

Sociedade de Nutrição e Endocrinologia

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO

A Sociedade de Nutrição e Endocrinologia, contando com o apôio de todos os elementos da atual diretoria do Departamento Científico, acaba de conseguir uma secção nesta revista, onde fará publicar artigos da especialidade, de real interesse para a classe médica e acadêmica, não fugindo assim ás finalidades da Revista de Medicina.

A' diretoria do Departamento Científico o nosso agradecimento.

a) **SCHARIF KURBAN**

pela Diretoria.

ESTUDO CLÍNICO DA MOLÉSTIA DE ADDISON (*)

Dr. RAFAEL GIANNELLA

(Médico adido do Serviço de Moléstias
de Nutrição e Dietética do Hospital das
Clínicas).

Introdução
Etiologia
Incidência

Quadro Clínico: {
Pigmentação cutâneo-mucosa
Sintomas cárdio-vasculares
Sintomas gastro-intestinais
Outros sintomas

Diagnóstico: {
Clínico
Laboratorial: {
Desequilíbrio eletrolítico
Perturbações do metabo-
lismo glucídico
Provas funcionais
Outros elementos

Tratamento: {
Dietético
Medicamentoso: {
Extrato cortical
Produto sintético: {
Via sub-lingal
Via intramuscular
Por implantação

INTRODUÇÃO

A moléstia de Addison, descrita pela primeira vez por Thomas Addison, em 1855, e por ele atribuída à tuberculose das glandulas suprarenais (G.S.R.) apresenta como causa essencial uma insuficiência da porção cortical das G.S.R., isto é, um hipocorticoadrenalismo. Doença de grande interêsse histórico constituiu um dos primeiros estudos de endocrinologia.

(*) Aula proferida no curso sobre "Temas de Metabolismo e Endocrinologia", patrocinado pela Sociedade de Nutrição e Endocrinologia, dos alunos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ETIOLOGIA

A tuberculose das G.S.R., sempre bilateral, de tipo fibro caseoso crônico, é responsável pelo hipocorticoadrenalismo em cerca de 80 a 90% dos casos. O paciente raramente apresenta sinais clínicos evidentes de tuberculose, sendo por vezes difícil de evidenciar a lesão primária. Em 10 a 20% encontramos uma atrofia simples de causa obscura. Outras causas como sífilis, amiloidose, carcinoma secundário, etc., podem acarretar insuficiência córtico-suprarenal, porém menos comumente. Nos recém-nascidos a hemorragia e o infarto podem determinar o aparecimento da insuficiência das G.S.R.

INCIDÊNCIA

Quanto à incidência, sabemos que a moléstia de Addison é muito rara nas crianças sendo mais comum em homens do que em mulheres, entre os 30 e 50 anos.

QUADRO CLÍNICO

1) **Pigmentação cutâneo-mucosa:** A hiperpigmentação cutânea, tipo de melanose generalizada, como a rotulam os dermatologistas é a mais visível manifestação da moléstia de Addison. Pode desenvolver-se e persistir por semanas ou meses antes do aparecimento de outros sintomas clínicos, o que é de bom prognóstico, como verificamos num de nossos casos.

A hiperpigmentação é mais acentuada nas partes expostas: face, pescoço e mãos; nos pontos de apóio: joelhos, cotovelos e nádegas; nas pregas articulares: inter-falangianas ou metacarpo-falangeanas, principalmente; na genitália, etc..

O aparecimento de zonas pigmentadas nas mucosas vaginal, bucal, labial, gengival e nas bochechas aumenta as probabilidades de mal de Addison.

O pigmento acumulado é a **melanina**, pigmento êste que nos casos duvidosos deverá ser diferenciado da hemosiderina, o que se faz, em material colhido por biópsia da pele, realizando a reação da 3-4-dioxi-fenil-alamina (**dopa**).

A causa da hiperpigmentação é discutida. Block acha que o aparecimento de pigmento melânico em maior quantidade, nesta moléstia, seja devido à presença nos melanoblastos de uma oxidase específica que forma melanina à custa da **dopa** (estádio

da formação da adrenalina a partir da tirosina), formando menos adrenalina.

2) **Sintomas cárdio-vasculares:** Ao lado de fraqueza muscular intensa, de debilidade, encontramos na insuficiência suprarrenal sintomas cárdio-vasculares que se evidenciam pela insuficiência circulatória periférica, caracterizada pela diminuição da tensão arterial, da tensão venosa e da massa sanguínea circulante. Frequentemente, encontramos nos addisonianos a tensão sistólica entre 90-100 mm. e a diastólica entre 60-70 mm., tensões estas que diminuem mais ainda quando o paciente permanece de pé-distúrbio postural da regulação da tensão arterial. Nas fases terminais da doença ou na ocasião das crises pode a tensão sistólica cair até 60 mm. de mercúrio.

3) **Sintomas gastro-intestinais:** São frequentemente intensos e incluem náusea, vômitos, distensão gasosa e, por vezes, períodos de diarréia. A náusea no mal de Addison pode ser contínua, mas é usualmente mais pronunciada pela manhã; os vômitos tornam-se mais acentuados com o progredir da doença.

Outros sintomas como: dismenorréia, na mulher; impotência no homem; psicoses, etc., podem ser observados.

DIAGNÓSTICO

Ao lado da sintomatologia clínica, já resumidamente analisada, devemos considerar uma série de dados fornecidos pelo laboratório.

1) Perturbação dos eletrolitos do plasma:

a) Diminuição do sódio no plasma sanguíneo (hiponatremia). O sódio (Na), que é o cation dominante do plasma, apresenta-se normalmente, ao redor de 325 mg%, ou seja, 140 mEq% (pêso atômico do sódio \equiv 23 — monovalente; 1 mEq = 23 mg; $3.250 \text{ mg}/39 \pm 140 \text{ mEq}\%$ Na). A hiponatremia é acompanhada de um aumento da eliminação urinária de sódio, estabelecendo-se, com isso, um balanço negativo.

b) Aumento do potássio no plasma sanguíneo (hiperpotassemia). A taxa normal de potássio é de 50 mg% ou seja, 5 mEq% (pêso atômico \pm 39-monovalente; 1 mEq = 39 mg; $200 \text{ mg}/39 = 5 \text{ mEq}\%$). O aumento de potássio no soro é acompanhado de uma diminuição do K urinário e de um aumento do K existente nos eritrocitos e nas células musculares

c) Diminuição dos cloretos no plasma. O cloro constitui no plasma, o seu mais importante anion, pois representa 2/3 do total, cerca de 3,6 gr%, valor êste expresso em ClNa (correspondendo pois a 600 mg% de ClNa) — traduzindo-se em mi-

liequivalentes são 102 mEq‰. A diminuição dos cloretos no plasma é acompanhada de aumento de cloretos na urina, estabelecendo-se porisso um balanço negativo.

2) Perturbações do metabolismo glucídico:

a) Tendência à hipoglicemia em jejum.

b) Aumento da tolerância ao açúcar, o que se demonstra pela realização da prova de sobrecarga com glicose (G.T.T.), quer de acôrdo com a técnica clássica, quer com o método proposto por Exton-Rose.

c) Aumento da sensibilidade à insulina, que se observa com a realização da prova de tolerância à Insulina (I.T.T.)

d) Diminuição da resposta à adrenalina, evidenciável pela prova de tolerância à Insulina com Adrenalina (I.T.T. com adrenalina).

Existem dois fatores que condicionam os defeitos acima analisados, observáveis no metabolismo dos glúcides: I) diminuição da absorção da glicóse no intestino, fato que está perfeitamente provado, uma vez que se obtem curva normal quando se realiza o G.T.T. por via venosa; II) diminuição da neoglucogênese a partir das proteínas e talvez das gorduras.

3) Provas funcionais. Podemos, para fins diagnósticos, realizar uma das seguintes provas:

1) Prova de Harrop — fundamenta-se na piora da insuficiência córtico-suprarenal quando se restringe o ClNa da dieta.

2) Prova de Cutler, Power e Wilder — consiste na verificação da elevada taxa urinária de clóro e sódio, mesmo submetendo-se o addisoniano à dieta hipocloretada.

3) Prova de Zwemer — baseia-se nas alterações do metabolismo do potássio.

4) Prova de Robinson, Power e Kepler — fundamenta-se nas alterações dos metabolismos hidrico e mineral. Os pacientes com insuficiência de hormônio cortical perdem a capacidade de reabsorver sódio e apresentam uma diurése diminuida após a rápida ingestão de determinada quantidade de água, observando-se simultaneamente maior excreção urinária de cloro, e diminuição dêsse ion no plasma e eventual retenção de uréia. É esta, entre as provas funcionais, a mais comumente realizada.

4) Outros elementos:

a) evidenciação, pela biópsia, da quantidade e localização de pigmento melânico na pele.

b) demonstração radiográfica de calcificação numa ou em ambas as áreas suprarenais, fato que ficou bem provado num dos nossos casos.

c) aumento de nitrogênio não proteico e da uréia.

d) diminuição da massa total do sangue e do volume plasmático além de outros elementos da síndrome de hemoconcentração (aumento do hematócrito, aumento dos eritrócitos por mm³, aumento da concentração das soro-proteínas, aumento da densidade e da viscosidade sanguíneas).

e) diminuição do metabolismo de base.

f) diminuição da excreção dos 17-cetosteroides (17KS), corpos esteróicos esses que possuem o grupo funcional cetônico (carbonila) no carbono 17. Os 17 KS podem ser avaliados, quantitativamente, pela intensidade de cor vermelha que produzem com o m-dinitrobenzeno, em solução alcalina (reação de Zimmerman). Acredita-se que representam a excreção de produtos resultantes da transformação de hormônios da suprarenal e dos testículos. Nos homens servem como índice da atividade secretora esteróica da córtex suprarenal e do testículo; nas mulheres, apenas da córtex.

TRATAMENTO

A orientação terapêutica na moléstia de Addison sofreu radical transformação com a introdução do hormônio cortical e com a verificação da importância do cloreto de sódio.

Thorn divide os casos de hipocorticoadrenalismo, para fins de tratamento em 3 grupos: a) os que precisam somente de taxa suplementar de ClNa, dieta pobre em K, ou ambas.

b) os que além das medidas anteriores, exigem o emprego de tratamento hormonal, durante certos períodos.

c) os que necessitam permanentemente deste hormônio.

Devemos dizer que a conduta terapêutica está na dependência da fase clínica da doença: o nosso comportamento será diferente conforme nos encontremos diante de um addisioniano em crise ou não.

Para uma boa orientação terapêutica devemos estudar:

A) Medidas Dietéticas

1) Dieta pobre em potássio: Com o regime habitual ingerimos cerca de 4 grs. de potássio diariamente: o indivíduo adulto necessita um mínimo de 60 mg. por quilo de peso, isto é, cerca de 4,2 grs. o lactente necessita 70 mgs.

Quasi todos os alimentos contêm K. sendo os mais ricos as carnes e as leguminosas; o extrato de carne contém 7.3 gr.‰; as carnes gordas, ao redor de 1,6 gr.‰; o toucinho, 1,6 gr.‰; as olivas, 1,5 gr.‰; e o feijão sêco, 1,2 gr.‰.

A remoção total do K da dieta, impossível e mesmo prejudicial, deve ser substituída por uma alimentação em que os alimentos mais ricos em K devem ser postos de lado.

Devemos o dar, na moléstia de Addison, 1,6 grs. de K por dia, em média, com o que se reduz de muito as necessidades de ClNa.

2) Dieta rica em cloreto de sódio. A administração de ClNa tem grande valor na terapêutica dos addisonianos.

Levando-se em conta que as perdas de sódio são superiores às do cloro e que a concentração do primeiro ion é muito maior do que a do cloro no líquido extra-celular, interessa aumentar mais a introdução de sódio sob a forma de outros sais: bicarbonato de sódio ou citrato de sódio.

A dose suplementar de sódio que deve ser administrada varia entre 5 a 10 grs. diariamente, em comprimidos ou em cápsulas.

Com o emprego do cloreto de sódio corrigimos parte do desequilíbrio eletrolítico, diminuimos as necessidades do hormônio cortical, mas não modificamos os transtornos do metabolismo glucídico. Estas perturbações devem ser vigiadas e corrigidas com a introdução de glúcides por via oral (sucos adocicados são uteis).

Terapêutica Medicamentosa

1) Extratos da córtex suprarenal. Os extratos corticais impedem a eliminação normal de sódio e cloro pela urina, permitem a obtenção de um balanço positivo dêsse dois ions e corrigem a hipopotassemia.

Agindo rapidamente, os extratos corticais devem ser dados diariamente, na dose de 1 a 5 cc. por via intramuscular. Nas fases terminais da doença, nas crises addisonianas, durante infecções intercorrentes, etc. devemos usar os extratos em doses 2 a 3 vezes maiores do que as comuns e, si necessário usar a via intravenosa. Eliminando-se rapidamente, não há perigo de superdosagem: o que torna proibitivo o uso dos extratos de confiança vem a ser o seu alto preço.

2) Produtos sintéticos. A obtenção e sobretudo a conservação e titulação dos extratos corticais, realmente ativos, eram problemas difíceis de se resolver. Steiger e Reichstein conse-

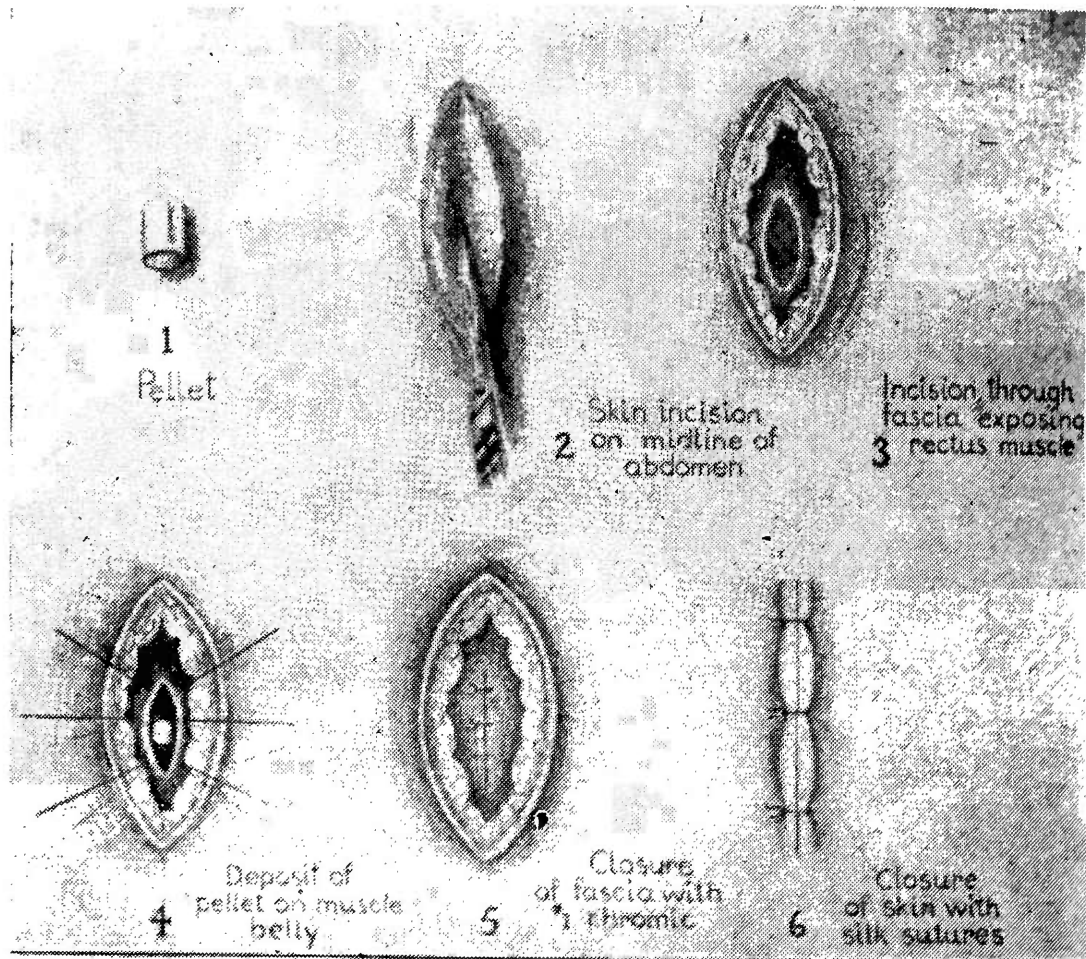


FIG. 1. Method of subfascial implantation of pellet. (From: Greenblatt, R. B. I.A.M.A. 121: 17, 1943.)

Um segundo método consiste em abrir caminho em diversas direções, sob a pele, por meio de um trocáter, e colocar um numero variável de comprimidos, de acôrdo com o caso. E' o que bem mostra a fig. 2.

guíram preparar um produto sintético perfeitamente dosável e, além disso, estável: é o acetato de desoxicorticosterona, (d.o.c.a.) um dos hormônios ativos da G.S.R.

O Doca administrado em solução em óleo de sésamo, nas doses de 5 a 10 mg. diariamente, e por via intramuscular, é eficaz. Doses excessivas afetam o sistema circulatório, pro-

duzindo hipertensão, assistolia aguda e morte. Além da via intramuscular foi tentada a administração de Doca em glicol propileno, por via sub-lingual, com resultados não confirmados unanimemente.

Simpson, na Inglaterra, e Thorn, nos Estados Unidos, preconizaram a implantação de comprimidos esterilizados de Doca ("pellet"), método cômodo e econômico.

Verificadas as necessidades diárias de Doca pelo paciente, estabelecido o equilíbrio salino, podemos implantar um ou mais comprimidos, em geral de 125 mg. cada, de acôrdo com a técnica

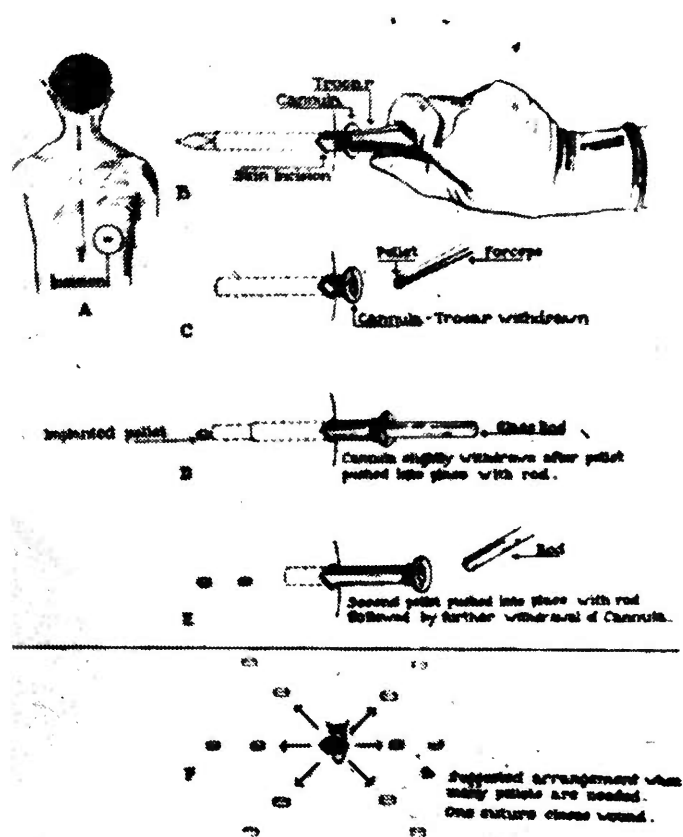


Fig. 22.

Num dos nossos casos foi feita a implantação de "pellet" na região sub-escapular, após simples incisão cirurgica da pele, com ótimos resultados.

que se preferir. Um dos métodos de implantação (fig. 1) consiste em colocar os comprimidos sob a aponevrose do músculo reto anterior do abdômem. Este método deve ser usado nos casos em que a necessidade diária de Doca for muito grande.

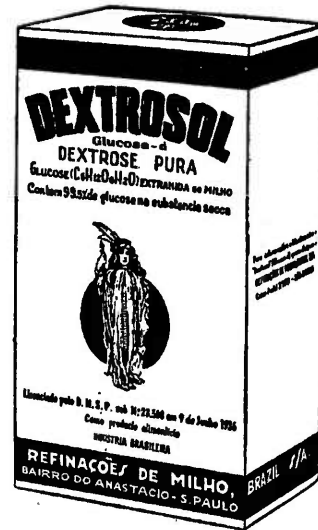
DEXTROSOL

(GLUCOSE — D)

●

QUANDO NÃO FOR POSSÍVEL INJETAR O SORO GLYCOSADO, DEXTROSOL IMPÕE-SE COMO SUBSTITUTO POR VIA BUCAL

●



REFINAÇÕES DE MILHO, BRASIL S. A.
 SÃO PAULO
 Caixa Postal, 151-B

REFINAÇÕES DE MILHO, BRASIL S. A.
 RIO DE JANEIRO
 Caixa Postal, 3421