações clinicas têm agora uma explicação patogenica mais satisfatoria, quando interpretadas consoante

os principios do syndrome geral de adaptação. Naturalmente, ao lado da realidade dos fatos da observação clinica e demonstráveis na experimentação, existem ainda muitas hipoteses que terão de sofrer modificações subseqüentes, pois esta nova fase metabolica da investigação clinica, em que se procura conhecer o mecanismo intimo dos fenomenos, é recente. Por outro lado, a patogenese de muitas das perturbações organicas é extremamente complexa e muito nos falta para o seu perfeito esclarecimento.

Não se pretende explicar exclusivamente através do syndrome geral de adaptação todas as características evolutivas das moles-tias mencionadas, porém apenas procurou-se despertar a atenção dessas reações sistemicas responsaveis pelas alterações metabolicas, que possivelmente interferem na genese dos fenomenos observados.

Não tencionando exagerar o amplo significado patogenico desse syndrome geral de adaptação, endossamos, com satisfação, as palavras de Greenwood and Woods, citados por Albright a proposito da concepção do estatus timo-linfatico: "a nucleus of truth is buried beneath a pile of intellectual rubbish, conjecture, bad observation, and generalization."

**DOENÇAS DE ADAPTAÇÃO** — Como já tivemos a oportunidade de analisar, o substratum patogenico do syndrome geral de adaptação é o aumento funcional das glandulas supra-renais, cujos hormonios são os responsaveis pelas varias alterações metabolicas que se observam na evolução desse syndrome. Por outro lado, no syndrome de Cushing, em que existe tambem essa hiperfunção tropical, observa-se com frequencia hipertensão arterial e alterações cardio-renais. Portanto, em ambos os syndromes, se processa a ação prolongada dos varios hormonios corticais.

Selye e colaboradores, da Universidade de Montreal, realizaram uma serie de trabalhos experimentais sobre a ação prolongada dos hormonios corticais e dos extratos hipofisarios em animais (ratos, camondongos, coelhos, cobaias, cachorros, etc.), observando que após certo periodo de tempo, variavel consoante as condições da experiencia, esses animais apresentavam alterações vasculares, renais e do miocardio, semelhantes àquelas encontradas nas nefrites agudas, nefrosclerose, febre reumatica, periarterite nodosa, notando ainda que os animais se tornavam hipertensos. Ora, é conhecida a frequencia e a importancia dessas

lesões em patologia humana, de sorte que procurou-se estudar as eventuais relações entre o síndrome geral de adaptação e tais doenças, que foram então denominadas doenças de adaptação.

Selye empregou de preferencia o desoxicorticosterona que, como bem sabemos, é um dos hormônios corticais, cuja ação fundamental se exerce sobre o metabolismo hidrico e eletrolítico. Na ausencia dessa substancia, nota-se maior excreção urinaria de cloro e de sodio, havendo retenção de potassio, havendo consequentemente o aparecimento do síndrome humoral da insuficiencia supra-renal (hiperpotassiemia, hiponatriemia e hipocloremia). Por outro lado, esse hormonio provoca retenção de cloro e de sodio e maior eliminção de potassio. Selye verificou que, administrando-se desoxicorticosterona a animais, particularmente quando se emprega concomitantemente uma dieta hipercloretada, obtem-se lesões vasculares idênticas às da periarterite nodosa, nefrite aguda e nefrosclerose, lesões articulares e do miocardio, como as da febre reumatica e hipertensão arterial. Por outro lado, Selye e colaboradores demonstraram que os sais acidificantes, como o cloreto de amonio, o cloreto de calcio, o nitrato de amonio e o sulfato de amonio, protegem os animais contra a ação do desoxicorticosterona. Sabemos que esses sais favorecem a excreção do sodio, de modo que tais observações são sugestivas de que o denominador comum da ação desse esteroide, produzindo tais doenças de adaptação, seja a retenção de sodio.

Investigações posteriores vieram demonstrar que tambem o lobo anterior da hipofise, quando administrado em alta dose a animais, pode provocar tais doenças de adaptação. Nessas circunstancias tambem se observou o efeito malefico do cloreto de sodio e a ação protetora dos sais acidificantes. Sabemos que o extrato anterior hipofisario contem o hormonio corticotropico, cuja ação é estimular as glandulas supra-renais, de sorte que poder-se-ia interpretar tais resultados como decorrentes do estímulo hipofisario à função cortical. Entretanto, observou-se que o acetato de desoxicorticosterona quando administrado a animais hipofisectomizados não conseguem produzir nitidamente as lesões cardio-vasculares, renais ou articulares. Por outro lado, o extrato hipofisario tambem não atua em animais suprarenalectomizados, de modo que a integridade do eixo hipofiso-supra-renal é essencial para o aparecimento das doenças de adaptação, mesmo em condições experimentais.

Selye, interpretando esses resultados, formulou as seguintes hipóteses:

- a) o desoxicorticosterona e o extrato hipofisario podem atuar diretamente sobre os órgãos terminais, (sistema cardio-vascular, rins, articulações) independentemente um do outro.
- b) o lobo anterior da hipofise, através do hormônio corticotropico, estimula a elaboração pela cortex dos esteroides semelhantes à desoxicorticosterona, que atuaria diretamente sobre os órgãos terminais.
- c) a desoxicorticosterona atuaria através da estimulação hipofisaria e esta glandula elaboraria substancias com a ação direta sobre os órgãos terminais.
- d) o lobo anterior hipofisario e o desoxicorticosterona poderiam atuar simultaneamente sobre os órgãos terminais, sendo as lesões produzidas o resultado da ação sinérgica de ambos os grupos de hormônios.

Há uma serie de evidencias favoraveis à segunda hipótese. Assim, recentemente, Selye demonstrou que ratos suprarenalectomizados, mantidos com extrato cortical, não desenvolvem as lesões peculiares às doenças de adaptação, mesmo quando se empregam doses altas.

Talvez a tireoide interfira no desenvolvimento dessas doenças de adaptação, pois quando se pratica a hipofisectomia, em consequencia do desaparecimento do hormônio tireotropico, nota-se atrofia tireoidiana, e, nessas condições, o desoxicorticosterona não acarreta as lesões encontradas nas doenças de adaptação. Por outro lado, fato identico se observa após tiroidectomia, notando-se ainda diminuição do efeito nefro-esclerotico do lobo anterior da hipofise. Inversamente, o hormônio tireoidiano sensibiliza o rato à ação nefroesclerotica do desoxicorticosterona e do lobo anterior da hipofise. Em conclusão, essas observações indicam que, se bem que a tireoide não seja indispensavel na produção das doenças de adaptação, parece que o seu hormônio favoreça o seu desenvolvimento.

Resumindo, podemos concluir que os hormônios corticais, produzindo alterações eletroliticas, condicionam o aparecimento dessas lesões articulares, vasculares e cardio-renais, cujo mecanismo mais intimo nos é ainda desconhecido.

Poder-se-á estabelecer conexões entre esses trabalhos experimentais e a observação da clinica.

Algumas observações clinicas parecem de conformidade com os resultados desses trabalhos experimentais. Assim, no estudo da etio-patogenia da febre reumatica, das molestias renais hematogenicas e da hipertensão arterial, tem-se demonstrado a influencia de infecções gerais ou focais, do frio, dos traumas morais, etc. precedendo às manifestações clinicas ou agravando a evolução dessas molestias. Ora, sabemos que todos esses fatores são agentes alarmantes, isto é, desencadeiam a reação de alarme, provocando a elaboração dos hormônios corticais em maior quantidade, que, experimentalmente, se demonstra produzirem tais doenças. Por outro lado, estudos estatísticos demonstram a influencia do clima na incidencia da febre reumatica, sendo mais frequente nos climas frios ou em classes sociais menos favorecidas, onde o inverno faz sentir os seus efeitos com maior magnitude.

Quanto à influencia do cloreto de sodio na evolução da hipertensão arterial é um fato de ha muito conhecido e nisso é que se baseia a restrição de sal no tratamento dessa doença.

Modernamente tem-se empregado com bons resultados, no tratamento da hipertensão arterial a dieta de arroz, de Kempner que é na sua essencia uma dieta hipocloretada e hipoproteica. Recentemente, Love Selye, esposa do eminente cientista canadense, tem obtido bons resultados no tratamento da hipertensão arterial, empregando o cloreto de amonio em altas doses.

\* \* \*

Em conclusão, podemos afirmar que os hormônios hipofisarios e corticais podem experimentalmente acarretar o aparecimento de lesões cardiacas, renais e articulares. Na realidade ainda não se conhece o mecanismo intimo da genese dessas alterações, todavia as experiencias são sugestivas da possivel interferencia de um mecanismo glandular hipofiso-supra-renal. O denominador comum dessa ação hormonal é a retenção de sodio.

As reações metabolicas do syndrome geral de adaptação são de vital importancia elevando os mecanismos de defesa e adaptação ao maximo de eficiencia. Todavia, a ação repetida ou prolongada dos fatores alarmantes pode produzir efeitos colaterais maleficos, isto é, as doenças de adaptação.

Entretanto, devemos acentuar que se produziram experimentalmente tais doenças de adaptação, usando-se fundamentalmente o desoxicorticosterona, que é um hormônio cortical com ação predominantemente electrolitica. Ora, as modificações metabolicas

de maior significação metabólica que se observam no síndrome geral de adaptação são decorrentes da ação de outro tipo de hormônios corticais, isto é, os 11-oxicorticoides. Portanto, poder-se-ia interpretar o aparecimento das doenças de adaptação, como conseqüentes a um desvio da resposta supra-renal, no sentido de haver um desequilíbrio funcional com predominância dos hormônios eletrolíticos, que, através de um mecanismo não esclarecido, acarretariam as alterações articulares, cardíacas e renais. Deste modo, explicar-se-ia a diversidade de comportamento de diferentes indivíduos submetidos aos mesmos fatores alarmantes. Assim, uns desenvolvem molestia articular, outros lesões renais ou cardíacas, enquanto que em outros não se desenvolvem tais doenças de adaptação. As diversidades de quadros clínicos seriam o reflexo não só dos diferentes tipos de reações supra-renais como também das respostas dos órgãos terminais em face de idêntico distúrbio metabólico, cujo denominador comum é a retenção de sódio.

Concluindo, queremos realçar que essa nova fase de investigações metabólicas, perscrutando nos recessos dos tecidos e nas alterações humorais, o mecanismo íntimo dos fenômenos patológicos, vem demonstrando a importância patogênica das glândulas endócrinas, mesmo em doenças consideradas até o presente momento como não endócrinas.

Essa nova fase de investigações clínicas abre amplas perspectivas para o conhecimento mais íntimo da dinâmica dos fenômenos biológicos.

#### BIBLIOGRAFIA

No preparo desta aula utilizamo-nos fundamentalmente do trabalho de H. Selye. *The General Adaptation Syndrome and The Disease of Adaptation* The Journal of Clinical Endocrinology. 6.117-230.1946, que constitui um excelente simposium sobre o assunto, onde pode ser consultada uma completa revisão bibliográfica de 698 trabalhos até 1946.

Alem dessa publicação foram consultados os seguintes trabalhos:

- 1) ALBRIGHT F. — Cushing's Syndrome. The Harvey Lectures, Series XXVIII, Pg. 123-189. 1942-1943.
- 2) ALBRIGHT F., REIFENSTEIN and FORBES — Two New Arguments Favoring Concept that "S" Hormone is Anti-Anabolic. Proceedings of the Josiah Macy Foundation. Conference on Metabolic Aspects of Convalescence. Feb. 4-5, 1946.
- 3) ALBRIGHT F. — The relation of adrenal gland to damage, Cushing's syndrome and the alarm reaction. The Proceedings of the Josiah Macy Foundation Jr. — March 12-13, 1946.
- 4) ALBERT S. — Changes in adrenal function during the alarm reaction. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 51:212.1942.

- 5) BROWNE J. S. L. — Nature of the cortin-like substances in the urine; the percentage recovery of cortin-like material following the injection of the whole adrenal cortical extract. Proceedings of the Josiah Macy Foundation Jr. — June, 1943.
- 6) BROWNE J. S. L., HOFFMAN M., SCHENKER V., VENNING E. H. and WEIL P. G. — Study of the metabolic aspects of damage and convalescence in acutely injured persons contrasting previously healthy subjects with previously debilitate patients. Proceedings of the Josiah Macy Jr. Foundation — Feb. 1945.
- 7) DALTON A. J. — The effect of maintenance of normal body temperature during the alarm reaction. Anat. Rev., Suppl. 78:110.1940-1941.
- 8) DALTON A. J. and SELYE H. — The blood picture and the blood sugar changes during the alarm reaction. Anat. Rec. Suppl. 72:48.1938.
- 9) DOUGHERTY F. F., CHASE J. H. and WHITE A. — The demonstration of antibodies in lymphocytes. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 57:295.1944.
- 10) DOUGHERTY F. F., CHASE J. H. and WHITE A. — Pituitary-adrenal cortical control of antibody release from lymphocytes. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 58:135.1945.
- 11) DOUGHERTY F. F., CHASE J. H. and WHITE A. — Relationship of the effects of adrenal cortical secretion on lymphoid tissue and on antibody titer. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 56:28.1944.
- 12) FORBES A. T. — Excretion of 17-ketosteroids in normal and debilitated males and females. Proceedings of the Josiah Macy Jr. Foundation — June 1943.
- 12) FORBES A. T. — Metabolic studies on a patient with alarm reaction induced by fever with thyphoid vaccine. Proceedings of the Josiah Macy Jr. Foundation. June 1943.
- 13) HOWLETT J. and BROWNE J. S. L. — Studies on water balance in the alarm reaction. Canad. M. A. J., 37:288.1937.
- 14) HOWLETT J. and BROWNE J. S. L. — Studies on water balance in the alarm reaction. Am. J. Physiol. 128:225.1940.
- 16) HOWARD and BIGHAM — Movement of Potassium during the protein catabolic reaction after trauma (Abdominal operations, Pituitary operations and Malaria). The Proceedings of the Josiah Macy Jr. Foundation. June 1945.
- 17) HOWARD and BIGHAM — Observation on nitrogen balance in malaria. The Proceedings of the Josiah Macy Jr. Foundation — Feb. 1945.
- 18) KARADY S., BROWNE J. S. L. — Studies on water balance in the alarm reaction. Amer. Jour. of Physiol. 128. n. 2. 1940.
- 19) KARADY S., SELYE H. and BROWNE J. S. L. — Changes in the chloride distribution between red blood cells and plasma during the course of the general adaptation syndrome. J. Biol. Chem. 131:717.1939.
- 20) KARADY S., SELYE H. and BROWNE J. S. L. — The influence of the adaptation syndrome on blood volume and on the chloride distribution between erythrocytes and plasma. Proc. Am. Physiol. Soc., 1939. (Separata).
- 21) PERLA, D. and MARMORSTON-GOTEESMAN. J., — Suprarenal cortical hormone and salt in the treatment of pneumonia and other severe infections Endocrinology 27:367. 1940.

- 22) REINHARDT W. O. and Li C. H. — Depression of lymphocytes content of thoracic duct lymph by adrenocorticotrophic hormone. *Science* 101:360.1945.
- 23) SHIPLEY R. A., DORFMAN R. L., BUCHWALD E. and ROSS E. — The effect of infection and trauma on the excretion of urinary cortin. *The Jour. of Clin. Invest.* XXv.673.1946.
- 24) SHORR E. — Further discussion of toxic factors in shock. *The Proceed. of the Josiah Macy Jr. Foundation.* October 1945.
- 25) SELYE LOVE R. F. — Effect of ammonium chloride on the electrolyte alterations in hypertension and in rheumatic fever. *The Proceedings of the Josiah Macy Jr. Foundation.* October 1944.
- 26) VENNING E. H. and BROWNE J S. L. — Excretion of urinary corticoid hormones. *Federation Proc.* 4:108 (1945).
- 27) VENNING E. H. — Cortin excretion in damaged individuals. *The Proceed. of the Josiah Macy Foundation.* October 1945.
- 28) VENNING E. H. — Metabolic studies and cortin excretion following trauma in debilitated individuals. *The Proceedings of the Josiah Macy Jr. Foundation.* February 1946.