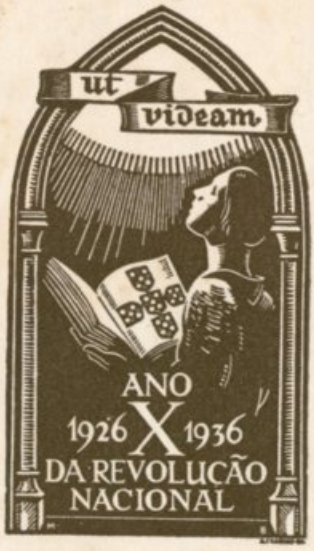
JOÃO MARIA PORTO

Exploração das funções renaes

Tip. Popular de J. Bizarro
:: R. da Moeda, 12-14 ::
:::::: Coimbra ::::::
1920



Exploração das funções renais

: João Maria Porto :

Exploração das funções renais

COIMBRA
:: 1920 ::

Tése de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Meus Pais

A

Meus Pais

Prefácio

Em 1905, com o mesmo título, publicou Albarran um livro primoroso sob todos os pontos de vista; e, a primeira nota digna de reparo para quem compare o contexto dos dois trabalhos é que nós apenas tratamos as funções do conjuncto dos dois rins enquanto que o mestre francez junta a esta parte o estudo das funções dos dois rins em separado.

Não são indiferentes os fins visados pelos dois capítulos: enquanto que a exploração da função dos rins, considerados isoladamente, interessa exclusivamente á cirurgia, o estudo da secreção global dos produtos urinários ao nivel das duas glandulas interessa a ambos os campos: cirurgia e medicina mas a esta de preferência.

Tratando-se de dois assuntos inteiramente dissociaveis era-nos licito escolher um; e escolhemos para assunto da dissertação de doutoramento que a lei nos manda apresentar á Faculdade de Medicina, naturalmente aquele que em relação ao outro desempenha um papel preambular e aquele sobre que a evolução e a crítica talvez tenham marcado, nos últimos, anos mais fundas impressões.

Mas que diremos nós a mais ou a menos que Albarran na parte correspondente do seu livro?

A sciência na sua evolução continua tem relegado processos velhos e introduzido processos novos no estudo das funções renais; mas aparte a toxidez da urina e a crioscopia hematica e urinária, pode dizer-se que todos teem consistido em processos de eliminação provocada, entendendo-se por este nome a imposição que se faz ao rim para a secreção duma substância que normalmente pode fazer ou deixar de fazer parte da alimentação.

Este estudo data de 1876 com os trabalhos de Bouchard e do seu aluno Chauvet que neste ano estudaram a eliminação, no mal de Bright, do sulfato de quinina, do mercúrio, do ácido salicílico, do brometo e do iodeto de potássio.

Este novo modo de exploração renal inspirara-se naturalmente nos fenómenos tóxicos provocados em brighticos por certas substâncias medicamentosas, mesmo em doses mínimas. Estas observações levaram Chauvet a fazer um estudo sistemático e a escrever sôbre o assunto a sua tése onde conclue que « chez les brightiques, l'elimination commence plus tard et dure plus longtemps que chez le sujet normal et les urines contiennent une moindre quantité de l'agent medicamenteux ».

Os estudos de Bouchard despertaram o maior interesse; e, como sob a sua influência toda a patologia renal gravitava em tôrno da noção de permeabilidade, não faltavam investigações tendentes a encontrar a substância que, por uma eliminação provocada, me-

lhor soubesse traduzir o grau de impermeabilidade que a princípio se julgava medir toda a gravidade da nefrite.

Uma série de investigações foi empreendida por Lepine, Vincent e Deprez que tentavam mostrar a utilidade que poderia apresentar a prova do iodeto, em injecção sub-cutânea, nas nefrites crónicas porquanto ahi reconheciam uma eliminação mais tardia, mais lenta e mais fraca que no normal.

Outras substâncias foram empregadas como por ex. os sais de potássio, carbonatos alcalinos, iodo, etc.; mas tal exploração pode dizer-se que não entrou na prática corrente senão a partir de 1897, ano em que Achard e Castaigne começaram a estudar metodicamente o modo de eliminação do azul de metilena, no estado normal e patológico.

As substâncias corantes tinham já sido preconisadas no estudo das nefrites; mas aparte Bouchard que utilisara a fuchsina na exploração das funções renais, só os anatomo-patologistas e histologistas as tinham utilisado e em estudos extranhos à fisiologia.

É assim que Chronszczensky tinha utilisado o car, min amoniacal, Heidenhain o carmin d'indigo, Kuhn e Galeotti o azul de toluidina.

A prova do azul de metilena, na apreciação do grau de permeabilidade renal, mereceu logo o apoio dos clínicos e experimentadores que não tardaram a generalisá-la.

Até aos trabalhos definitivos de Widal, outras substâncias vieram depois do azul como a rosalinina trisulfonato de sódio de Lepine e Dreyfus, o sub-carbonato

de ferro de Guyon e Albarran, a caseina de Achard e Gaillard a floridzina e outras; no entretanto, desapareciam apenas despontavam para deixar ficar na liça o corante cujo valor Achard e Castaigne se não cançavam de proclamar e defender.

* * *

Assim como o rim, para com os elementos contidos no sangue, se comporta como um filtro electivo, permitindo uma melhor passagem a certas substancias e perturbando-a a outras, assim tambem o rim não elimina, segundo o mesmo modo, todas as substancias extranhas.

Por isso, certos autores quizeram tomar partido dêste facto para fundamento duma classificação anatómica das diferentes variedades de nefrites.

Bard e Bonnet fizeram o estudo comparado da eliminação do azul e do iodeto de potássio e d'aí julgaram tirar elementos suficientes para sobre êles assentar uma classificação de nefrites crónicas; classificação de curso efémero, porque não tardára que Achard, Greute e Thomás não demonstrassem ausencia de correspondência entre a intensidade de eliminação do azul ou do iodeto e as lesões anatómicas do rim.

Todavia, Achard no seu livro *Nouveaux procédés d'exploration*, Paris, 1902, não deixava de estabelecer, não uma classificação anatómica, mas anatomo-patológica, assente na intensidade de elimação do azul, chamando epitélial onde era superior ao normal; intersticial onde sucedia o contrário.

Pouco depois do trabalho d'Achard, quanto á clas-

sificação de brightismo o problema que começava a dominar era o problema fisiopatológico, com prejuizo da classificação anatómica e anatomo-patológica. O que importa em presença dum brightico não é fazer um diagnóstico anatómico da lesão renal mas sim um diagnóstico funcional das perturbações de eliminação.

Desde 1903, Widal e seus colaboradores veem notando que a variada sintomatologia e evolução clínica das fórmas de nefrite etiquetadas de intersticial, parenquimatosa e mixta *são da responsabilidade exclusiva da naturesa das substancias normalmente excretadas pelos rins e retidas no organismo*. Aliado a esta noção, Widal teve ainda o mérito de começar o estudo dissociativo, nas nefrites crónicas, das perturbações correspondentes a cada uma das funções de secreção renal.

* * *

Perante tais observações, é lícito supor que existam tantas funções diversas de excreção renal quantos são os produtos diferentes e normalmente excretados na urina, como lícito é supôr que as perturbações de eliminação de cada um destes produtos, ao nivel do rim, correspondam á perturbação de cada uma dessas funções.

Ha substancias que é na eliminação exagerada e não na retensão que traduzem um estado patológico: a albumina e a glicose.

A albuminuria aparece muitas vezes e quando de origem renal representa, pelo menos, o primeiro estado de insuficiência, bem posto á prova pela albuminuria

experimental de Castaigne. É a tradução fiel da debilidade renal; e, se por si só não prejudica, é contudo o prenuncio de estados mais graves atestados pela retensão de produtos vários e que o futuro por vezes não tarda em demonstrar.

Não nos demoraremos na exploração desta função porque embora a albuminuria dos debeis renais, por si baste para decidir de certos actos operatórios, no entretanto, pode ser compativel com a maior integridade de todas as outras funções de secreção renal.

A glicosuria, de origem renal, pode aparecer nos velhos com esclerose dos vasos glomerulares; mas quando aparece expontaneamente, alheia à prova da floridzina, é, como regra, como a experiência o tem demonstrado, concomitante com a alteração da função ureo-secretória salvo os raros casos em que, como a albuminuria, traduz uma simples fragilidade. Mas ainda que a glicosuria não traduzisse a perturbação de outra função, quando de origem renal, não se complica, *por si*, de perturbações sensiveis.

Volvendo agora os olhos para aqueles produtos de cuja retensão por vezes ha a receiar, é ainda ao esquecimento que se votam os sulfatos, fosfatos etc, pela sua exigua concentração no sangue ou na urina e ainda pelo grau minimo de toxidez, a serem retidos.

Já o mesmo não acontece para as substancias que constituem o objecto de quasi toda a diurese: ureia, cloretos e água.

A exploração do funcionamento renal pode dizer-se que gira toda em torno das tres substancias que em maior quantidade se eliminam normalmente na urina e

que *são aquelas cuja retensão condiciona o quadro morbido das nefrites crónicas.*

A razão porque a função ureo-secretória ocupa o primeiro logar e todos os cuidados da medicina e da cirurgia urinária volvem para ela as suas primeiras atenções, consiste no facto de ser ela a principal ou mesmo a única responsavel do grande sindroma azotémico, a uremia de significação um tanto diferente da dos tempos de Bouchard, de perturbações alarmantes e de prognóstico sempre reservado.

Se a função hidro-secretória tem merecido constantes atenções do clínico, é pelos fenómenos de hipertensão arterial com todas complicações d'ordem mecânica a que pode dar lugar; é ainda porque quasi sempre se acompanha de azotemia; é ainda porque, quando perturbada (embora ilesa a função ureo-secretória), determina uma diminuição da *concentração máxima* para a ureia, noção resultante das experiências d'Ambard e Papin e a que a prática cirúrgica de Legueu, Chabanier e Chevassu teem atribuido a maior importância.

Finalmente, se a função cloreto-secretória é constantemente lembrada, é êste facto devido às perturbações funcionais, consequência directa da hidremia e dos edemas, superficiais e viscerais de que, salvo raras excepções apontadas por Claude e Mauté, a retensão cloretada se acompanha.

* * *

Se é sómente em face da retensão da urina, dos cloretos e da água, que o diagnóstico deve incidir por

serem essas as substâncias que o organismo naturalmente elimina, ocorre imediatamente que nem todos os métodos de exploração podem resolver o problema fisiológico, o único que sob o ponto de vista do prognóstico e das linhas gerais de tratamento pode interessar-nos; por isso, o estudo das eliminações naturais modificou o interesse das eliminações provocadas. As provas feitas com o auxílio de substâncias acidentalmente introduzidas no organismo não podem fornecer indicações úteis ao clínico *senão no caso de se sobreporem tão exactamente quanto possível às eliminações naturais.*

E foi só depois de estabelecida esta noção absolutamente scientífica que começou a fazer-se uma justa e criteriosa selecção dentre o cahos verdadeiramente perturbador dos diferentes métodos e provas tentadas.

* * *

Ora, é facil ver que Albarran não pautou segundo esta lógica orientação a escolha dos diferentes processos de exame.

No estado dos conhecimentos de então, quando se desejava explorar o estado das funções renais sem estudar separadamente as urinas dos dois rins, aconselhava que o exame incidisse sobre a análise química, densidade e crioscopia das urinas e se praticasse ainda a prova do azul de metilena. Nos casos duvidosos devia juntar-se a estes exames, o exame crioscópico do sangue, os processos crioscópicos de Claude e

Balthazard e de Bernard, as provas de eliminaçao provocada pela floridzina e pelo iodeto de potássio.

Desconhecendo-se que cada meio de exame explorasse electivamente tal ou tal função, o seu emprego era feito, por assim dizer, ás cegas.

O exame das urinas poucos esclarecimentos fornece pela variabilidade de valôres que a concentração dos diferentes produtos apresenta na urina, sob influências puramente fisiológicas.

A crioscopia, tanto urinária como hemática, está de ha muito fóra de uso pelo facto de poder indicar, para funções renais normais, um baixo ponto crioscópico (0,52 e ainda menos) e de a um alto ponto crioscópico (0,60 e mais) corresponder por vezes, uma lesão renal uni e bilateral.

Mas ainda que desse a medida da impermeabilidade renal, nunca nos poderia dar a conhecer outra coisa que não fôsse o desiquilíbrio da função de secreção global dos rins e não a natureza duma impermeabilidade, o que em face das modernas ideias lhe restringe quasi todo o valor.

A prova do azul de metilena daria até certo ponto a perturbação da função de secreção ureica, sobrepondo-se-lhe talvez na sua eliminação, se não fôssem causas extra-renais, a mais importante das quais o fígado nisuficiente que retendo-o, o impede de eliminar-se a tempo e com uma intensidade compatível com a lesão renal.

Foi Ambard quem teve o mérito de lembrar, em face da noção de limiar que tanto o azul como todas

as substâncias inúteis à vida celular se excretam segundo as mesmas leis que a ureia, ideia que a prática tem, sobremaneira, sancionado.

Mas para Albarran o desconhecimento de tal facto conduzia, como era natural, a uma erronea interpretação da sua eliminação. Esta prova praticava-se mas sem obediência a um racional princípio directriz de prática clínica e o conjunto de ideias de que se fazia envolver uma baixa excreção do corante não era de molde a representar o quadro clínico que hoje se representa das nefrites uremigenas.

* * *

Na sua marcha evolutiva, a exploração do funcionamento renal tem passado sucessivamente pela analise quimica das urinas, toxidez urinária, crioscopia urinária e sanguinea, provas de eliminação provocada, e finalmente, étape em que modernamente se tem vindo entrando, provas de eliminação natural; estas são a consequência natural e lógica da classificação fisiopatológica. É esta a classificação e aqueles os métodos seguidos pela escola francesa, sistemáticamente no sindroma azotémico, e sobre os quais mais nos demoraremos. A ele se dirige o coeficiente d'Ambard e a azotemia que confundiremos com a uremia pelo facto de práticamente uma dar a medida da outra.

Alguns autores teem pretendido determinar o valor da função cloreto-secretória com um coeficiente analogo ao ureo-secretório, mas esta prova de eliminação natural não tem conseguido substituir as de eliminação pro-

vocada. Dentre estas, é a cloreturia experimental que melhor dá a medida dessa função pelo seu ritmo de retensão a que modernamente se dá o nome de ritmo por degraus. Para a função hidro-secretória, de determinação mais vaga e imprecisa, ora se seguem métodos de eliminação provocada mas natural: prova da poliuria experimental d'Albarran e método da diurese provocada de Vaquez e Cottet; ora os métodos indirectos: esfigmomanométrico ou esfigmo-viscosimétrico.

* * *

Na América e na Alemanha, únicos países que como a França seguem métodos que lhe são próprios para a medida das funções renais, são ainda as eliminações provocadas, de substâncias estranhas à alimentação, as mais usadas. Na América toda a predileção vai para os corantes: indigo-carmin seguido pelo Prof. Thomás de Filadelfia segundo uma técnica que lhe é própria, e fenolsulfonaftaleina, proposta por Rowntree e Geraghty, corpo inofensivo, de facil observação, que se julga não ser retida na sua marcha pelo tecido glandular e elimiminando-se rapidamente; circunstâncias que depoem a favor do seu emprego. Dado que a excreção dos corantes, substancias sem limiar, se sobrepõem à da ureia, conclue-se que os americanos apenas se preocupam, por assim dizer, com a medida da função ureo-secretoria.

Na Alemanha o caminho é outro. Apesar da moderna nosografia das nefrites assentar em observações de ordem fisiopatológica, já esquecidas as classifica-

ções anatomo-patológica d'Achard e anatómica de Bard e Bonnet, Schlayer propõe em 1910 uma classificação anatómica baseada na duração de eliminação de duas substâncias extranhas ao organismo: iodeto de potássio e lactose.

* * *

A que vimos?

Não é de modo algum apresentar todas as provas que teem sido utilisadas na exploração do funcionamento renal porque isso seria um trabalho estéril e fastidioso.

Dado que o estudo dissociativo dos sindromas brighticos não só tem permitido uma melhor interpretação dos resultados fornecidos pelas diferentes provas semeiológicas da função renal, até hoje utilisadas, como tambem tem dado àquelas que continuam a correr ao serviço da clínica, uma aplicação mais racional e scientífica, faremos antes de mais nada a distribuição das mais modernamente usadas, pelos sindromas que pretendem medir.

Abstraindo da função de secreção interna que pouca utilidade prática poderá merecer, consideraremos o trabalho do rim como a resultante das diferentes funções de secreção para as substâncias normais da urina. Visadas as três mais importantes e considerando como constante a actividade real de cada uma delas, procuraremos para cada um dos grandes sindromas, o mais simples conjunto de provas, quer no número quer na sua aplicação prática que, tomado como

variável duma função algébrica, para a constante apresente a menor difesa diferença

Essa diferença, reduzida a zero, é o *desideratum* da fisio-patologia renal.

E só agora julgamos ter indicado em que é que a primeira parte livro d'Albarran, cheio brilho, de claresa e de noções muitas das quais são ainda hoje duma actualidade flagranle, onde se compendiam os melhores meios d'exame da função renal compatíveis com a sciência d'então, pela forma porque cumpria ao Urologista académico por excelência — em que é que essa parte do livro do Mestre, repetimos, em relação ao nosso trabalho, quanto à natureza do assunto que aí se trata — diz mais e diz menos.

Dentro do âmbito scientífico próprio da época em que um viveu e o outro vive, só nós naquilo que dizemos a mais o não sabemos dizer com inteira propriedade.

Mais do que pela natureza do assunto, a competência de quem o trata é sólida garantia de que nas páginas que vão seguir-se não faltarão deficiências e imperfeições.

Que aqueles que tiverem de nos julgar se dignem usar da benevolência que costuma usar-se para com quem tem a franqueza de confessar que longe de resolver um dos mais importantes problemas de fisiopatologia, antes ao contrário, tratou uma matéria que pelas suas escabrosidades pouco mais fez que suscitar-lhe dúvidas que agora tenta remover e desfazer-lhe *certesas ilusórias* que outr'ora o mantinham tranquilo.

Cabe-nos agradecer ao Ex.mo Sr. Prof. Dr. Angelo da Fonseca a amabilidade com que pôz à nossa disposição não só o arquivo d'Urologia onde recolhemos elementos com que organisámos cêrca de metade das observações apresentadas, como tambem tudo que nos serviços das suas clínicas pudesse fornecer matéria para os nossos estudos.

Julho de 1920.

I PARTE

DIFERENTES MÉTODOS DE EXPLORAÇÃO DO FUNCIONAMENTO RENAL

Função ureo-secretoria

Azotemia

Historia sumaria até 1901 — Ambard marca a étape patogenica da azotemia — Widal e Javal marca a étape clinica das investigações modernas sobre a azotemia — O rim não é o unico orgão responsavel pela azotemia — Observações de Josué e Parturier de azotemia causada por asistolia — Têm-se incriminado as capsulas supra-renaes — A importancia do regimen alimentar — Diferentes processos de doseamento do azote no sôro sanguineo — Coeficiente de relação azoturica no sôro dos hepaticos; causas d'erro para a determinação da azotemia — Causas capazes de provocar uma baixa real e uma baixa ilusória da azotemia.

Embora em experiencias de fisiopatologia feitas em cães tivesse sido encontrado elevada taxa de azote no sangue, na primeira metáde do seculo passado, cabe a Bright e Babington a honra de terem sido os primeiros a dosearem a ureia no sangue dum doente albuminurico onde encontraram uma azotemia de cerca de 1 gr.

Mas ao lado de exemplos de auctores que para os meiados do seculo a encontraram, como Heller,

Schottin, Sutton, Frerichs, Yvon, Quinquand e outros, outros houve que em nefriticos a não encontraram pelo menos em excesso.

No decurso das doenças agudas, alguns auctores egualmente tinham notádo a possibilidade dum excesso de ureia no sangue, como por ex. Chalvet que encontrára 3,6 gr. e Quinquaud 1,4 gr.; mas quer nas doenças agudas quer nos albuminuricos, a azotemia não passava de verdadeira curiosidáde patologica; como, por outro lado, escasseiava o numero de observações, aos auctores faltava o mobil que sugere sempre a ideia de orientar, segundo uma determinada directriz o estudo de qualquer assunto; por isso daquelas noções nenhuma dedução d'ordem pratica tiraram.

Isto não quer dizer que as observações dalguns auctores, como fôram Quinquaud, Yvon, Grehant e outros sejam absolutamente destituidas de interesse e que não tenham direito a ser considerados os verdadeiros precursores dos estudos clinicos sobre a azotemia.

Dentre as observações colhidas de auctores antigos é digno de nota um caso publicádo em 1880 por Debove, Yvon e Dreyfous, que dizia respeito a uma anuria, consequência da compressão ureteral provocada por um cancro uterino. A ureia encontrada no sangue foi de 4,441 gr.

Deve mesmo dizer-se que os autores foram tão meticulosos nas suas observações que melhor se não faria hoje, porquanto não deixaram de dosear a ureia nas secreções, excreções e tambem nos orgãos levantados na autopia.

E' todavia necessario chegar a 1901 pará, com os trabalhos de Achard, a azotemia ser determinada sistematicamente em nefrites crónicas com um fim directriz de pratica clinica. Achard fez propriamente um estudo patogenico; Widal márca como sendo propriamente o iniciador da étape clinica das investigações modernas sobre a azotemia.

O seu trabalho iniciador, de colaboração com Javal dáta de 19 de dezembro 1903, *S. Biologie* com «a dissociação da permeabilidade renal para o cloreto de sodio e para a ureia no mal de Bright» e desde então contam-se ás dezenas as comunicações feitas na *Soc. Biolog.*, na *Soc. Med. Hosp. Paris*, na *Présse medicale*, no *Journal d'Urologie* e no *Journal medical français*.

Widal e Javal auxiliados pelos processos quimicos modernos de dosagem da ureia, ao mesmo tempo que surpreendiam a dissociação dos sindromas brighticos, demonstraram a importancia que em clinica merece a uremia como reveladora de perturbações das funções de secreção renal. Sobre os diferentes valores da uremía, como dados, fundavam um critério novo não não só de diagnóstico como de prognostico das nefrites crónicas. Este trabalho estava ja realisado em 1905 e desde então até hoje a pratica nunca deixou de confirmar os pontos de vista de Widal que de tal modo codificou a determinação da azotemia na apreciação da insuficiencia renal, que hoje tem uma aplicação diaria em medicina.

Ainda num estudo recente, Pasteur Vallery-Radot sobre o funcionamento renal nas nefrites crónicas lhe

dá todos os fóros clinicos que Widal lhe dava em 1912, no seu curso de patologia interna, numa lição consagrada á evolução geral das concepções das nefrites quando auxiliado de muitas provas, dizia: »Je préfére me passer de la recherche de l'albumine dans l'urine d'un brightique, que du dosage de l'urée dans son sang (1).

Uma azotemia de 0,5 gr. considera-se a balisa entre a fisiologia e a patologia, mas é de notar que nem em todos os momentos um numero superior aquele traduz um defeito do funcionamento renal. Ha casos em que a azotemia nos deixaria na suspeição de se tratar de causa renal quando lhe póde ser inteiramente alheia.

As asistolias e a alimentação excessivamente azotáda poderiam conduzir a esse erro se nos não precavessemos devidamente.

No decorrer da asistolia Achard, Laeper, Paisseau, Merklen e mais recentemente Josué e Parturier têm demonstrado a existencia da azotemia sem lesão renal. Compreende-se:

O rim tem para função concentrar a ureia: mas uma noção bem demonstrada por Ambard e Papin foi a da concentração maxima que para aquela substancia atinge o valor medio normal de 55 °/₀₀. Quando por qualquer razão o volume das urinas excretádas diminue, a ureia sendo a mesma quantidade a eliminar-se só o faz numa concentração maior. Com a mes-

(1) Castaigne, *Journ. M. Francais*, 1919, pag. 468.

ma taxa d'ureia no sangue, se a oliguria baixa alem d'um limite para o qual a ureia a excretar apresenta para com o liquido urinario uma concentração superior á concentração maxima, nem toda a ureia se excreta, tão somente a que é capaz de se dissolver na urina eliminada dentro dos limites da concentração maxima. O excedente ficará retido no sangue. Assim: suponhamos que a concentração maxima é de 50 °/₀₀ e que a quantidade de ureia a eliminar-se num dia é de 25 gr. São necessarios 500 cc. d'urina pelo menos para arrastar esses 25 gr. d'ureia.

Logo que o vol. de urina excretada baixe aquem de 500 cc parte da urina ficará retida no sangue.

Houve aqui lesão renal? Não; houve sómente azotemia por oliguria. A azotemia traduz agora uma afécção cardiaca. A capacidade funcional do rim não se modificou na azotemia por oliguria; foi a insuficiencia da secreção aquosa que arrastou a insuficiencia de excreção ureica.

Portanto o clinico perante uma alta azotemia que não é justificada pelo regimen alimentar. a primeira coisa a inquirir é do estado do seu coração e ministrar digitalina se alguma coisa houver do lado deste orgão.

Tratando-se de azotemia de origem cardiaca, a poliuria sobrevem e a taxa de ureia no sangue desce ao normal.

Em alguns adisonianos Sicard e Huguenau (3) re-

(1 Sicard e Huguenau, *Dosage de l'urée sanguine des addisoniens*. Soc Med. Hosp. Paris. 1917, pag. 602.

reconheceram uma alta âzotemia que reputaram tributaria duma afecção das capsulas supra-renaes. Nunca encontraram a mais leve lesão renal depois das mais rigorósas investigações histopatologicas. A azotemia era mais manifesta em casos em que a hipotensão era encontrada. Em dois cásos em que os sintomas da doença de Addison se acusaram rapidamente, duma maneira intensiva e a evolução da doença não ultrapassou 5 meses num e 6 meses noutro, encontrou-se Ur. oscilando entre 1.8 e 2 gr. Todavia a tensão medida com o esfigmomanometro de Pachon era de 8. Havia traços d'albumina. Num outro caso em quem se reconheceu uma tuberculose caseosa global das duas capsulas suprarenaes mas integridade do parenquima renal, o Pachon indicara 9, havia traços d'albumina e a dois dias da morte possuia Ur = 2,45 gr.

A coincidencia da hiperureia com a hípotensão permanente (entre 8 e 9 ao Pachon) era pelos auctores reputado um facto digno de nota naturalmente pelo habito de se encontrar na esclerose renal com hipertensão permanente uma taxa de ureia sanguinea acima do normal.

E' pois interessante notar como a azotemia pode acompanhar tensões permanentes, dum e doutro ládo dos limites normaes. Todavia a patogenia é inteiramente diferente: a azotemia que acompanha a hipertensão permanente é com muitas probabilidades sempre de origem renal e é natural que a azotemia que acompanha a hipotensão seja, não de origem capsular como o pretendem os autores mas sim de origem cardiovascular. Os auctores não determinaram a concentra-

ção maxima nem apresentam razões que contrariem esta maneira de ver.

Outra origem da hiperureia sanguinea reside no regimen alimentar demasiado albuminoide; e é tanta a importancia deste facto que Widal observou que um individuo que ingere 190 gr. d'albumina pode conter 1 gr. °/oo de ureia no sangue conservando sãos os seus rins, enquanto que um nefritico pode conseguir a descida da sua uremia a um valor inferior aquele, submetendo-se a um regimen hipoazotado sem que possa imputar-se-lhe melhoras paralelas das suas lesões uremigenas, antes pelo contrario podendo-se agravar silenciosamente.

A dosagem do azote quer no sangue quer na urina, tem sido feita por tres processos principalmente: hipobromito segundo a tecnica de Moog-Ambard, xantidrol ou método de Fosse (1) e mais recentemente, na America a urease método de Van Slyke.

---

(1) O método da dosagem da ureia pelo xantidrol repousa sobre o facto seguinte descoberto em 1907 por Fosse;

No meio do alcool e do acido acético a ureia une-se ao xantidrol:

$$O\left\langle\begin{matrix}C_6H_4\\C_6H_4\end{matrix}\right\rangle CH(OH) \text{ (Difenopiranol)}$$

para dar um corpo bem definido cristalisado, a dixantilureia:

$$\left\langle\begin{matrix}C_6H_4\\C_6H_4\end{matrix}\right\rangle CH-NH-CD-NH-CH\left\langle\begin{matrix}C_6H_2\\C_6H_2\end{matrix}\right\rangle$$

praticamente insoluvel nos solventes habituaes. Basta depois recolher e pesar o precipitado assim formado. O metodo de Fosse é pois um método ponderal. O método pelo hipobromito é volumetrico.

Muito propositadamente nos abstemos de descrever a tecnica

Na França sómente os dois primeiros métodos têm sido usados e os resultados podem ser diversos porque pelo hipobromito dosea-se todo ou quasi todo o azote da ureia e corpos que giram em torno da ureia enquanto que pelo xantidrol dosea-se apenas

---

de qualquer dos métodos porque eles vêm descriptos em todos os tratados sobre tal materia. Basta dizer-se que Chabanier que usa para o método do hipobromito o aparelho d'Yvon modificado e aperfeiçoado por ele e Weill, processo de Moog pelo acido tricloroacetico, chegou a resultados que aproximadamente se equivalem.

E' o seguinte o quadro de Chabanier e Ibarra-Loring que resume os resultados da comparação dos dois metodos :

		Processo de Fosse — Ureia ⁰/₀₀	Processo pelo hipobromito — Ureia ⁰/₀₀	Excesso do numero dado pelo hipobromito	Diferença relativa
Urinas	1.	8,21	8,70	+ 0,49	— 5 %
	2. . . .	9	8,95	— 0,05	+ 0,5
	8.	12,8b	10,96	+ 0,52	+ 5
	4	12,85	13,60	+ 0,75	+ 5,7
	5	13,07	13,18	+ 0,11	+ 0,8
	6.	22,30	22,28	— 0,02	+ 0,8
	7.	23,22	34,59	+ 1,37	+ 5,9
	8. . . .	24,72	26,20	+ 1,48	+ 5,9
	9.	26,14	27,20	+ 1,46	+ 4
Sôro..	1.	0,311	0,304	— 0,007	— 2,2
	2 . . .	0,392	0,410	+ 0,018	+ 4,5
	3.	9,400	0,400	+ 0,018	+ 4f5
	4.	0,410	0,410	+ 0,018	+ 4,5
	5.	0,507	0,480	— 0,017	— 5,3
	6.	0,540	0,525	— 0,015	— 2,7
	7.	0,760	0,720	— 0,040	— 5,2
	8.	1,690	1,670	— 0,020	— 1.1

Portanto duma maneira geral o metodo pelo xantidrol dá algarismos que em relação aos fornecidos pelo método de hipobro-

o azote ureico. O interesse para o medico consiste em dosear não apenas a ureia no estado de pureza mas sim a ureia e corpos visinhos constituindo, quando se acumulam no sangue a azotemia.

Todavia se se prefere a tecnica do hipobromito não é,

---

mito são mais fracos para a urina. No sangue ora a diferença relativa se torna superior ora se torna inferior.

O grau de aproximação do método pelo hipobromito aplicado segundo a forma porque aqueles auctores o aplicaram é pois suficiente.

Um dos motivos de maior acerto para os resultados obtidos por este método seria a redução do volume do azote libertado a uma temperatura fixa 18°, temperatura que se póde considerar como sendo sensivelmente uma media nas salas dos hospitais, e á pressão atmosferica normal.

Estas correcções podem fazer-se imediatamente em face das tabelas de Regnard.

Para nos colocarmos mais ao abrigo das causas d'erro, Yvon aconselhava que se operasse por comparação com uma solução d'ureia d'um titulo exactamente estabelecido. E' então curiosa a exigua diferença que se obtem entre o numero obtido pelo método de comparação e o calculo por meio da tabéla de Regnard como o mostram as seguintes observações de Chabanier :

	Urina ‰ Metodo de comparação	Urina ‰ Tabela de Regnard
Urina I	19,67 gr.	19,66 gr.
» II	19,31 »	16,67 »
» III	10,29 »	10,49 »
Sôro I	0,346 »	0,353 »
» II	0,378 »	0,386 »
» III	0,393 »	0,400 »

deve confessar-se pela diferença dos seus resultados mas sim pela maior simplicidade.

Com efeito as dosagens comparativas mostram que os algarismos dados pelos métodos são muito visinhos sendo é claro, um pouco inferiores na tecnica de Fosse.

Contudo já assim não acontece nos casos em que o coeficiente de relação azoturica no sôro sanguineo vem muito baixo.

Courmont, Boulud, Savy e Perducet (1) notaram uma descida a 21 numero indicador de que o azote residual é bem mais abundante que o azote ureico. Concluiram dos exames observados que os baixos valores correspondem a doentes com perturbações da ureogenese.

Embora os caqueticos (tuberculosos ou outros), os convalescentes duma doença infecciosa, os nefriticos no periodo agonico, etc. não deixassem de ser observados, notaram contudo que esta descida atingia de preferencia os portadores duma afecção hepatica. Na realidade Morel e Mouriquaud (2) praticáram sistematicamente a determinação da quantidade de ureia e do coeficiente azoturico no sôro dos brighticos puros e doentes em que havia alteração manifesta da celula hepatica. Nos brighticos a Ur. variou de 0,54 gr. a 3,21 gr. e o coeficiente de 0,64 a 0,77.

Nos hepaticos a Ur variou de 0.36 a 0,45 gr. e o coeficiente de 0,50 a 0,33. Aqui o azote residual é

(1) *Sur le coefficient azoturique du sérum.* Soc. Med. Hosp. Paris, pag. 259 e 1913.

(2) *Uremie et azotemie,* Soc. Med. Hosp. Paris, pag. 266-1913.

duma quantidade superior ao azote ureico. Portanto nos doentes de concomitante lesão renal e hepatica a azotemia pode ser elevada mas a uremia dentro de limites normaes. Aqui estas duas expressões são bastante diferentes. Comprehende-se que agora possa cometer-se um erro sensivel empregando o xantidrol na avaliação da azotemia pela uremia e que tantos erros possam advir do emprego do hipobromito na avaliação do estado da função ureo-secretoria pelo coeficiente d'Ambard. Com efeito para a avaliação d'esta função é apenas a ureia que deve dosear-se visto por ele pretender-se determinar, segundo este mêtodo. o valor do funcionamento do rim apenas para a secreção da ureia.

Uma outra causa bastante importante da baixa da azotemia é o regimen cloretádo. Pasteur Vallery Radot (1) relata algumas observações onde se demonstra que duas causas intervêm para fazer baixar a ureia sanguinea durante o regimen cloretádo: a hidremia e o aumento da permeabilidade para a ureia, A hidremia, demonstrada pelo indice refractometrico, determina uma baixa da permeabilidade, uma baixa real. Estas duas causas podem associar-se ou encontrar-se isoladas.

Castaigne (2) relata tambem um caso bastante interessante sobre a diminuição relativa e ilusória da

(1) Radot, *Exploration des fonctious renales*, pag. 192.

(2) Castaigne, *Diminution relative et trompeuse de l'azotemie, sous l'influence du regime chloruré.* Press medicale, 1917, pag. 310.

azotemia sob o mesmo regimen. E não se julgue que a diferença poderia ter sido insignificante. Eis os resultados:

Regimen descloretado e hipo-azotado:

	Ur.
15/4/1911	0,95 gr.
30/10/1911	1,05 »
20/5/1912	1,02 »
12/3/1913	0,98 »
15/5/1914	1,02 »

Regimen hipo-azotado mas salgado:

2/12/1914	0,75 gr.
10/1/1915	0,60 »
3/3/1915	0,55 »
20/3/1915	0,50 »

Pois este doente atingido ao mesmo tempo, de retensão azotáda e cloretáda, cujo estado se manteve estacionario enquanto submetido ao regimen hipo-azotádo e descloretado. *veiu a sucumbir a acidentes progressivos devidos á retensão hidro-cloretada, tres mezes depois que começou a juntar-se sal ao seu regimen hipo-azotado e quando se denotava uma baixa progressiva da sua azotemia.*

Estes factos levam Radot a aconselhar que as dosagens da ureia no sangue se devem praticar, tanto quanto possivel, em individuos submetidos desde varios dias a um regimen descloretado porque este per-

mite depistar azotemias iniciaes que teriam continuado a passar despercebidas se o doente tivesse sido submetido a um regimen cloretado ordinario.

Abolida a asistolia e os cloretos dos regimens alimentares, consegue-se eliminar as principais causas extra-renaes da azotemia. A intervenção hepatica só raramente aparece. A azotemia que então surgir no decurso das afécções crónicas, será da responsabilidade quasi exclusiva do parenquima renal. Será então que a azotemia dará indicações sobre o estado da função ureo-secretoria e cujo valor tentaremos vêr.

Coeficiente d'Ambard

Seus fundamentos

O indice de retensão ureica. — Sua importancia nos estudos sobre a exploração mixta. — Trabalhos de Lamy e Mayer sobre as relações entre a ureia ingerida e a excretáda pelos rins. — Trabalhos de Chalvet e de Grehant sobre a ureia do sangue e da urina; suas imprecisões. — A prova do azul de metilena; regras d'Achard para se colherem os resultádos melhores de uma prova. — Trabalhos de Widal e Javal. — Trabalhos d'Albarran sobre a poliuria experimental. — As conclusões dos trabalhos de Widal, Javal e Albarran alcançaram o ultimo degrau das escadas que conduziram Ambard ás leis numéricas da secreção da ureia.

Das variações da azotemia com o regimen alimentar a que atraz nos referimos resultou a seguinte conclusão de Widal e Javal (1): Que para obter dados inequivocos da uremia era necessario determinar o « Indice de retensão ureica » que se exprime pela relação entre a quantidade d'azote ingerido e a taxa d'ureia sanguinea.

---

(1) Ibidem.

Um brightico cujo sangue contivesse 1 ‰ d'ureia em vez da taxa normal 0,3 ‰ ingerindo 100 gr. por dia poderia considerar-se fraco retencionista; mas teria alta retensão se com a mesma taxa de ureia sanguinea a sua ração alimentar não comportasse mais de 30 a 40 gr. d'albumina (1).

Comprehende-se que alem das dificuldades que por vezes existem em calcular o peso da albumina dos elementos, nem sempre esta relação traduz a medida da retensão ureica, sobretudo em doentes em quem se produz uma desassimilação muito activa da albumina dos tecidos. Então á origem exogena d'azote alimentar junta-se uma origem endogena que não é para desprezar e cuja importancia não pode ser exactamente medida.

Por outro lado, nos casos de asistolia a azotemia acentuar-se-hia independentemente de qualquer acção renal e o indice de retensão ureica estaria nos mesmos casos que a azotemia isoladamente. Não nos daria indicação alguma.

Este método analitico de determinação da insuficiencia renal, apesar dos seus defeitos, teve o grande merito de abrir o caminho a novas investigações donde tem nascido os métodos actuaes de *exploração mixta* que comparam simultaneamente as concentrações ureicas do sangue e da urina, procurando a relação logicamente suspeita entre as duas taxas. Porque se entre

(1) *Le mecanisme regulateur de la rétention de l'urée et l'indice de retention ureique chez les brightiques*, 21 Out., 1914 e pag. 304.

uma e outra aparece interposto o rim como sendo o unico factor capaz de alterar a suposta relação, licito é admitir que as suas possiveis variaçõos marquem as diferenças de que é susceptivel a actividade secretoria do parenquima renal relativamente á ureia.

Esta concepção teorica guiou os trabalhos por assim dizer começados depois de 1904.

Foram os primeiros os fisiologistas Lamy e Mayer quem, com as suas experiencias feitas em cães e que consistiram em injecções intra-venosas de ureia, pretenderam estabelecer uma relação entre as quantidades de ureia no sangue e na urina. Todavia as suas conclusões eram ilusorias como o demonstraram Ambard e Papin em face de exemplos clinicos.

E' necessario dizer-se que antes d'estes auctores e ainda antes de estabelecido o « indice de retensão ureica » de Widal e Javal, Chalvet no século passádo tentara estabelecer uma relação matematica entre a ureia do sangue e a ureia da urina. O numero de centigramas d'ureia do sangue seria segundo o seu criterio igual ao numero de gramas de ureia na urina.

Em 1904 Grehant (1) aperfeiçoava um método de dosagem da ureia sanguinea e que nos seus fundamentos havia já feito conhecer (2). Procurava medir o trabalho do rim pela relação entre a uremia e a taxa de ureia na urina no mesmo momento.

---

(1) Grehant, *Mesure de l'activité physiologique des reins par le dosage de l'urée dans le sang et dans l'urine; Journ. Phy. et Pat. General.* Jan. 1904.

(2) *Recherches physiologiques sur l'excretion de l'urée. Tese* de 1870.

N'um cão normal encontrára na ureia 60 % e 0,5 ‰ no sangue donde uma relação de 124,5.

N'um uremico obtivera 15gr,5 na urina e 1,55gr, no sangue, portanto uma relação igual a 10. Como se vê um desvio tão grande impossibilita o método de dar indicações precisas.

Por outro ládo ha a respeito d'este método uma grave objecção a fazer. Aqui faz-se apenas relação entre a taxa de ureia no sangue e na urina e não se atende ao tempo de passagem da ureia atravez do rim, valor que corresponde ao que se chama quer trabalho eliminador do rim quer permeabilidade renal.

O valor da eliminação renal, com efeito, depende da quantidade de substancia que o rim recebe por intermédio da circulação sanguinea na unidade de tempo e ainda da proporcão de substancia que o rim é capaz de deixar passar n'este mesmo tempo, em relação á quantidade recebida (1).

Já no congresso de 1900 Achard e Castaigne (2) fizeram notar essa necessidade a proposito da excreção do azul de metilena ou de qualquer substancia introduzida no organismo: A quantidade excretada na urina durante a unidade de tempo, varia segundo o debito do sangue, nos vasos do rim para que contribue a actividade circulatoria intra-renal.

---

(1) Achard, *Diagnostic de l'insufficience renale*, XIII Congresso. int. med. Paris, 1900.

— C. R. Soc. Biolog. 1900, pag. 452.

— *Semaine Médicale*, Julho de 1900.

(2) Achard e Castaigne, *L'œuvre medico-chirurgicale*, n.º 23. Julho 1900,.

E' por isso que estes auctores praticando a prova do azul de metilena, referem-se sempre a um tempo fixo embora arbitrariamente escolhido.

Quando se faz a prova com uma substancia normal do organismo como por exemplo a ureia toma-se primeiramente precaução com a fixidez do regimen alimentar, faz-se depois circular uma determinada dose de substancia n'um dado tempo e procura-se a relação entre a taxa no sangue e na urina; repete-se a dóse de novo, sendo necessario, mas tendo sempre em linha de conta o tempo.

Os métodos de Chaivet, Grehant, Lamy e Mayer não conseguiram vingar porque eram simples de mais. Qualquer dos calculos deixava de integrar variaveis importantes e imprescindiveis da função de secreção ureica.

Os estudos de Widal e Javal deram mais algnma luz acerca da relação que guardam entre si a ureia do sangue e da urina.

No decurso dos seus trabalhos, entre outras, observam-se as seguintes conclusões:

1.º) N'um mesmo individuo a quantidade d'ureia circulante no sangue é tanto mais abundante quanto maior é a sua excreção pela urina.

2.º) Em dois individuos diferentes segregando igual quantidade de ureia, a proporção d'esta no sangue crescerá consoante a intensidade das alterações renais e na medida da diminuição compensadora da glandula.

3.º) Se coincidem secreções ureicas excessivas com lesões renaes intensas, a ureia do sangue augmentará ao mesmo tempo devido a ambas as circunstancias porque a secreção exagerada conduz á incapacidade.

Tambem alguns trabalhos d'Albarran sobre a poliuria experimental fizeram notar que existe, aparte a diurese urinaria, uma poliuria ureica de que depende o factor ureia sanguinea e de que, n'uma medida mais sensivel, depende o debito de ureia na urina.

Resumindo:

Os pontos concretos que das experiencias de Widal, Javal e Albarran resultam, são as seguintes:

1.º) A função renal ureo-secretoria é o efeito da intervenção de tres factores que se designam pelos simbolos alguns dos quaes temos vindo adoptando:

Ur = Uremia; Concentração da urei no sangue.

C = Concentração da ureia na urina.

D = Debito ureico referido a um dado tempo e que por convenção se escolhe 24 horas.

2.º) Que no mecanismo da secreção ureica se manifestam os seguintes factos:

A) A quantidade de ureia eliminada cresce com a quantidade contida no sangue. Quando esta se exagera, aquela exagera-se tambem.

B) A quantidade da ureia eliminada D cresce na razão inversa da sua concentração urinaria. Isto quer dizer que provocando-se a poliuria, a

concentração da ureia na urina diminue embora o debito aumente.

Todos estes factos haviam sido notados. Era todavia necessario alguem que apoderando-se de todos estes elementos isolados os sintetisasse e procurasse estabelecer os laços que os ligam se é que esses laços existem.

As experiencias de Widal e Albarran não alcançaram a precisão indispensavel para converter esses factos isolados em termos correlativos de um acordo funcional como pareceria sê-lo atentas as circunstancias das suas manifestações.

Estes diferentes factores manifestam uma influencia reciproca resaltando em exactas relações? A ser sinergica a acção dos tres elementos poderão eles porventura combinar-se algebricamente de modo a poder-se deduzir d'essa formula as alterações lesionaes do parenquima renal logo que seja destruido o seu equilibrio normal?

O problema parece na realidade bastante dificil atentas as oscilações que entre os tres factores se levantam no decurso do dia sob a influencia dos fenomenos digestivos.

Em todo o caso seria conveniente tentar. A tal emprehendimento lançou mãos Ambard com uma serie de trabalhos que a tal respeito, pode dizer-se, tiveram começo em 1909 sobre as concentrações urinarias, com Papin (1).

(1) Ambard e Papin, *Arch. de Phys*, 1909, pag. 437.

Estes trabalhos inauguram o período sobre as investigações fisiologicas aplicadas ás azotemias.

Os estudos sobre concentrações urinarias donde resultou a noção de « concentração maxima », d'algum valor, deram a Ambard mais precisão do que algumas observações d'Albarran relativamente á poliuria e serviram-lhe de muito nas investigações que se propoz fazer.

Para se envolver de todos os elementos précisos e exigidos para fazer realçar a simultaneidade de todos aqueles factores, Ambard praticou uma serie de experiencias relatadas em várias comunicações (1).

Todas elas tiveram por objecto estudar a urina emitida n'um periodo fixo (meia hora) e o sangue extraido durante esse mesmo periodo de diurese.

Como em circunstancias ordinarias de repouso fisico e digestivo a secreção urinaria se considera constante n'esse periodo de meia hora, a urina emitida representa um periodo de diurese tambem constante e a taxa de ureia do sangue corresponde, pode isso admitir-se, á diurese observada.

As experiencias foram de tal modo conduzidas que conseguíu uma formula representativa da função de

(1) — *Le rapport entre le taux de ;'urée dans le sang et l'elimination de l'urèe dans l'urine. Soc. Biolg.*, t. II, 1910, pag. 1.

— *Le rapport de la quantité et du taux de l'uree dans l'urine alors que la concentration de l'urée dans le sang reste constante. Soc. Biolg.*, t. II, 1910, pag. 506.

— *Les lois numériques de la secretion de l'urée*, 1910, pag. 209.

excreção ureica onde integrou simultaneamente os factores Ur, C e D.

E' á expressão sintética assim formada e representada n'uma formula algebrica que se dá o nome de constante ou coeficiente d'Ambard ou ureo-secretorio, expressão que se pretende seja constante para cada individuo e que os valores exactos do seu exame traduzam a medida exacta da função de secreção ureica.

A seu tempo tentaremos ver o seu valor.

Método e tecnica do coeficiente d'Ambard

Leis e formulas directrizes da secreção renal ureica segundo Ambard — Que é a constante ureica — Sua formula definitiva — Traços geraes da tecnica do método d'Ambard.

Não nos deteremos na descrição dos detalhes das experiencias que conduziram Ambard a formular as suas leis. Elas vem muito bem expostas no seu livro *Physiologie normale et pathologique des reins.*

Ambard partiu de dois factos absolutamente estabelecidos por Widal e Albarran:

a) Quando a quantidade d'ureia aumenta no sangue, aumenta ao mesmo tempo na urina.

b) Quando a quantidade d'urina aumenta (poliuria experimental) a concentração da ureia na urina diminue mas a quantidade d'ureia eliminada (débito ureico) aumenta.

No decurso das suas experiencias eis o que conseguiu:

I. Manteve sensivelmente constante a concentração da ureia na urina (C) e notou que a quantidade d'ureia eliminada (D). variava proporcionalmente com o quadrádo da sua concentração no sangue (Ur).

Assim: Suponhamos um individuo que elimina 25 gr. d'ureia e possue Ur = 0,4 gr. por 1000 no sôro sanguineo:

Se neste mesmo individuo Ur aumenta para dobro D aumenta quatro vezes mais; se aumenta para o triplo D aumenta nove vezes mais, a saber:

$$\text{Se } Ur = 0{,}8,\ D = 25 \times \left(\frac{0{,}8}{0{,}4}\right)^2 = 100$$

$$\text{Se } Ur = 1{,}2.\ D = 25 \times \left(\frac{1{,}2}{0{,}4}\right)^2 = 225$$

Portanto quando Ur aumenta nas proporções de 2, 3, 4 etc., os valores de D aumentam nas proporções dos quadrados d'estes numeros, isto é: 4, 9, 16 etc.

D'aqui resultou a primeira lei:

« *Quando é constante a concentração da ureia na urina,* (C) *a quantidade d'ureia eliminada* (D) *varia na razão directa do quadrado da concentração da ureia no sangue (Ur).*

A expressão matematica que traduz esta lei é a seguinte:

$$\frac{D}{D'} = \frac{Ur^2}{Ur'^2} \text{ donde}$$

$$\frac{Ur}{\sqrt{D}} = \frac{Ur'}{\sqrt{D'}} = \ldots\ldots\ \text{K (constante)}$$

II. N'uma outra serie d'experiencias procurou manter sensivelmente fixa a concentração da ureia no san-

gue (Ur) e surpreender a interdependencia da concentração da ureia na urina (C) e a quantidade da ureia eliminada (D) concluindo por notar que esta variava inversamente com a raiz quadrada d'aquela.

Assim: Suponhamos um individuo que elimina 25 gr. d'urina sob uma concentração de 36 por 1000.

Se C diminuisse para 25 ‰, viria:

$$D = 25 \times \frac{\sqrt{36}}{\sqrt{25}} = 30 \text{ gr.}$$

Se C baixar para 16 virá:

$$D = 25 \times \frac{\sqrt{36}}{\sqrt{16}} = 37{,}6$$

D'aqui a segunda lei que se enuncia:

« *Quando a concentração da ureia no sangue* (Ur) *é constante, o debito ureico* (D) *varia na razão inversa da raiz quadrada da concentração da ureia na urina* (C) ».

A expressão algebrica que traduz a segunda lei de Ambard é:

$$\frac{D}{D'} = \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}} \text{ donde}$$

$$D = D' \times \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}}$$

III. A terceira lei é corolario das outras duas:

Quando as concentrações da ureia variam no san-

gue e na urina, o debito ureico (D) varia na razão directa do quadrado da concentração da ureia no sangue (Ur) e na razão inversa da concentração da ureia na urina (C).

Na primeira lei:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D'}} \text{ substituindo}$$

D′ pelo seu valor na segunda lei $D' = D \times \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{C'}}$

vem $K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{C'}}}}$ que é a expressão geral

da constante d'Ambard.

N'esta formula Ambard entendeu introduzir duas correcções:

A) — *Correcção derivada do peso do individuo examinado.*

Admitiu que o peso do rim e portanto o peso da quantidade de parenquima apto a segregar, é sensivelmente proporcional ao peso total do corpo. Portanto se se comparam dois individuos de pesos diferentes e cujos rins segregam ureia sob a mesma concentração sanguinea, não será para ambos a mesma a capacidade secretora absoluta. Decerto que eliminará a maior quantidade quem dentre eles tiver maior peso.

E' pois evidente a necessidade de se tomar na devida conta o peso do individuo corrigindo o numero

obtido para D, e referindo-o ao que corresponderia, em condições analogas, a um peso tipo — P convencional que Ambard escolheu ser de 70 kilogramas. Por virtude d'esta correcção a formula é acrescida d'um novo termo $\frac{70}{P}$ de que resulta a expressão $D \times \frac{70}{P}$.

B) *Correcção da concentração urinaria.*

Por analogas razões de ordem individual importa adoptar outro tipo uniforme para o dado C referindo a ela a concentração obtida na urina examinada. Qualquer numero poderia servir para este caso mas Ambard escolheu a concentração de 25 $^0/_{00}$. não só porque a concentração urinaria normal oscila em torno d'este número mas ainda porque sendo um quadrado perfeito facilita bastante os calculos.

Segundo ambas estas correcções a « Constante ureica » d'Ambard fica assim definitivamente constituida:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{25}} \times \frac{70}{P}}}$$

E' esta a formula resultante das duas primeiras leis, de alcance matematico e que são, segundo cremos, as primeiras do genero nas sciencias biologicas.

Na pratica eis como se opera:

I. Pesa-se o doente.

II. Faz-se evacuar completamente o conteudo vesi-

cal quer por micção expontanea, quer, o que é mais seguro, por sondagem. No momento em que a bexiga está completamente vasia, toma-se nota da hora exactamente.

III. Ou por punção ou por meio de ventosas escarificadas extraem-se cerca de 40 gr. de sangue de modo a poder fornecer de 10 a 20 cc. de sôro.

IV. Decorrida 1 hora, uma hora e meia ou mesmo duas horas (1) após o esvasiamento da bexiga, recolhem-se de novo as urinas pela maneira a mais rigorosa.

Assim obtemos todos os elementos contidos na formula. A ureia do sangue, sem nos demorarmos com a descrição dos diversos métodos da dosagem limitamo-nos a dizer que eles são diversos: metodo de Widai que foi o que mais vezes seguimos; a tecnica de Moog-Ambard em que intervem o acido tricloroacetico como coagulante das albuminas e em que intervem como acima o hipobromito; o método de Fosse ou de xantidrol e o método da urease.

Obtida a urina excretada pelos rins num praso de tempo marcado, facilmente se determina a sua concentração e o debito medio nas 24 horas.

---

(1) Ambard a principio aconselhava a colheita das urinas de meia hora. Mais tarde na Soc. Med. dos Hosp. de Paris, sessão de 5 de Dezembro de 1913, para se desviar d'alguns erros, já aconselhava vivamente a colheita feita só uma hora e meia e mesmo duas horas após o esvasiamento da bexiga.

Coeficiente d'Ambard

(Critica dos seus resultados em alguns estádos patologicos e fisiologicos)

Tendencias de generalisação de K a outros productos de secreção renal. — Necessidade de recorrer a todos os meios d'exame, clinicos e anatomo-patologicos, para se fazer uma judiciosa análise das diferentes provas de exploração. — Experiencias de Epstein e Aschner. — Noção de debilidade renal ou força de resistencia. — Causas extra-renaes qne exageram o valor de K. — Causas extra-renaes que pelo contrario o diminuem. — — Influencia reciproca dos rins, coração e figado na excreção renal. — Observações de Courmont, Bernard, Bigard e Laedrich. — Outros trabalhos tendentes a determinar as relações que K afecta com os estádos hepaticos e cardiacos. — Experiencias de Achard e Leblanc nos cirroticos com ascite, tendentes a demonstrar o papel das perturbações circulatorias nos valores de K. — K determinado duas vezes no mesmo dia, antes e depois d'uma refeição pode apresentar variações por veses notaveis. — O coeficiente até por vezes varia quando determinado no mesmo individuo, em jejum e em dois momentos afastados por pouco tempo. — Observações de Mareau.

Quando um problema biologico se nos depara com fóros de solução exacta, fingindo suspenso nas malhas d'um verdadeiro positivismo, envolvido desta suges-

tiva e enganadora certesa que nos deixa tranquilos e satisfeitos, sentimos por vezes tendencia em o receber e fazê-lo caminhar em serviço da pratica sem o sujeitarmos préviamente a um demorado exame critico.

Não sabemos se com o coeficiente d'Ambard assim sucedeu. Fosse como fosse, esse processo directo de determinação da natureza e grau da lesão funcional renal entusiasmou os clinicos não só da França como de quasi todo o mundo medico. De quasi todos os lados sôam hinos laudatorios em honra de tão precioso meio semeiologico e a sanção que reçeberam as leis biologicas de secreção da ureia foi sem duvida o mobil mais importante que orientou os investigadores ao estudo mais aturado da função renal, extendendo as mesmas vistas de espirito a todas as substancias segregadas pelo rim e pretendendo integrá-las todas debaixo d'um mecanismo comum de secreção.

Então, das leis biologicas da secreção da ureia passa-se a generalisar com a expressão: Leis biologicas da secreção renal que é como Chabanier intitula um dos seus ultimos trabalhos (1).

Mas o entusiasmo não ficou adstrito á França, país que codificou o emprego do método d'Ambard e que — não admira — mais o exalçou. Transpoz as fronteiras e foi á America onde recentemente Fitz e Van Slyke (2) tentaram extendê-lo á relação quantitativa

(1) Chabanier, *Les lois numeriques de sécrétion rénale, Archives Urologiques*, t. II, fasc. I, 1919.

(2) Fitz e Van Slyke, *The relationship between alkaline reserve and acid excretion, Journal of Biol. Chem.* Julho 1917, pag. 389.

entre a reserva alcalina do plasma sanguineo, computada esta reserva em CO_2, e a taxa de excreção acida efectuada pelos rins.

Estes auctores nas suas diversas experiencias sobre a acidose, chegaram á conclusão de que a formula desenvolvida por Ambard era aqui aplicada sob a forma:

$$\text{Capacidade de } CO_2 \text{ do plasma} = 80 - \sqrt{\frac{D}{W}\sqrt{C}}$$

D representa o debito, W o peso do corpo, C a concentração do producto execretádo na urina.

Os auctores adoptam esta formula como uma expressão de verdadeira relação quantitativa sómente depois de varias modificações da formula d'Ambard, partindo de:

$$\text{Concentração d'uma subst. no sangue} = \text{Constante} \times \sqrt{\frac{D}{W}\sqrt{C}}.$$

Concluem que aquela formula satisfaz melhor que qualquer outra expressão existente na literatura medica e dizem que nenhuma outra equação que inclua a taxa de execreção e a concentração foi tão satisfatoria como a de Ambard.

Não tardaram todavia muitos mezes que Barnett (1)

(1) Barnett, *Mathematical formulas, and acid excretion, Journal of Biol. Chem.* Fevereiro, 1918, pag. 267.

não viesse criticar as conclusões de Fitz e Van Slyke fundamentando-se em muitas experiencias pessoaes, dizendo qne a formula do tipo Ambard não podia ser considerada como uma relação quantitativa entre as variaveis da excreção acida, e que nenhuma expressão matematica, qualquer que ela fosse poderia arrogar-se de determinar tal relação com um grau moderado de precisão.

N'aquela formula o desvio médio dos calculos dos valores encontrados para o CO_2 do plasma é muito maior do que o que resultaria dos erros aditivos maximos em todas as determinações envolvidas.

Estas e talvez outras considerações levam Barnett a pensar que os nossos actuaes conhecimentos sejam insuficientes para nos permitir exprimir as complexidades da actividade renal por meio de calculos matematicos: por isso referindo-se á formula d'Ambard diz:

« Furthermore it seems obvious that such formula, constantly give the impression of mathematical accuracy where none exists, and that their use is apt to prove misleading to the many who are inclined to accept them without question ».

E registada a pressa com que ruiram as concepções de Fitz e Van Slyke, com alguma demora procuraremos os pontos fracos da formula onde aqueles auctores norte-americanos beberam a inspiração para a fundação das leis com que julgavam os acidos se excretassem ao nivel do parenquima renal.

Muitos autores como por exemplo Merklen e Croissant (1) pretendendo ver as relações que existem entre as cardiopatías e o estado do rim, deduzem o grau de permeabilidade renal pela elevação de K, considerando-a, sem prévia discussão, como ponto de partida. Como regra estas observações trazem consigo um erro de origem. O nosso programa é outro. Em vez de nos servirmos da K como prova semeiotica absolutamente fiel procuramos previamente saber se realmente é fiel e nos não conduz a erro.

Compreende-se muito bem a dificuldade da questão. Temos de procurar atraz do coeficiente elementos auxiliares para o seu estudo critico. Mas onde vamos nós procurar elementos infaliveis tomados á conta de premissas iniludiveis d'onde façamos ressaltar o verdadeiro valor do coeficiente ureo-secretorio?

A primeira coisa a tratar seria quebrar todas as relações que ligam K com tudo que é extra-renal e deixá-lo jogar com o rim isoladamente. Procurariamos depois ver se relações existem entre o coeficiente e o rim doente. Finalmente, se relações existem entre ele e o rim são.

Quando os rins são sãos o unico criterio crêmos que seja a uniformidade dos resultados. Pratica-se um grande numero de observações em individuos absolutamente normais. Se os resultados forem iguais, nada nos custa acreditar que nos individuos normais são

(1) Merklen e Croissant — *Soc. Med. Hosp. Paris* — 25 Julho 1913, pag. 285.

verificaveis e que alguma coisa traduzem de real e verdadeiro, as leis numericas da secreção da ureia.

Mas tratando-se de individuos atingidos de nefrite já o mesmo não acontece. Precisamente porque nem todos apresentam o mesmo grau lesional nem todos se traduzem pelo mesmo valor de K.

E sendo assim qual o criterio que possuímos para concluir que a K ureo-secretoria corresponde ao grau da lesão renal? Porquê afirmar-se que a K representa o estado da função renal, o *quantum* da sua função de secreção ureica?

a) Ou induzindo da sua verificação nos individuos de rins normais se é que aqui são verificaveis as leis d'Ambard.

b) Ou por comparação com o grau das lesões anatomo-patologicas.

c) Ou pela sintomatologia clinica e evolução da nefrite.

Ainda que fosse manifesto que as leis se demonstravam nos individuos normais — facto de que duvidamos como adiante diremos — não teriamos n'isso razão suficiente para induzir do estado fisiologico para o estado patologico, estados atravez dos quais se não pode transitar apoiados apenas em raciocinios logicos. E' necessario demonstração de ordem empirica.

Ambard chegou á 3.ª lei de secreção por um processo pouco empirico, mas esta simples circunstancia seria insuficiente. Ainda que os numeros se pu-

dessem combinar n'uma formula algebrica isso não nos indicaria d'um modo formal que a formula traduzisse impreterivelmente o valor da função ureo-secretoria.

E' pois necessario outra ou outras provas que mais directamente traduzam essa função, mas provas que não sejam fisiopatologicas, aliaz caíremos nos mesmos erros mantendo-se a duvida a respeito do valor funcional do rim.

O exame anatomo-patologico? Pouco nos auxiliará porque nem pratica nem teoricamente somos capazes de dissociar as lesões renais correspondentes a cada um dos sindromas brighticos. Por outro lado esta prova podendo só fazer-se apoz a morte, alem de nada pratica, nada nos garante que as lesões renais aféctem ao exame necropsico a mesma extensão e o mesmo caracter que quando em vida.

A sintomatologia clinica?

E' um belo meio de *contrôle* das relações que existem entre a função de secreção ureica e a K ureo-secretoria.

O método analitico aplicado ao estudo dos sindromas clinicos de brightismo começou propriamente a fazer-se a partir do momento em que ao diagnostico anatómico se juntou a investigação do diagnostico funcional; que á noção de lesões se substituiu a de função muito mais util e compreensiva. Este estudo

de dissociação tem sido empreendido por varios autores entre os quaes se destacam Vaquez e Foy (1) que em 1914 dedicou a sua tese a tal assunto; e pode dizer-se que se o método analitico aplicado ao estudo dos sintomas clinicos é uma consequencia do mesmo método aplicado ao estudo dos sintomas funcionais, não se pode duvidar de que estes trabalhos, embora ainda imperfeitos, tenham favorecido altamente a interpretação das variações das diferentes provas de exploração do funcionamento renal.

Mas esta tarefa é ardua pela instabilidade e pelo caracter quasi comum que apresentam certos sintomas. E' necessario no estudo dos doentes um cuidado muito delicado para não confundirmos os sintomas e causas de morte devidos á azotemia — aqueles que podem com maior numero de probabilidades traduzir as perturbações da função ureo-secretoria — com os sintomas e causas de morte constitutivos do sindroma hipertensivo. A dificuldade recrudesce ainda quando nos lembramos de que os dois sindromas são concomitantes no maior numero de casos, sendo os sinais clinicos a resultante dos dois.

Mas só?

Alem da dificuldade de dissociação existe ainda por vezes a falta de correspondencia. A experiencia demonstra que nem sempre os sinais clinicos se nos apresentam por forma a que, em certos casos, os si-

(1) *Manifestations cérébrales de l'hypertension artérielle Tèse de Paris*, 1910-1911.

nais funcionais não devam ocupar o primeiro logar em relação aos sintomas gerais.

N'uma comunicação recente de Gilbert Piguet (1), dá-se conta d'uma doente com uma retensão ureica que atingia o maximo compativel com a vida humana: (4,15 gr.), e que se não traduzira até ao momento em que fôra encontrada senão por alguns sinais insignificantes e de modo algum patognomonicos do sindroma azotemico de Widal.

Trata-se d'uma doente que na ocasião em que consulta pela primeira vez experimenta um certo cansaço e anorexia. Só depois de ter exgotado todos os eupepticos e tonicos da formacopêa é que resolve consultar aquele clinico.

A doente apresenta sómente a lingua levemente saburrosa, um pouco de flatulencia intestinal, as palpebras levemente tumefeitas; não existe edema maleolar. Os orgãos estão sãos e o coração acusa 100 pulsações. «J'alais porter le diagnostic d'afection gastro-intestinale quand j'eus l'idée, mû par l'habitude d'examiner les urines de cette malade que j'étais loin de considérer comme une urinaire, même médicale» diz o autor.

Foi encontrar albumina que o levou a submeter a doente ao regimen lacteo. Como não melhorasse decidiu-se a praticar as provas mais importantes da função de secreção renal e qual não foi a sua surpreza quando se lhe depára aquela azotemia!

---

(1) Gilbert Piguet — *Azotemie et uremie — Concours Medical*, pag. 1410 — 1919.

O prognostico realisou-se e apesar d'uma dieta conveniente durante dias consecutivos, a doente caiu em uremia de forma nervosa e de marcha rapida. Numa semana sobreveiu taquicardia, edema maleolar, angustia respiratoria, vómitos e estomatite. Todavia não se verificam nem hipertrofia cardiaca, nem ruido de galope, nem complicações hepaticas ou pulmonares. Depois d'aqueles sintomas vêm os de uremia bolbo-cerebral: respiração de Cheyne-Stockes, inércia pupilar, paresia da lingua e da laringe, paresia do esfincter vesical, paresia de todos os musculos e lentidão do pulso.

A doente que conserva a lucidez d'espirito chega a não poder falar, engulir e respirar, morre com integridade da consciencia até ao ultimo momento no meio de sintomas de paralisia generalisada.

Eis pois um caso frisante em que a insuficiencia funcional precede e atinge maior pórte que os sintomas clinicos e em que estes recebem das provas de exploração renal a sanção positiva da sua naturesa. Note-se ainda a evolução atipica d'este sindroma até á morte. A uremia digestiva manifesta-se somente pela inapetencia e lingua saburrosa. Não havia nauseas, vomitos, estomatite ou sintomas d'enterite. Existia cansaço mas longe de atingir o torpor ou prostração. Não havia finalmente prurido, retinite nem anemia consideravel.

Embora casos d'esta naturesa sejam excepcionaes. não ha o direito de os esquecer.

E a evolução clinica?

Assim como, nem sempre o futuro dá a medida do presente, assim tambem nem sempre aquilo que o rim será dá a medida d'aquilo que é.

Por outro lado de que beneficia a prática com a verificação d'uma prova pelo prognostico d'um nefritico?

A clinica não beneficia tanto com aquilo que o nefritico foi como com aquilo que virá a ser. O passado não se remedeia enquanto que o futuro, prevendo-se, pode em alguns casos contra ele precaver-se.

E' olhando para a frente e não para a retaguarda que se pronuncia a formula dos conhecimentos empiricos:

Saber para prever com o fim de precaver.

Aquilo de que precisávamos, não seria a evolução d'um brightico para a avaliação da prova exploradora, mas sim resultádos certos d'uma prova exploradora para a avaliação da evolução d'um brightico.

Mas, colocados n'um campo absolutamente teorico, nem sempre a evolução d'uma nefrite permite verificar a existencia ou ausencia de correspondencia entre os resultados da prova e o valor real da actividade renal. Demonstra-o o facto de em dois brighticos o coeficiente ureo-secretorio ser igual e seguirem evoluções diversas, assim como de dois brighticos seguirem evoluções semelhantes embora com coeficientes dissemelhantes.

Legueu e Chabanier (1) notaram o seguinte: Se na

(1) Legueu e Chabanier, *Du role de la constante urêo-secrétoire en chirurgie, Paris médical, 1917*, pag. 307.

maioria dos individuos operados de cirurgia geral a K ureo-secretória e a concentração maxima não são alterados na fáse post-operatoria, certos individuos, sobretudo individuos d'uma certa idade apresentam para a infecção e intoxicação operatorias uma certa *fragilidade renal especial.* Nos dias que se seguem á opeção nota-se oliguria, um aumento da conc. da ureia na urina, uma alta K e Ur.

Certos individuos são pois atingidos de nefrites agudas post-operatorias sem que nada fizesse prever essa nefrite. Quer isto dizer que ainda que as diferentes provas de funcionamento renal nos pudessem esclarecer sobre o valor funcional dos rins, nada esclareceriam sobre a sua *força de resistencia* para a intoxicação cloroformica ou para a infecção, *portanto nada nos esclareceriam sobre a evolução d'um rim que fôra tocado porque a fragilidade sendo uma qualidade inerente ao proprio rim faz-se resentir atravez da vida qualquer que seja a extensão da lesão.*

Valor funcional e força de resistencia são portanto dois elementos diferentes bem notádos por aqueles auctores e que sem razão têm sido confundidos. Dois rins podem apresentar o mesmo valor funcional actual mas sob a mesma acção tóxica ou infecciosa podem comportar-se diferentemente consoante é maior ou menor a sua força de resistencia.

Castaigne (1) fez a mesma verificação e outra coisa se não depreende senão a fraca força de resistencia do capitulo que intitula de debilidade renal.

(1) *Le livre du medecin, Maladies des reins.* pag. 125.

A debilidade renal, diz o auctor, é um estado morbido particular dos rins essencialmente caracterisádo pelo facto d'estes orgãos oferecerem fraca resistencia ás infecções e intoxicações e de deixarem filtrar a albumina sob a causa a mais ligeira.

Foram os acidentes albuminuricos sobrevindos apoz a anestesia cloroformica que deram margem ao estudo feito por aquele auctor em tal sentido. N'uma estatistica de 400 casos 13 % dos individuos cloroformisádos apresentam albumina passageira a seguir à inalação do anestésico; por outro lado a observação completa dos doentes e os detalhes da cloroformisação mostram que se não póde incriminar a quantidade de cloroformio — visto que com grandes quantidades de anestesico se pode observar albuminuria em individuos de rins normaes — como se não póde incriminar a região sobre que incidiu a operação.

Eliminaram-se, do mesmo modo os casos em que a albumina poderia ser atribuida a uma doença bem classificada dos rins ou mesmo a uma insuficiencia cardiaca ligeira.

Tendo visto, o aparecimento da albumina em 13 % dos casos e ausencia em 87 % pode concluir-se pela *predisposição morbida dos rins.*

Castaigne avalia assim a força de resistencia dos rins pela albuminuria e é pela prova da albuminuria provocada que inquire d'essa predisposição morbida.

Epstein e Aschner (1) quizéram ver qual era o grau

(1) Epstein e Aschner, *The efect of surgical procedures on*

de sensibilidade renal determinada pelo anestesico (1) com a prova da fenolsulfonaftaleina.

Os casos seléccionados para este estudo foram os de simples operações cirurgicas em que a eliminação d'aquele corante era normal. Vinte e quatro horas antes da operação receberam uma injecção intra venosa de 6 mg de ftaleina e fôra notado o tempo da aparição e a quantidade eliminada em 1 e em 2 horas depois.

No dia da operação outra dose de fen., fôra então injectada e observada a sua eliminação na urina. Dizem os auctôres que um dos efeitos das operações cirurgicas comum a todos os casos estudados foi uma diminuição acentuada da quantidade de ureia segregada.

Por outro lado os resultados da comparação da quantidade de fenolsuf. eliminada antes e depois da operação demonstram insuficiencia renal por vezes bastante acentuada. Numa tabela apresentada observa-se que a quantidade de fenolsuf. eliminada depois da operação, comparada com a quantidade eliminada antes da operação é de 12 a 73 %, sendo a média de 25 %.

O que as experiencias d'estes auctores deixam ver bem é que não é apenas sobre a percentagem indicada por Castaigne: 13 %, que se manifesta ataque ás funcções renaes sob a influencia do anestesico (2).

---

blood sugar and renal permeability, Journal of Biol. Chem. 4936, pag. 15, n.º XXVI.

(1) Não referem o anestesico que empregaram.

(2) Castaigne, *Les maladies du rein, Le livre du medecin*, pag. 126.

Tendo os auctores encontrádo quasi todos os numeros intermediarios a 12 e 73 póde dizer-se que é d'uma maneira insensivel que nos transportamos dos dados da fisiologia para o campo da patalogia. Os rins cuja eliminação foi de 73 % não era decerto debil; o que acusou 12 % é possivel que o fosse, é mesmo o mais natural, e entre aqueles dois numeros deverá compreender-se aquele que marca o limite minimo da debilidáde renal.

Não nos esquecemos de que não podemos por enquanto fazer fé dos resultados da prova da fenolsulf. pois que n'este trabalho se procura saber se esta prova vale o que dizem. Valha o que valer o que aqui se nota é variação da actividade secretoria dos rins no mesmo individuo onde as provas exploradoras têm sempre maior tendencia a prestar fidelidade. O que principalmente se discute no presente trabalho é o valor das provas quando d'elas se exige a actividade secretoria no sentido absoluto.

Por ultimo, a nenhuma prova se vae negar valor; o que se nega é a justa correspondencia dos seus resultados com aquilo que pretendem medir; os resultados oscilam d'um e d'outro ládo da grandeza a determinar (no caso da prova da fenolsulf. essa grandeza é a funcção ureo-secretoria), sob a influencia de causas desconhecidas, e é da amplitude d'essa oscilação que depende o seu valor, valor que é tanto maior quanto menos os resultados se afastarem do justo valor da funcção.

Os resultados fornecidos pelo corante não podem deixar de oscilar em torno do que é exacto; mas a di-

ferença d'aqueles dois numeros: 73 e 12 é tão acentuada que em qualquer condição jámais deixam de confirmar as conclusões de Castaigne; apenas com a adjuvante de vir com um grau de exactidão maior porque a prova da fenolsulf. é superior á da albuminuria provocáda.

Concluindo: Como se vê, evolução clinica, sintomatolagia clinica e exame anatomo-patologico, considerados cada um isoládamente pode ser um pessimo meio de contrôle nas justas relações em que se nos apresenta a função do rim e os resultados do método d'Ambard ou de qualquer outro. Cada um d'aqueles processos d'exame não nos esclarece suficientemente sobre a existencia ou ausencia de correspondencia.

E' de notar que aquilo que atraz deixamos registádo são apenas os factores negativos mais carregados de cada um d'eles.

Para sabermos se uma coisa é boa é necessario primeiro saber se tudo é bom e no caso contrario despi-la d'aquilo que é mau. Analisando aquilo que tem de mau podemo-nos colocar de sobreaviso contra o peor que possa vir.

Ora na verdade, embora cada um dos referidos processos d'exame possa falir é necessario confessar que na maior parte dos casos prestam uma grande utilidade, utilidade que virá muito maior se a interpretação dos resultados das provas *fôr pautada se-*

gundo a resultante de todas as indicações fornecidas por todos os processos d'exame acima referidos: clinicos e anatomo-patologicos.

A judiciosa combinação de todos os elementos fornecidos pela sintomatologia clinica, pela evolução do brightico e pelo exame anatomo-patologico do rim é a maneira que melhor garante do estado das suas funções e deve sempre ser este o criterio a guiar todos os que se abalançam ao estudo de qualquer das provas funcionaes.

Não é todavia necessario recorrermos sempre a estes processos d'exame para avaliarmos da justêsa de K. Não conseguiriamos fazer um estudo assim tão completo nem esse fôra o nosso intento.

O que nós vamos vêr é que as suas oscilações em torno de que é justo e real são por vezes tão acentuados que inutil se torna apegarmo-nos a tão rigorosos meios de *contrôle* para lhe reconhecermos o erro.

Ha casos na verdade, em que a investigação de K não pode dar sempre esclarecimentos exactos sobre as funções do rim. A oliguria pode impedir que todo o esforço concentrador do rim baste para a eliminação da ureia sanguinea; a ureia acumula-se então no sangue, quando o rim permanece perfeitamente apto para este trabalho concentrador. K n'este caso não é valido porque na relação que o exprime, as variações inversas dos seus dois termos (abaixamento do debito ureico

e elevação da azotemia) fazem-se independentemente do rim (1)

E' pois necessario que os tres elementos que entram em jogo: Ur, C e D possam variar simultanea mas livremente (2).

Quando assim não acontece o coeficiente vem acima do normal *podendo coincidir com a maior integridade do parenquima renal.*

Agora o reverso da medalha:

Achard e Leblanc (3) em varias observações encontraram uma baixa do coeficiente ureo-secretorio.

Eis algumas d'essas observações dentre as feitas em 25 doentes que os autores apresentam:

		Ur.	K
a) Mort — reumatismo, blenorragia		0,1	0,03
b) Delan — Convalescente de flebite.		0,1	0,03
c) Bert — pneumonia, defervescencia	9—X	0,19	0,039
	13—X	0,18	0,046
	17—X	1,1	0,034

(1) Ambard, *De l'application de la constante. Soc. Med. Hosp. Paris.* 1913, pag. 768.

(2) Chabanier, *Les lois numériques de la sérétion rénale. Arch. Urol. de Necker*, t. I, 1919, pag. 52.

(3) Achard e Leblanc, *L'abaissement de la constante uréo-sécrétoire au dessous de la normale Soc. Med. Hosp. Paris.* pag. 837, 1914.

d) Humb — tuberculose pulmonar febril	8—XII	0,16	0,039
	11—XII	1,17	0,028
	17—XII	1,14	0,044
	31—XII	0,08	0,040
e) Legr. — fadiga, poliuria.		0,15	0,030
f) Vi — cirrose, ascite.		0,15	0,036
g) Dur — Convalescença de febre paratifoide . .		0,15	0.032
h) Cast — pleurisia sero-fibrinosa .	27—X	0,15	0,032
	27—XI	0,15	0,032

E' curioso notar como muitas vezes ao abaixamento de K se junta uma fraca taxa de ureia sanguinea, uma verdadeira hipoazotemia.

N'alguns casos em que a azotemia ultrapassava um pouco a normal vinham logo K normaes ou um pouco superiores. Todavia, analisadas todas as observações nota-se que em muitas d'elas não ha paralelismo entre as variações d'uma e d'outra.

Nos doentes de Achard e Leblanc havia desvio de alguma ou d'algumas condições de perfeita estabilidade fisiologica: crises urinarias, poliuria ou oliguria, perturbações circulatorias, modificações sanguineas no decurso da evolução das doenças febrís ou apiréticas.

O abaixamento de K é um exemplo das irregularidades que pode aféctar com essas perturbações do equilibrio fisiologico, o que nos obriga, segundo crêmos, a dizer que não se tem o direito de referir taes modificações a modificações correspondentes da permeabilidade renal.

Etienne e Druesne (1), estudando sistematicamente o K ureo-secretorio em individuos febricitantes, de rins anteriormente sãos, sem sofrerem lesão durante a evolução morbida, reconheceram por vezes hiperfuncionamento renal.

Em 60 % dos casos, dizem os auctores, K é inferior a 0,066 chegando muitas vezes abaixo de 0,05, por vezes até 0,023. A azotemia era normal mas algumas vezes baixa.

Interpretam o hiperfúncionamento renal, que consideram como melhores funcionaes dos rins, como sendo devido aos seguintes sindromas: elevação termica aumentando o debito, multiplicação das pulsações cardiacas e eretismo cardiaco aumentando a quantidade de sangue que passa atravez do rim; hiperactividade renal paralela ao hiperfuncionamento febril do coração, dos pulmões, das glandulas.

Os auctores parece quererem admitir que nem todas as substancias se excretam proporcionalmente; pelo contrario parece quererem mostrar que do aumento da circulação intra renal dependem debitos para a agua e para a ureia que perderam entre si toda a relação.

Mas isto é a derrogação da formula de Ambard. N'esta formula prescinde-se do factor circulatorio porque embora se admita a modificação dos termos da relação representativa de K, não se admite que se modifique o proprio K: « Lorsqu'il s'agissait d'étudier

(1) Etienne e Druesne, *L'hyperfonctionnement rénal dans les états febriles, son interpretation, Pr. Medic.*, Fev. 1920, pag. 128.

les débits de Na Cl, de l'urée et du glucose, nous avions pû faire abstraction du rôle de la circulation dans la sécrétion de ces substances, car nous savions que quel que fût le rôle de la circulation, ce rôle était de toute manière, impliqué dans cette formule:

$$D\,a = \frac{D \times \sqrt{C \times}}{\sqrt{C\,a}}$$,-" diz Ambard (1).

E' naturalissimo que isto se diga quando se admite que é somente na oliguria relativa que K não traduz o valor da função ureo-secretoria.

Nos doentes apresentados por Achard e Leblanc é muito natural, pelo menos em alguns, que os rins em nada tenham sido responsaveis da descida de K. Alguns atingidos de doenças não infecciosas como por ex. os cirroticos com ascite, não oferecem razões para julgarmos assim.

Do mesmo modo Ribot (2) e Feuillée (3), de colaboração com Achard demonstram que o coeficiente quando apresenta um valor inferior ao normal é, senão todas as vezes, pelo menos na maioria das vezes, tributario de causas extra-renaes. Por isso Achard e Leblanc a este respeito dizia: « que embora com boas indicações fisiologicas, quando o coeficiente passou

(1) Ambard, *Phys. normale et path. des reins*, pag. 113. ed. 1914.

(2) *Troubles de l'éxcrétion chlorurique*; *C. R. Soc. Biol.* 1912. pag. 708.

(3) *Sur la rétention de l'urée dans les maladies aigües. C. R. Soc. Biol.*, 1913, 22 Junho, pag. 106.

para o dominio da exploração clinica reconheceu-se em muitos casos uma discordancia manifesta entre as conclusões tiradas da constante e do exame clinico do doente.

Mas ha mais:

Rim, coração e figado são orgãos tão directamente relacionados, particularmente os dois primeiros, que uma lesão n'um d'eles vae repercutir-se mais cedo ou mais tarde nos outros; por vezes a constante ureo-secretoria só póde traduzir a resultante da acção de varios factores morbidos associados e d'uma delicada interpretação.

Sabe-se que os rins dos cardiopátas são quasi constantemente tocados n'um certo periodo da sua afécção, particularmente tratando-se de aorticós e mitraes, muitas vezes n'uma fase bastante precoce.

Por outro ládo sabe-se que o rim, logo que tocado nos seus glomerulos, o aparelho circulatorio altera a sua tensão que pode conduzir á insuficiencia.

Está tambem assente que o figado póde participar na determinação dos fenomenos urémicos. Demonstra-o Jules Courmont; e Leon Bernard (1), já em 1900, na sua tése, falando a respeito da fisiologia patologica das nefrites, tocava nas relações que podiam aféctar as nefrites e afécções hepaticas; ahi insistia já sobre a presença dos sinaes então classicos da insuficiencia hepatica no decurso dos estados uremicos.

Em seguida estudaram Leon Bernard, Bigard e

(1) Leon Bernard, *Les fonctions du rein par les nephrites chroniques*. Tése, Paris, 1900.

depois L. Bernard e Laederich (1) quer no homem quer experimentalmente as lesões hepaticas provocadas pelas lesões renaes.

Depois d'isso têm proseguido trabalhos que têm demonstrado a importancia das desordens anatomicas e funcionaes do figado na intoxicação d'origem renal, importancia que tem sido confirmada por Jules Courmont e seus alunos.

Sendo assim não admira que tenha aparecido de quando em quando quem pretenda determinar as relações que o coeficiente ureo-secretorio afécta com os estados hepáticos e cardiacos mas com os cardiacos sobretudo. Têm abordado este estudo varios auctores entre eles Danielopolu, Dumitrescu e Popescu (2), Gautruche (3) Nitesco (4), Prosper Merklen e Croissant (5), Josué e Belloir (6), Josué e Parturier (7).

(1) Leon Bernard e Laederich, *Le foie dans les affections du rein. Presse med.*. 7 março, 1908.

(2) *La constante uréo-secrétoire chez les cardiaques asystoliques. Soc. de Biolol.* 8 Fev. 1913, pag. 295 e ibidem, 3 maio, 1913, pag. 969.

(3) *Contribution à l'étude de la constante ureo-secretoire chez l'adulte et chez l'enfant.* Tése de Paris, 1913,

(4) *Sur la constante urémique d'Ambard dans les affections du coeur et dans les scléroses cardio-vasculaire pulmonaires et cardio renales. Soc. Biolg.*, 29 maio, 1913, pag. 1421.

(5) *La constant d'Ambard dans quelques états cardiaques et vasculaires. Soc. Med. Hosp. Paris*, 25 Julho 1013, pag. 385.

(6) *Contribution à l'étude dé l'urée du sang. Soc. M. Hosp. Paris*, 24 Outubro. 1913, pag. 401.

(7) *Signification de l'azotemie chez les cardiaques. Presse med.*. 3 Maio, 1913, pag. 249.

E' de notar todavia que a maioria dos auctores quasi se têm servido de K como prova semeiotica, como ponto seguro, como balisa infalivel para a determinação das relações que entre si afectam esses tres orgãos. A orientação do nosso estudo visa um sentido oposto: Enquanto os auctores interpretam os dados clinicos em face de K nós interpretamos os resultados de K em face dos dados clinicos.

Contudo, dos resultados oferecidos por alguns d'aqueles auctores alguns elementos de apreciação de K podemos colher.

Os trabalhos mais completos em tal sentido tem sido os de Josué e seus colaboradores. Tem visado as suas observações particularmente os cardiacos asistolicos que melhoram apóz o tratamento digitalico. Em taes doentes K foi determinado antes e depois do tratamento — n'um estudo que apresentou com Belloir na Soc. Med. Hosp. Paris, 24 Outubro 1912 — seguindo assim as modificações que se produziam consoante o coração estava insuficiente ou tinha recuperado a sua energia.

Os doentes considerados foram:

a) Cardi-renaes

b) Cardi-reno-hepaticos

c) Cardiacos hepaticos

d) Cardiacos puros.

Despresemos os dois primeiros grupos a respeito dos quaes podem ser difusas as razões para afirmar que as variações de K não dependem do rim, e consideremos apenas os cardio-hepaticos e os cardiacos duros.

Nos asistolicos hepaticos, durante o periodo de insuficiencia cardiaca, encontraram os auctores azotemia frequentemente abaixo do normal e com constantes fracas. Depois da asistolia, depois de o coração ter retomado a antiga energia, algumas vezes se notára para Ur e K numeros abaixo do normal.

Nos cardiacos puros encontraram Ur e K inferiores ao normal durante e depois da asistolia.

Frisam os auctores que na maior parte dos cardiacos que não apresentam albumina nas urinas, a taxa de ureia no sangue e a constante são inferiores ao normal e admitem que esta particularidade seja a consequencia do rebate precoce da estase venosa no figado por mais ligeira que ela seja.

E' uma maneira facil de resolver a questão. Na ausencia do rim apela-se para o figado. Na verdade um ataque da celula renal não se deve traduzir por uma baixa de K; por ultimo, em face das ideias d'Ambard, não é um ataque da celula hepatica com ou sem integridade da celula renal que vem justificar a descida do coeficiente ureo-secretorio.

Que resume tudo isto? E' que temos de nos separar das ideias de Ambard e Chabanier relativamente ás condições em que Ur, C e D devem entrar em jogo para que a formula algebrica em que eles intervêm dê a medida da funcção de secreção ureica.

A unica condição em que Ambard e Chabanier admitiam que a formula não traduzisse o valor da função era aquela em que os 3 elementos em jogo

não podiam variar livremente. Nessas condições o coeficiente viria acima do normal. Pois bem: do que temos vindo afirmando depreende-se que nem sempre que o rim trabalha livremente, o coeficiente dá a medida da função ureo-secretoria. Ha causas extra renaes que obrigam a deslocar-se não apenas para um lado mas sim para um e para outro lado dos limites normaes.

Mas entre estes dois polos opostos K pode soffrer variações que o rim não justifica por si. Achard e Leblanc (1), para surpreender o papel das perturbações circulatorias no valor de K fizeram varias paracenteses em cirroticos com ascite e determinaram as concomitantes variações de K.

Em caso algum a oliguria foi de tal modo fraca que K não pudesse ser válida. Nunca houve oliguria relativa.

Reconheceram que na verdade, a evacuação d'um grande derrame ascitico produz modificações na dinamica circulatoria diminuindo a hipertensão portal, se é que mais alguns efeitos não tenha sobre as diferentes funções do nosso organismo. Todavia quaesquer que sejam essas modificações devidas á evacuação do derrame elas produzem-se sem perturbação funcional do coração e do rim.

(1) Achard e Leblanc, *Variations de la constante uréo-sécrétoire après les fonctions d'ascite. Soc. M. Hosp. Paris*, 1914, pag. 537.

E que observaram estes autores? Que K e Ur variavam ora para mais ora para menos fazendo parecer os resultados que essas variações de K se produzem sob a unica influencia das variações da hidraulica circulatoria, independentemente do rim.

Mas ha demonstrações mais decisivas de existencia de influencias extra-renaes nas variações do coeficiente ureo-secretorio.

Feito o coeficiente duas vezes no mesmo dia, um antes outro depois d'uma refeição, podem observar-se variações por vezes notáveis.

Mareau (1) apresenta cinco observações feitas em individuos de idade uns doentes outros com regular aparencia. Vamos apresentá-las por serem animadas d'um certo interesse :

OBSERVAÇÃO I

O..., setenta e oito anos.

Regularmente saudavel.

I Antes do almoço :

Debito aquoso . . .	0,931
C.	21,17
D.	20,76
Ur	0,74
K.	0,094

(1) *Recherches sur la valeur fonctionelle du rein senile* Tese de Paris, 1913, pag. 172.

II Depois do jantar (Regimen: 25 gr. d'azote).

Debito aquoso . . .	1,296
C.	27,42
D.	29,53
Ur	0,47
K.	0,080

OBSERVAÇÃO II

W. S., setenta e seis anos.

Aspecto regular.

I Antes do almoço:

Debito aquoso . . .	0,736
C.	24,85
D.	18,34
Ur	0,40
K.	0,083

II Depois do jantar (Regimen: 6,97 gr. d'azote).

Debito aquoso . . .	1,570
C.	29,14
D.	45,74
Ur	0,56
K.	0,071

OBSERVAÇÃO III

M..., sessenta e seis anos.
Hiposistolia.

I Em jejum:

Debito aquoso	0,630	
C	15,13	
D	9,53	
Ur		0,35
K		0,132

II Depois do jantar (Regimen: 6,56 gr. d'azote).

Debito aquoso	1,632	
C	13,58	
D	22,16	
Ur		0,40
K		0,099

OBSERVAÇÃO IV

R..., setenta anos.
Hemiplegia antiga; coração normal; albumina.

I Depois do café da manhã:

Debito aquoso	1,440	
C	8,85	
D	12,74	
Ur		0,40
K		0,145

II Em jejum:

Debito aquoso	0,640	
C	35,14	
D	22.48	
Ur		0.58
K		0,112

OBSERVAÇÃO V

R..., sessenta e nove anos.

Bronquite crónica e tuberculose dos vertices. Taquicardia. Albumina em quantidade notavel.

I Em jejum:

Debito aquoso	3,600	
C	12,37	
D	44,53	
Ur		0,25
K		0,043

II Depois do jantar (Regimen: 25 gr. d'azote).

Debito aquoso	0,880	
C	15,26	
D	13,42	
Ur		0,46
K		0,142

Nas tres primeiras observações nóta-se que a diurese e a taxa de ureia aumentaram depois da refeição

enquanto que os coeficientes variaram em sentido inverso.

Bastou pois uma alimentação representando 25 gr. de azote para a observação I e 8 gr. para a II e III e ainda a ingestão d'um pouco de liquido para que os resultados pudessem vir diferentes.

Na verdade existem variações d'ureia no sangue; mas todos os valores haviam de ser taes que mantivessem K sempre igual a si proprio no mesmo dia. Nos dois primeiros individuos, com regular saude, os resultados não são muito diferentes; mas no terceiro que é hiposistolico, sem lesão renal aparente, o coeficiente era elevado 0,132 em jejum fazendo suspeitar uma lesão renal enquanto que depois do jantar baixava a 0,099. Pelo contrario a azotemia permanece normal e com pequena diferença uma da outra. E' sómente maior aonde o coeficiente é menor.

Nas outras duas observações passava-se o contrario com a diurese: era mais abundante antes que depois da refeição.

O ultimo doente, com um debito aquoso de 3,1600 tinha n'este momento um coeficiente igual a 0,043 isto é abaixo do normal.

Ao segundo coeficiente o debito reduziu-se: fôra de 0,1800 por 24 horas. Pois embora Ur ficasse dentro de limites normaes, K passou para 0,142.

Se em ambos os casos Ur permaneceu normal é caso para se perguntar qual dos K é normal.

Tendo estas observações sido feitas no mesmo individuo, o factor pessoal não pode ser tido em linha de conta. Portanto a constaute d'Ambard perde

o direito de receber o nome de constante facto a que não tem sido extranha a frequencia com que lhe chamamos coeficiente quando a ela nos referimos.

Seja porque mecanismo fôr parece, segundo estes resultados, que a alimentação e a ingestão de liquido têm uma influencia consideravel sobre a digestão.

Por isso tem-se aconselhado — e crêmos que Ambard aconselha — a fazer o coeficiente sempre nas mesmas condições dieteticas, de preferencia em jejum.

Pois Mareau demonstra que mesmo assim os resultados podem deixar de vir eguais.

Eis as observações que fez em tres individuos:

OBSERVAÇÃO I

V..., setenta e seis anos.

Delirio uremico, dez dias antes. Actualmente restabelecido. Dois coeficientes com tres horas d'intervalo e fóra das refeições.

I (Regimen: 6,67 gr. d'azote),

Debito aquoso . . .	1,320
C.	16,25
D.	21,31
Ur	0,60
K	0,145

II

Debito aquoso . .	1,694	
C.	13.33	
D.	32,31	
Ur		0,60
D.		0,121

OBSERVAÇÃO II

R.... sessenta anos.

I Asistolia. Morte no dia seguinte.

Debito aquoso . .	0,540	
C.	37,71	
D.	20,39	
Ur		0,80
K		0,159

II

Debito aquoso	0,120	
C.	7,71	
D.	0,925	
Ur		0,68
K.		0,299

OBSERVAÇÃO III

C..., setenta e tres anos.

Ictus cerebral. Morte oito dias depois.

I Em jejum:

Debito aquoso . . .	0,753	
C.	10,27	
D	7,73	
Ur		0,22
K.		0,091

II Em jejum:

Debito aquoso	1,989	
C	8,88	
D	17 61	
Ur		0,26
K.		0,080

Na primeira observação a azotemia ficou constante enquanto que o coeficiente melhorou: bastou para isso que a diurese se tornasse mais forte. Se verificarmos segundo esta observação a segunda lei d'Ambard, quanto ás relações do debito e da concentração ureicas na urina em presença da mesma concentração no sangue encontram-sa os seguintes resultados:

$$\frac{21,31}{32,31} = \frac{\sqrt{13,33}}{\sqrt{16,15}}$$

ou seja 0,65 para o primeiro membro e 0,90 para o segundo o que não verifica a lei.

Weill em observações semelhantes diz ter verificado a lei.

Despresando a segunda observação porque encontrando-se proximo da morte tal diferença poderia justificar-se por uma oliguria relativa, notamos que no 3.º doente tambem os resultados não são iguaes. Bastou um aumento da diurese para que K descesse.

Coeficiente d'Ambard

Critica das suas leis

Alguns factos parece colocarem em discordancia a eliminação da ureia e da agua; as observações de Vaquez e as experiencias de Addis e Watanabe parecem dizê-lo — Os auctores americanos, de varias observações concluiram que é mais facil o debito ureico arrastar o debito aquoso do que este arrastar consigo aquele. — Não havendo relação de causalidade entre a eliminação da ureia e da agua, a formula d'Ambard ressente-se porque a ideia de concentração, imprescindivel na formula, envolve a de dois termos ligados entre si segundo relações fixas — Como foi da noção de concentração da ureia no sangue e na urina que Ambard sobretudo lançou mão para a construção das duas leis basilares, a alguem lembrou procurar se cada uma d'elas em separado, se verifica. — Observações de Addis e Watanabe que não são de molde a sancionar os pontos de vista d'Ambard — Interpretação das tabelas quer para a primeira quer para a segunda lei d'Ambard. — As formulas representativas das duas leis, consideradas isoladamente, dão resultados que vão fóra de toda a constante; os resultados são mais erroneos do que considerada a expressão geral do coeficiente d'Ambard. — Interpretação do facto. — Referencias de Chabanier aos resultados dos auctores norte-americanos; injustificado das suas asserções. — Outras observações que invalidam a formula d'Ambard.

Em quasi todo o capitulo precedente observámos a formula pelo seu lado exterior. Penetremos agora

ahi, observando-a por dentro, desmembrando-a por vezes para melhor lhe surpreendermos a consistencia das peças e o jogo que as une. Só uma boa analise pode conduzir a uma boa sintese.

Quer-nos parecer que duas das coisas mais irreconciliaveis dentro da materia que temos vindo estudando são: o desprezo do factor circulatorio na formula de Ambard (pg 53) e uma observação como a V de Mareau (pg 62) que acusa para os dois coeficientes uma diferença notavel, diferença que parece ter caminhado com a da diurese.

Olhemos a formula:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{\sqrt{C}}{5} \times \frac{70}{P}}}$$

Se esta expressão viesse com um valor constante para o mesmo dia qualquer que fosse o regimen e a velocidade da circulação, como pensa quasi toda a escola de Necker, nas duas ocasiões da prova, a agua e a ureia eliminadas haviam de conservar as mesmas proporções. Ora isto não foi visto: No primeiro caso a ureia parece ter-se acelerado comparada com a velocidade de eliminação da agua, como traduzindo melhoras de permeabilidade renal para a ureia; no segundo caso parece ter-se retardado. D'ahi a diferença dos valores.

No primeiro caso sem duvida que a velocidade de eliminação da ureia, em absoluto, foi muito maior que depois da refeição. Ainda que C estacionasse ou dimi-

nuisse quando medida em jejum, lá viria D que sendo muito maior passaria por cima de C dando no final, á frácção mais reduzido valor.

Na verdade, ha factos de varias ordens que fazem supôr uma discordancia entre a eliminação da ureia e da agua, discordancia tão grande que por vezes permite duvidar de que entre essas eliminações haja relação de causa para efeito.

Isso mesmo parece terem conciuido Vaquez e Cottet das numerosas experiencias feitas com a prova da diurese provocada:

« On ne peut pas être frappé de la façon dissemblable dont se comportent d'un coté l'eau et les chlorures et de l'autre l'urée » (1).

Para justificar esta discordancia invoca o facto de a agua e os cloretos serem introduzidos, *em natureza*, no organismo e o atravessarem inalterádos; a ureia, pelo contrário, fóra dos casos excepcionais em que é ingerida com um fim experimental, formar aí uma série de natureza e sede ainda insuficientemente esclarecidas.

« On comprend, dizem os auctores, dès lors, que le rythme d'élimination de l'urée ne présent pas avec les ingestions liquides et alimentaires le rapport étroit qu'on observe pour celui de l'elimination de l'eau et des chlorures. D'autre part, le rôle spéciel de régulateur de la tension osmotique des liquides de l'économie que joue le chlorure de sodium établit entre

(1) Vaquez e Cottet — *L'épreuve de la diurèse provoqué* — Presse Médicale 27 novembro 1912, pag. 993.

ses déplacements et ceux de l'eau dans l'organisme une certaine corrélation qui n'a pas á exister pour l'urée (1) ».

Addis e Watanabe tem feito modernamente alguns estudos quanto á excreção da ureia e da agua e quanto ás relações que estes dois modos de excreção apresentam.

Em algumas das suas experiencias, feitas em individuos novos normaes, concluem que quando administrada ureia depois d'uma dieta especial e igual para todos durante 3 dias, todos eles submetidos ao mesmo regimen de administração ureica, possuem um alto grau de fixidez da sua função ureo-secretoria, igualadas todas as condições.

O debito de ureia administrada durante periodos sucessivos de 24 horas demonstrou que a repetição de grandes doses de ureia não esclarece nem elimina o facto que por Schlayer e outros auctores tem sido descrito com o nome de « fadiga renal ». Esta expressão é atribuida a varios auctores e traduz um *deficit* do funcionamento ureo-secretorio quando a eleção d'ureia no sangue lhe impõe um longo trabalho durante alguns dias.

Em qualquer condição Addis e Watanabe parece terem bem demonstrado que quando se administra ureia ha uma relação proximamente constante entre o debito nas urinas e a quantidade ingerida.

Não se referem á concentração sanguinea.

Taes experiencias, como se vê, pouco se afastam das

(1) *Loc. citato.*

já referidas, feitas por Widal e Javal que comparam o azote dos alimentos com o azote excretado.

Mas esta relação, é preciso notar, só é atribuida *ao caso da ureia já estar formada antes de administrada*, facto que faz diferir as suas experiencias das de Widal e Javal porquanto aqui se encontram sobremaneira adstritas ao catabolismo proteico que segundo os autores norte-americanos falseiam por vezes os resultados.

Acontece que na formula d'Ambard não se atende tanto á *quantidade* de ureia no sangue e na urina como á sua concentração; e a ideia de concentração envolve a de dois termos ligados entre si segundo relações fixas: o dissolvente e a substancia que dissolve.

Ora estes mesmos auctores tambem se déram ao trabalho de procurar as relações em que as duas substancias, agua e ureia se eliminam; e deve confessar-se que se relações bem fixas podem existir entre a quantidade de ureia ingerida e a excretada, quaisquer que sejam as doses administradas a individuos sãos dentro de certo limite; que se relação deve existir, embora menos fixa, entre a ureia do sangue retirada da molecula albuminoide e a ureia da urina (1), crêmos que

(1) Addis e Watanabe (*Journ. Biol. Chem.*, 1916, pag. 249-XXVII), admitem que a maneira porque os alimentos se comportam depois de entrados na corrente circulatoria varia de individuo para individuo.

E' aquilo a que chamam catabolismo proteico, fenomeno tão

essas relações já são mais falazes quando se compara não a ureia com a ureia mas sim a ureia com a agua.

Uma coisa deve ser o resultado da comparação de taxas diferentes d'uma mesma substancia, segregando-se ao mesmo nivel da arvore urinaria, outra coisa deverá ser o resultado da comparação de quantidades de substancias diferentes, segregando-se talvez em regiões diferentes, ou pelo menos não sofrendo a mesma influencia.

Addis e Watanabe (1) fazem um estudo sobre as relações que afecta a excreção das duas substancias, e em varios individuos sujeitos a regimens dietéticos constantes reconheceram que o volume de urina aumentava sempre que o debito ureico aumentava para dobro, depois da ingestão da ureia. Admitem que existem laços fixos entre Ur e D, apenas com oscilações pequenas que *não atribuem a particularidades individuaes permanentes como sejam as diferenças anatomicas na estructura do rim.*

Aquela poliuria é fundamentalmente a confirmação das observações feitas por Albarran, na aplicação do método da poliuria experimental e das observações d'outros auctores como sejam Vaquez e Cottet, Widal e Javal.

---

complexo e variavel que retiraria toda a fixidez á relação entre o N do sangue e da urina.

Este fenomeno crêmos que será de pouca importancia para os resultados dos exames.

(1) Addis e Watanabe, *The rate of urea excretion, Journ. of Biol. Chem,,* pag. 400-1917-XXIV.

Este fenomeno interpretado em face da formula de Ambard é etiquetado de poliuria obrigatoria, de causa renal, e que consiste na necessidade d'um certo volume d'agua para eliminar as substancias soluveis á concentração maxima, poliuria que se distingue da de causa extra-renal como seja a sêde gastrica, o gosto, o habito etc. Estas causas obrigam a ingerir mais liquido que aquele de que o rim precisa para realisar o seu trabalho de excreção, por isso se chama facultativa a esta variedade de poliuria (1).

Mas os auctores americanos discordam absolutamente dos franceses quando encaram a questão ao contrario: — Logo que aumenta para dobro o debito de agua pela ingestão d'agua, aumenta concomitantemente o debito ureico? Nem sempre tal acontece, dizem os americanos. Estes auctores nas suas experiencias cuidadosamente conduzidas, compararam os debitos de urina durante uma hora, e a ureia excretada durante essa hora, acima e abaixo d'um valor que reputaram normal.

Representaram, n'um grafico que juntam ao texto, as diferenças dos debitos de excreção ureica, em ordenadas, e os volumes d'urina por hora, em abscissas; e foi aparente que nenhuma relação existia entre o volume de urina e o debito de excreção da ureia, porquanto nenhum paralelismo gradual se observára

(1) Achard, *Le rôle de l'urée en pathologie*, pag. 16.

entre o debito ureico e os valores diferentes do debito urinario.

Esta ausencia de relação entre o volume de urina e o debito ureico, indica tambem que nenhuma relação existe entre C e D *visto que C é a quantidade de ureia existente na urina d'uma hora (tempo de experiencia) dividido por esse volume d'urina que é a unica excretada durante a mesma hora.*

Portanto as suas observações resumem:

1.º) Que as variações do volume d'urina ou da concentração da ureia na urina não tem efeito apreciavel sobre o debito de ureia excretada.

2.º) Quando depois de se não ter ingerido liquidos nem alimentos solidos durante algum tempo, se ingerem grandes quantidades d'agua, a agua ingerida é seguida d'um aumento do volume de urina e d'uma aceleração sincrónica do debito de excreção ureica, *mas que não pode ser tomada como base das variações da concentração da ureia na urina.* Não ha nenhuma evidencia de que o aumento do debito seja o resultado do aumento do volume da urina porque o grau de aumento acima do normal para o debito ureico é quantitivamente independente do grau de aumento para o volume.

Das experiencias d'estes autores e das observações de Mareau e muitos outros, resultam as seguintes considerações:

Desde que para o estabelecimento das leis biologicas da secreção da ureia subsiste a ideia de *concentra-*

ção de ureia no sangue e na urina, ideia de que se não pode prescindir na formula d'Ambard, o debito ureico não poderia ser indiferente ao debito hidrurico.

A ideia de concentração liga entre si, por laços inseparaveis, duas substancias: a que dissolve e a que se dissolve. *Com uma concentração fixa uma é a função da outra.*

Quando o debito hidrurico decrescesse decresceria tambem o debito ureico, mas estas variações far-se-hiam segundo proporções fixas que confeririam uma certa interdependencia á eliminação das duas substancias.

Ora as conclusões d'aqueles auctores são de tal ordem que obrigam ao desaparecimento da ideia de concentração tão genericamente tomada no conceito d'Ambard e seus colaboradores.

Com efeito se a excreção da ureia influencia o volume de liquido mas o volume nem sempre influencia o debito ureico, é porque existe independencia entre as duas funções de secreção; e se por qualquer circunstancia a eliminação hidrica varia (dentro dos limites da concentração maxima, é claro), não se repercutindo esta variação na variação do debito ureico, largos erros podem advir para a formula d'Ambard.

Na verdade, na formula

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{\sqrt{C}}{5}}}$$

se o debito hidrico aumenta mas com fixidez do debito ureico, o unico factor a variar é $\sqrt{C}$ que tor-

nando-se menor torna K superior parecendo traduzir um defeito de secreção ureica. Pelo contrario se a eliminação da agua diminue, $\sqrt{C}$ aumenta e a relação K diminue como que traduzindo melhoras que podem deixar de existir.

Sendo assim é possivel que a formula tenha um erro d'origem.

Como a concentração da ureia no sôro sanguineo ou na urina foi um dos elementos fundamentaes de que Ambard se serviu para o estabelecimento das suas duas primeiras leis, talvez fosse util procurarmos se os outros autores as têm verificado. Os seus resultados dariam mais luz sobre a independencia ou interdependencia da excreção das duas substancias.

Com efeito, mutilêmos a formula nas duas partes que traduzem as leis d'Ambard e perguntêmos aos dois auctores americanos, Addis e Watanabe pelas conclusões a que chegaram depois d'uma grande serie d'experiencias — a maior serie que conhecemos e a mais cuidadosamenie dirigida — feitas no decurso d'um ano.

As experiencias foram de duas ordens:

A) A mesma concentração de ureia na urina. Procurar ver se se verifica a 1.º lei d'Ambard.

B) A mesma concentração de ureia no soro. Procurar ver se se verifica a 2.ª lei d'Ambard.

I

A formula que na sua maior simplicidade trduz a 1.ª lei d'Ambard escreve-se

$$\frac{Ur}{\sqrt{D}} = \text{constante}$$

mas os auctores para se aproximarem tanto quanto possivel das condicões em que Ambard fez as suas experiencias, introduziram, do mesmo modo que Ambard o factor de correcção relativo ao peso. Do mesmo modo transportaram o debito ureico d'uma hora para 24 horas.

A formula vem então:

$$\text{Constante} = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P}}}$$

Ambard apresenta muitos grupos de casos em que C foi a mesma, grupos distribuidos por tres tabelas. Na tabela I apresentam-se observações de individuos sem dieta especial; na tabela II apresentam-se observações colhidas trez dias apoz uma dieta constante de azote e agua; na tabela III observações colhidas ao 6.º dia depois de uma dieta constante: 20 gr. d'ureia em 360 cc. d'agua tomada no 4.º, 5.º e 6.º dia.

Nas dosagens da ureia no sangue os auctores seguiram o método da urease recentemente descrito por Van Slyke e Cullen (1).

(1) *Journal of Biol. Chem.*, t. XXIV, pag. 117, 1916.

Os erros combinados, na determinação da 1.º lei procedem de *a*) medidas do volume da urina e *b*) concentração da ureia.

Todavia os auctores calculam que o erro cometido na medida do volume da urina recolhida durante uma hora não ultrapassasse ± 0,5, e na dosagem da ureia 1 %. Por outro lado o erro em todas as determinações foram assumidas no mesmo sentido e portanto com menores probabilidades de falsearem os resultados.

O debito ureico é expresso na quantidade de ureia eliminada durante uma hora visto ter sido este o intervalo de tempo durante o qual foi feita a colecção de urina em todos ou quasi todos os exemplos. O facto de terem escolhido uma hora e não meia hora como a principio preconisara Ambard é uma rasão para maior correcção dos resultados porquanto na *Soc. Med. dos Hosp. Paris* na sessão de 5 Dezembro de 1913, dizia que se inclinava para que fosse mais longo, uma hora e meia, mesmo duas horas, o tempo de colheita das urinas.

Quando as condições foram taes que o volume de urina se tornava grande, o tempo de colheita era mais reduzido.

Por outro lado quando a velocidade de excreção era pequeno, o lapso de tempo de colheita prolongava-se tendo em muitos casos atingido 2 horas.

Interpretando as tabelas observa-se:

1.º) Já mesmo na tabela I se nota que não ha rela-

ção constante entre a concentração da ureia no sangue e o debito ureico na urina.

2.º) Que na tabela II embora essa discordancia não seja tão acentuada, ela no entanto subsiste. Ha aqui casos em que, tambem, a um maior debito ureico se associa uma menor percentagem d'ureia no sangue.

3.º) Que comparada a tabela I com III, os coeficientes da I são como regra menóres que na III e que aqui são mais uniformes.

4.º Que em 135 casos, em 92 (68,1 %) o debito foi maior com uma mais alta concentração de ureia no sangue; em 43 (31,8 %) o debito foi menor.

5.º) Que se pode concluir d'aqui que nos casos em que C é a mesma, ha tendencia para se tornar mais rapido o debito ureico quando a concentração no sangue é tambem mais alta.

A par d'isto é verdade que aparecem casos que parece quererem demonstrar o contrario como um exemplo de 0,0232 % que debita 0,98 gr. d'ureia enquanto que outro com uma Ur = 0,045 % debita só 0,39 gr.

II

A formula da 2.ª lei d'Ambard é:

$$\frac{D}{D'} = \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}} \text{ donde } D\sqrt{C} = D'\sqrt{C'} = K$$

Como para a 1.ª lei, os grupos dos resultados de-

terminados pelos auctores estão aqui corrigidos pelo peso do corpo em relação a 70.

A formula assim vem:

$$\text{Constante} = D\sqrt{C} \times \frac{70}{P}$$

As condições de dieta a que submeteram os exemplares foram os mesmos que nas experiencias precedentes e as observações tambem dispostas em 3 tabelas.

Da sua leitura depreende-se:

1.º) Que não há relação constante entre D e C.

2.º) Que em 136 comparações entre casos em duplicado, com a mesma Ur, ha só 91 casos (65,9 %) em que o debito foi menor, com concentração de ureia na urina mais elevada; e em 45 (34 %) foi maior o debito com concentração mais elevada, o que é contrario á segunda lei d'Ambard.

Portanto as formulas consideradas isoladamente dão resultados que vão alem de toda a constante. Parece mesmo apresentarem variações de maior amplitude que considerada a formula no seu conjunto.

Talvez. A formula combinada poderá ter uma constante mais aproximada porque os factores mais variaveis: *a*) debito ureico e *b*) concentração da ureia na urina, figuram ahi sob raiz quadrada ou raiz quarta dos seus valores, de modo que o efeito de tal variação sobre a suposta constante que é a resultante da formula, é

assim grandemente reduzida. O unico factor usado sem tal modificação — a concentração da ureia no sangue — é mais constante de todas as quantidades integradas na formula; por isso ahi se apresenta expresso n'um numero racional.

Como por outro lado nas duas leis se não encontram aquelas grandesas afectadas por meio de radicaes de tão elevado índice, é essa a razão que explica que as variações das suas formulas sejam mais acentuadas e percam o seu rigor matematico.

As duas leis em que assenta a formnla d'Ambard é que não têm sido confirmadas.

Chabarnier critica os resultados a que Addis e Watanabe chegam, sómente porque comparam esses resultádos obtidos em individuos diferentes como se « a *priori*, les reins de ces sujets étaient équivalents » (1)

A razão não colhe:

1.º) As experiencias foram feitas em individuos normaes.

2.º) Se o factor pessoal, em individuos normaes houvesse de intervir não poderia tambem estabelecer-se para constante ureo-secretoria o numero — 0,07 que extendem a todos os individuos normaes.

(1) Chabanier, *Les lois numériques de la secretion senale, Arch. Urol.* 1919. Fasc. I, tomo II, pag.

Se nós tivessemos sempre de contar com o factor pessoal para cada individuo cuja função ureo-secretoria pretendessemos determinar já no estado de deficit, para avaliarmos do grau funcional do seu rim, teriamos préviamente de saber qual seria para esse individuo o K normal, mas só para esse individuo, e só comparando-o com este coeficiente poderiamos tirar alguns elementos.

Nos individuos normaes o factor pessoal póde tambem contribuir, mas se esse coeficiente, por exiguo, não fosse desprezivel, não tomariamos a K padrão 0,07.

Contudo se as pequenas diferenças sempre obtidas para as K normaes procedem unicamente d'esse factor pessoal, que pequena diferença é essa que nas experiencias de Addis e Watanabe oscilou em volta de 100 % como foi frequente encontra-se?

Chabanier, pelas razões apontadas, desprezando os resultados que os autores norte-americanos obtiveram comparando os individuos diversos, compara os resultados que obtiveram nos mesmos individuos em ocasiões diversas. E aqui verificam-se sensivelmente as leis d'Ambard diz Chabanier:

« En effect, si, au lieu de comparer entre eux plusieurs sujets comme ils l'ont fait, on considère un même sujet, de façon à éliminer le facteur personnel très important et évidemment inconnu a priori, on voit que, à quelques exceptions près, leurs résultats vérifient sensiblement les lois de la sécretion uréique exposées précédement.

Nous n'en rapporterons que quelques exemples

qui sont intéressants par l'écart assez important des facteurs variables:

Voici d'abord un sujet chez qui dans deux séries d'expériences, des concentrations urinaires identiques ont été réalisées avec des débits uréiques differents:

Sujets	C ‰ en gr.	Ur ‰ en gr.	Vol. d'urine en 1 heure	Débit uréique ramené à 24 heures	$\frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P}}}$
Add	27,8	0,682	78 cm³	52,08 gr.	0,092
Add	27,5	0,607	69	45,36	0,088
Add	20,6	0,765	121	59,76	0,096
Add	20,6	0,300	18	8,88	0,098

Apresenta depois quatro séries de experiencias onde, com a mesma Ur, foram encontrados D e C muito diferentes.

Ei-las:

Indiv.	C ‰ em gr.	Ur ‰ em gr.	Vol. d'urina n'uma hora	Debito ureico conduzido a 24 horas	$D\sqrt{C \times \frac{70}{P}}$
V.	6,3	0,225	151 cm³	23,04 gr.	54,8
V.	11,6	0,225	64	17,76	57,6
Add	1,8	0,300	732	27,36	38,6
Add	20,6	0,300	18	8,88	42,4
Add	1,8	0,312	596	25,92	36,6
Add	19,5	0,315	20	9,36	43,1
Add	1,9	0,336	572	26,4	38,3
Add	4,4	0,337	181	19,44	42

Na verdade, em cada uma das duas series de experiencias notadas por Chabanier os resultados parecem confirmar as leis.

Acontece só que este autor não expõe aqui todos os resultados que Addis e Watanabe obtiveram *sempre nos mesmos individuos*. Escolheu apenas os grupos cujos resultados menos diferiam.

Pois procurando-se bem nas tabelas encontram-se ainda os seguintes grupos:

Nomes	C % gr.	Ur ‰ gr.	Vol. d'urina 1 hora	D. 1 hora	$\frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P}}}$
Add	15,9	0,585	107	1,71	0,0892
Add	15,8	0,472	53	0,84	0,1025
Add	19,7	0,577	109	2,14	0,0789
Add	19,9	0,495	104	2,06	0,0695
Add	19,5	0,315	20	0,37	0,1002
Add	23,5	0,346	51	1,2	0,063
Add	23,3	0,45	57	0,39	0,143
V	11,6	0,225	64	0,74	0,055
V	11,7	0,27	61	0,70	0,073

Ora estes exemplos, isentos do factor pessoal porque incidem no mesmo individuo, são de molde a desfazer o argumento de Chabanier *porque nos mesmos individuos* se chega a encontrar diferenças que *vão alem de* 100 % *do menor numero.*

Relativamente á segunda série d'experiencias, aquelas que se referem á segunda lei, se Chabanier viu

grupos cujos resultados concordam não viu os seguintes cujos resultados discordam :

Nomes	C %	Ur %	Vol. d'urina 1 h.	D. 1 h.	$D\sqrt{C} \times \frac{70}{P}$
K		0,0216	92	0,93	72,5
K	1,31	0,0216	43	0,57	51
Add	1,29	0,0322	80	1,03	93,2
Add	1,91	0,0322	45	0,86	94,5
Add	0,77	0,0322	112	0,85	59,5
Add	1,47	0,0322	44	0,61	61,8
Add	0,97	0,0322	54	0,52	40,7
Add	0,92	0,0473	193	1,18	136,3
Add	1,58	0,0472	53	0,84	84
Mo	0,52	0,0438	292	1,52	68
Mo	2,68	0,0435	38	1,02	104

Como se vê, muitos casos ha *em que apesar de no mesmo individuo*, constante a concentração da ureia no sangue, se não verifica a segunda lei d'Ambard porquanto erros se cometem que, como para a primeira lei, podem ir acima de 100 % em relação ao menor numero encontrado no mesmo grupo.

Chabanier viu os grupos de resultados que contrariavam as suas experiencias porque assim como nós ao procurarmos as que apresentamos passamos os olhos sobre as que o auctor apresenta, assim tambem este ao procurar as que lhe convinham passou os olhos por cima d'aquelas que rejeitou.

Portanto, interpretando os resultados das experiencias de Addis e Watanabe, labora no erro *mas sem estar convencido de que labora na verdade*, facto onde reside toda a gravidade do seu criterio.

Addis e Watanabe querem ainda tirar partido d'um grupo de observações onde Ur e C são iguaes para dois ou mais individuos simultaneamente: » If Ambard and Weill's theories are correct, these cases should show the same rate of urea excretion » (1).

Nós crêmos que não tem já mais partido a tirar. Já tiraram todo o que podiam.

Eis a tabela:

Indiv.	70 P	C %	Ur %	V. de urina 1 h.	Ureia 1 h.
Ca	0,84	0,20	0,0384	882	1,81
Mo	0,82	0,20	0,0384	508	1,00
Mo	0,84	0,21	0,0402	508	1,09
Mo	0,84	0,21	0,0402	496	1,08
K	1,03	1,00	0,0216	93	0,93
Cr	1,06	1,00	0,0210	75	0,75
C	0,93	1,71	0,0246	56	0,96
Ch	1,09	1,73	0,0252	26	0,45
F	0,90	1,74	0,0240	42	0,73
Wi	1,08	1,72	0,0246	34	0,58
Mc	1,19	1,95	0,0246	50	0,97
S	1,08	2,00	0,0240	30	0,60
Mo	0,82	2,04	0,0462	78	1,60
Add	1,05	2,01	0,0465	60	1,21
Ch	1,09	2,61	0,0435	68	1,77
Mo	0,82	2,68	0,0435	38	1,02
Jo	1,14	3,31	0,0397	25	0,83
Jo	1,14	3,29	0,0397	23	0,75
I	1,01	4,00	0,0630	62	2,47
Wa	1,58	4,08	0,0630	58	2,37

(1) *Ths pate of urea excretion — Journ. of Biolog. Chen.* 1916, XXIV, pag. 209.

Como se observam largas variações no debito ureico dizem que não ha mais clara indicação do que esta, de que outros factores ao lado da concentração da ureia são responsaveis pelo debito.

Quer dizer: recorre-se a esta tabela como quem recorre a um tribunal de ultima instancia.

Todavia nota-se que só vêm resultados diversos quando uma das duas leis ou as duas simultaneamente se não verificam.

Assim, para o seguinte grupo de observações cujos resultados são os mais afastados:

C	0.96
Ch	0,45

Tem para resultados das formulas que traduzem as duas leis, respectivamente:

0,033	e	88,9
0,0737		48,9

Como se vê, nenhuma das duas leis se verifica mas muito principalmente a segunda.

Agora as observações cujos resultados são os mais proximos:

Mo	1,09
Mo	0,98

Os resultados das primeiras e segundas formulas são respectivamente:

0,0855	e	31
0,0855		31,5

Como se vê ambas as leis se verificaram.

Com o auxilio d'alguns coeficientes d'Ambard que recolhemos nos arquivos do sr. Prof. Angelo da Fonseca talvez nos justifiquemos melhor.

Dentre o grande numero de coeficientes que ahi encontramos, aproveitamos 27 que se puderam dispôr por grupos da mesma Ur e da mesma C quasi.

Entram no mesmo grupo aqueles em que Ur tem uma diferença inferior a 0,01 gr. ‰ e C uma diferença até 1 gr. ‰.

Esses grupos são os seguintes:

Indiv.	Ur	C	D	P	K	$\frac{70}{P}DK^2$	Dif.
J. R. C.	0,25	12,5	20,375	59,9	0,06	0,0857	0,0021
J. M. M.	0,25	12,5	12,6	53,5	0,073	0,0878	
J. P.	0,26	12,75	14,076	51	0,07	0,1497	
J. M. M.	0,25	12,5	12,6	53,5	0,073	0,0876	
A. R.	0,281	8,25	17 28	59,5	0,083	0,140	0,004
A. M. S. C.	0,280	8	11,48	50	0,092	0,136	
G. C.	0,300	9,5	20,52	59	0,078	0,147	0,006
L. A. S.	0,300	9,5	46	61,56	0,052	0,141	
M. J. S.	0,32	17,5	31,08	45,55	0,05	0,1196	
F. G. M.	0,31	16,75	22,51	55	0,064	0,1171	
A. M.	0,375	14,7	16,93	46,7	0,085	0,231	0,050
J. P.	0,375	15	29,52	45	0,063	0,181	0,026
J. A.	0,375	14	13,44	55,4	0,11	0,285	0,024
J. S.	0,370	12	29,95	47	0,066	0,193	0,004
J. A. P.	0,375	12,25	28,8	53,63	0,07	0,184	
J. S.	0,37	12	29,95	47	0,066		
J. F. V.	0,38	11,1	18,64	68,5	0,103		

Indiv.	Ur	C	D	P	K	$\frac{70}{P}DK^2$	Dif.
A. V. J. N.	0,400 0,406	24,5 25,5	41,16 20,808	58,1 64	0,057 0,086	0,161 0.162	0,001
A. F. A. J. L.	0.437 0,437	12,75 12,5	15,3 45,6	51 61,2	0,113 0,073	0,268 0,278	0,010
J. R. A. G. C.	0,463 0,468	7,14 8	15,422 26,88	57,1 61,5	0,146 0,112	0,403 0,381	0,022
A. J. S. J. J. N.	0,467 0,467	23,5 23	37,224 19,87	69,8 65,5	0,077 0,100	0,221 0,203	0,008

Parece á primeira vista que d'aqui haviamos de tirar algumas indicações para a apreciação das leis de Ambard.

Com efeito na equação:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{\sqrt{C}}{5} \times \frac{70}{P}}}$$

isolados n'um membro aqueles dois termos viria:

$$\frac{Ur^2}{\frac{\sqrt{C}}{5}} = \frac{70}{P} \times D \times K^2$$

Como o primeiro membro é igual para todas as observações de cada grupo, lembra que seria bom

ver se para todas elas o segundo membro é igual do mesmo modo. Isso foi feito, como consta da tabela, e na verdade o valor da expressão $\frac{70}{P}$ D K² veiu aproximadamente igual para as observações de cada grupo, como que pretendendo confirmar as leis. Essa confirmação é sómente aparente. Com efeito esses resultados são uma consequencia da disposição dos termos na formula e não a representação do estado da função ureo-secretoria.

A'parte o factor de correcção relativo ao peso, o valor de K é a resultante do valor dos tres elementos: Ur, C e D.

Dada a fixidez dos dois primeiros termos em dois momentos diversos em que diversos venham os valores de D, K variará com D. Estes dois numeros (os que representam D e K) são função um do outro. Considerando o factor de correcção $\frac{70}{P}$, com as suas variações variará tambem K.

Compreende-se então que fixos D e K, as variações de P e D, quaesquer que elas sejam, imprimirão a K valores justamente necessarios para que o producto $\frac{70}{P}$ D K² não se altere sensivelmente.

Assim, suponhamos o individuo L. A. S. que debita 46 gr. d'ureia e com K = 0,052 e para o qual se obtem $\frac{70}{P}$ D K² = 0,141.

Suponhamos que a permeabilidade renal para a ureia diminue e só debita metade, 23.

O coeficiente virá então K = 0,0747, numero mais elevado cujo quadrado multiplicado agora por $\frac{70}{P} \times D$ produz 0,146 que pode dizer-se, não difere sensivelmente do primeiro. A elevação de K foi suprir a diminuição de D. O resultado não vem alterado porque operámos com numeros diversos, sim, *mas submetidos ás mesmas proporções.*

Todavia aquela diferença de debitos corresponde sem duvida a uma grande diferença da áctividade de secreção do rim, de que a pequena diferença dos coeficientes K parece não dar a medida.

Aquela expressão demonstra que debito e K variam em sentido contrario e que se em observações diferentes, K forem iguaes, os debitos sê-lo-hão tambem. E' o que na realidade se observa: N'um caso em que os K são 0,078 e 0,052 encontra-se para estes numeros os debitos 20,52 e 46 respectivamente.

N'um outro a 0,113 e 0,073 correspondem 15,3 e 45,6.

Pelo contrario n'uma observação em que K é de 0,07 e 0,073 encontram-se os debitos 14,076 e 12,6 respectivamente; n'outra de K — 0,066 e 0,07 têm respectivamente 29,95 e 28,8.

Resulta d'aqui que em duas observações com Ur e C iguais, como K é a resultante das duas leis d'Ambard, se para ambas as observações uma das duas lèis ou ambas simultaneamente discordarem hão de os coeficientes d'Ambard tambem discordar.

Como por outro lado K dá a medida relativa do debito ureico, á discordancia de K ha-de fatalmente associar-se a discordancia dos debitos.

Não podendo portanto haver discordancia dos debitos sem discordancia d'uma das duas leis ou de ambas simultaneamente (1), tirado o partido da interpretação das leis nada mais ha a fazer. Portanto demonstrada fica a superfluidade da tabela V de Addis e Watanabe a que nos referiamos. Em todo o caso é mais um conjunto d'observações a invalidar as concepções d'Ambard embora por forma indirecta.

(1) O que pode haver é discordancia das leis mas com concordancia dos débitos; a questão é de os erros se dirigirem em sentido contrario e se combinarem por forma a darem para D valores aproximadamente constantes. Portanto esta tabela ainda pode falsear o que já não acontece quando a critica se dirige só e directamente ás leis.

Métodos d'eliminação provocada

Substancias córantes

a) Azul de metilena (Achard e Castaigne)

b) Fenolsulfonaftaleina (Rowntree e Geraghty)

O azul de metilena foi das substancias d'eliminação provocada a mais largamente usada. — Nem sempre dá resultados dignos de confiança. — Pontos de apreciação na curva do azul. — Sua dosagem segundo o método recentemente proposto por Castaigne. — A fenolsulfonaftaleina foi proposta por Rowntree e e Geraghty; sua tecnica. — Vantagens do seu emprego. — *Contrôle* clinico e anatomo-patologico feito por varios autores. — Seu confronto com outras provas sobretudo com K. — Alguns países onde tem sido estudado: America, Alemanha, Italia, França, Portugal. — Diferentes opiniões sobre se a ingestão d'agua pouco depois da injecção poderá influir na percentagem do corante excretada

Azul de metilena — As materias córantes comportam-se como substancias sem limiar e na concepção d'Ambard e Weill deviam eliminar-se como a ureia, portanto sobrepôr-se-lhe.

Numerosos estudos têm sido feitos n'este sentido para o azul de metilena, a substancia corante empregada com mais larga difusão, procurando estabelecer as relações entre a sua eliminação e K ou Ur; e é necessario confessar-se que muitas vezes não tem sido encontrado esse paralelismo.

Gautruche, Widal, Chevassu, Albarran, Savidan, Pierret, Arnout, Weill, Abrami e tantos outros notaram que muitas excepções comporta a regra.

A prova do azul tem sido larguissimamente experimentada e discutida. Está já suficientemente fulgada em variadissimos livros e revistas medicas.

Quizemos, contudo, vir tambem com a nossa contribuição pessoal.

Apresentamos o resultado de 35 observações algumas pessoaes, outras do Ex.mo Prof. Angelo da Fonseca.

Em todas se observa o momento da aparição com a respectiva intensidade e ainda o ritmo de eliminação; em todas as observações pessoaes a intensidade do corante eliminado nas 24 horas.

A curva de eliminação do azul foi inscrita na fixa usada na Clinica Urologica e cujo modelo apresentamos.

Na dosagem do azul para a determinação da intensidade de eliminação seguimos o método recentemente proposto por Castaigne (1).

Recolhe as urinas do dia que precede a injecção intra-muscular de 1 cc. a $^1/_{20}$. Recolhe a totalidade

(1) *Journal medical français*, novembro, 1919, pag. 178.

Horas	1.ª ½	2.ª ½	3.ª ½	4.ª ½	3.ª	4.ª	5.ª	6.ª	7.ª	8.ª	9.ª	10.ª	11.ª	12.ª	13.ª	14.ª	15.ª	16.ª
Forte.																		
Media																		
Fraca																		
Minima																		
Nula																		

das urinas das 24 horas que seguem o momento da injecção. Leva um certo volume d'estas urinas á ebulição em presença d'algumas gotas d'acido acetico para transformar algum cromogeneo que possa existir.

D'este liquido recolhem-se 25 cc. que se lançam n'um urinol de 3 ou 4 litros. Dentro d'um outro igual lançam-se 25 cc. de urina recolhida no dia anterior ao da injecção. Lança-se em cada um 3 litros d'agua e faz-se cair d'uma bureta um soluto d'azul a 1 p. 10000 para dentro do urinol que não contem corante até que os tons azulados nos dois vasos se confundam.

Suponhamos que se gastou 1,8cc. de azul e que a diurese do doente nas 24 horas fôra 1,5 l.

Como o soluto está titulado a 1 p. 10000, cada cc. tem 0,1 mgr.; gastou-se pois 0,18 mgr. que é quanto continham os 25 cc. da urina apoz a injecção. Como a diurese fôra não de 25 cc. mas sim de 1,5 l, a quantidade de azul eliminada fôra:

$$\times = \frac{1500 \times 0,18}{25} = 10,8$$

A percentagem eliminada foi pois de $2 \times 10,8$ % visto ser de 50 mgr. a quantidade injectada que é quanto comporta 1 cc. a 1 p. 20.

Segundo Castaigne, um individuo de 24 anos, de rins normaes, sem nenhuns antecedentes patogenicos, elimina durante o nictemero 56 %. O individuo de rins insuficientes, no decurso d'uma nefrite cronica urenigena em periodo de compensação 15 %.

Foi esta a tecnica que seguimos. Nos casos em que diluição do azul fora muito grande, em vez de recolhermos 25cc recolhemos maior porção e estabelecemos depois a proporção conveniente para se dosear o azul eliminado durante todo o dia.

A seu tempo diremos a que chegaram os resultados das nossas observações, que não são de molde a sancionar os pontos de vista de Castaigne.

Muito ligeiramente diremos que as nossas conclusões concordam com as dos autores acima citados, quasi pretendendo que a eliminação do azul se não sobrepõe á da ureia, colocando em cheque a teoria de Ambard e Weill sobre a excreção de substancias sem limiar.

E' todavia muito possivel que o rim se comporte para com o azul como se comporta para com a ureia mas que causas extra-renaes intervenham na explicação das divergencias que se encontram para a eliminação das duas substancias, causas algumas das quaes devem ser: a) duração de absorção; b) difusão mais ou menos extensa nos tecidos do organismo; c) intervenção do figado e outras glandulas como está mais ou menos demonstrado.

Fenolsulfonaftaleina. — Seria curioso tentar o confronto entre a excreção da ureia e a excreção de substancias corantes que não fossem influenciadas pelos factores extra renaes.

Ha alguns anos a prova da fenolsulfonaftaleina, proposta por Rowntree e Geraghty na America, sub-

stituiu quasi todas as outras provas de eliminação provocada.

Não se transformando antes da sua eliminação, não intervindo na sua eliminação outras causas que falsificam os resultados de apreciação para os outros corantes, como o figado doente e outras glandulas, submetida portanto a fenolsul. sómente ao estado do parenquima renal, poderá ela prestar optimos serviços não só pelo acertado dos seus resultados como ainda pelo caracter pratico que advem da rapidez com que se elimina. E' o que pensam aqueles auctores a respeito da prova.

O metodo foi introduzido em 1912 (1) e a tecnica habitualmente usáda é a seguinte:

a) Recolhem-se as urinas do doente das duas horas que precedem o momento da injecção;

b) Faz-se uma injecção intra-muscular, na massa sacro-lombar ou nos musculos gluteos, de 1cc d'uma solução assim preparada:

Fenolsulfonaftaleina	0,6 gr.
Soluto duas vezes normal de Na (OH) ..	0,84 cc
Cloreto de sódio	0,75
Agua destilada até perfazer.....	100cc

(1) Rowntree e Geraghty—The phtalein test, and experimentel and clinical study of ph. in relation renal function in health and diseases — Arch. of. int. Med. 1912, pag. 287.

(2) Geraghty — A study of the accuracy of the ph. text for renal function—Journ. of the American Med. Assoc. 1913, pg 191.

c) Cerca de 20 minutos apoz a injecção, ordem ao doente que tome um copo d'agua para facilitar a diurese.

d) Recolhem-se as urinas 1 h. e 10 m. apoz a injecção e alcalinisam-se estas urinas com sóda; obtem-se assim uma coloração mais ou menos vermelha.

e) Completa-se o vol. da urina obtida até perfazer um litro juntando agua destilada.

f) Prepara-se depois um padrão lançando n'um outro vaso um volume igual d'urina da recolhida antes da injecção, juntando agua destilada até perfazer o litro e 1 cc do sol. de ftaleina.

g) Compara-se finalmente uma porção d'urina com a solução padrão por meio d'um colorimetro de escala graduada como é o de Dubosc.

Em 1 h e 10 m. um individuo cujos rins funcionam bem, deve eliminar 51 a 63 % de ftaleina.

Como não possuimos colorimetro modificamos a tecnica apenas no seguinte:

Colocamos ao lado um do outro dois balões contendo cada um um litro de liquido e ambos alcalinisádos.

N'um d'eles estava o corante eliminado; para dentro do outro fizemos cair gota a gota, d'uma bureta, um soluto de ftaleina a 6 mg. p. 10, até que as côres nos dois balões fossem iguais. O numero de decimos de centimetro cubico deu-nos a percentagem do corante eliminádo.

Logo de inicio a prova não fôra, como não podia ser, apresentada com um caracter absoluto de certeza. Levantavam-se sérias razões para julgar que só o rim intervinha na eliminação; que a eliminação dáva o poder de excreção dos rins; que traduzia alterações anatomo-patologicas, mas não havia sérias provas de *contrôle*. Não se sabia bem se a prova da ftaleina dava a justa medida do poder de secreção renal nem tão pouco se distinguia a substancia normalmente excretada a que a ftaleina se sobrepunha.

Era necessario pois associar todos os processos de *contrôle*.

Expondo o valor da prova, diz Geraghty que nas mais ligeiras formas de nefrite parenquimatósa, mais ou menos confundida com aquela a que os alemães chamam glomerular (hidropigena na classificação de Widal), a evidencia clinica definitiva de brightismo pareceu a principio irreconciliavel com a eliminação relativamente alta de ftaleina. Mas o autor recolhe razões para julgar que a ftaleina é eliminada quasi completamente senão completamente pelos tubos contornados do rim; portanto a alteração glomerular não seria a causa da diminuta eliminação do corante.

Já o mesmo se não observa quando se injecta a ftaleina em doentes com manifestos sinais clinicos de brightismo, em que razões clinicas poderosas ha para julgar que os tubuli estão em causa. A quantidade do corante eliminado quasi sempre correspondia ao exame clinico do doente; nos casos de brightismo bastante acentuado, a eliminação era notavelmente retardada.

Todavia em nefrites crónicas do tipo intersticial,

algumas vezes se encontrára uma baixa de excreção de ftaleina, sem sinais manifestos de uremia; em taes casos a duvida aparecia quanto ao valor da prova, mas estes doentes como regra não faziam esperar por muito tempo a morte por uremia e fôra corrente a autopsia denotar a presença d'uma avançada nefrite intersticial.

Em 30 casos fez-se a nefrectomia e a oportunidade permitiu comparar a lesão anatomo-patologica com a função observada antes da operação. A excreção da ftaleina e a quantidade de rim destruido pareciam corresponder-se d'uma maneira certa.

Estes ensaios feitos no decurso do ano que seguiu a sua iniciação levaram já ao espirito dos auctores do método tal convicção sobre o valor da prova que Geraghty dizia que ela podia, quando tomada conjunctamente com o exame clinico ordinario, *fornecer indicações que em parte alguma encontrara.*

À prova da ftaleina parece demonstrar como já vivimos para Ur, a existencia de acentuado *deficit renal* embora clinicamente por vezes nada pareça indica-lo.

Comprovam-no os casos por assim dizer frustes citados pelo auctor e outros ainda citados por Hugh e Yong (1) na discussão da comunicação de Geraghty:

« A prova da fenolsulfonaftaleina tem sido d'um grande alcance para mim particularmente nos casos prostaticos.

Quando se publicaram os primeiros trabalhos sobre

(1) Journ. of the Amerc. Med. Assoc. 1913, pg. 193.

esta prova, nós tivemos duvida acerca do seu valor devido ao facto de em alguns doentes de perfeita saude aparente, sem sinal algum d'uremia e sem mostrar nas urinas nenhum sinal de grave lesão renal, a prova comportar-se como tratando-se de grave afecção renal. A principio reputei a prova erronea mas depois reconheci que ela era sempre correcta. Eu creio que, com excepção d'algumas formas peculiares da nefrite glomerular, a prova é correcta nas suas conclusões.

Eu não pensaria em operar certos doentes, sem ela. Doentes houve que apresentavam a sua urina quasi normal, e praticamente sem nenhum sinal de lesão renal; contudo o corante não aparecia na urina senão ao cabo de 50 minutos e o doente morria d'uremia dentro de 3 semanas; o exame necropsico denotava a existencia de dois rins praticamente destituidos de actividade. »

Em volta d'uma comunicação de Thomas (1) professor de cirurgia genito-urinaria de Philadelphia e um dos mais afamados da America, comunicação onde incutia as suas preferencias pelo indigo carmim segundo um método por ele iniciado, Hugo Cabot afirma que embora todas as provas tenham necessariamente de ser verificadas pela retenção azotada nos casos mais dificeis, é todavia a ftaleina que as suas observações

(1) Thomas, *The role of functional kidney test and preoperation and post-operative treatement in the reduction of prostatectomy. Journ. of. Am. Med. Assoc.* 1914, pag. 1909. Nov.

obrigam a preferir. Nenhuma prova é, aparte a Ur, capaz como a ftaleina de determinar a actividade secretoria do rim, embora reconheça que a floridzina, a ftaleina e o indigo carmim pertençam á mesma categoria geral e que é aquela a que pertence a prova da uremia.

Como se nota, foi pela sintomatologia e evolução do brightismo e ainda pelo exame histo-patologico que os americanos avaliaram do valor funcional da prova.

Os americanos ainda em 1913 — e é necessario confessar que ainda hoje em grande parte — seguiam ora a classificação classica ora a classificação de Schlayer para as nefrites cronicas. Por isso não se persuadem de que avaliam, com a excreção da ftaleina, a função de excreção d'uma substancia normalmente existente no nosso organismo mas sim uma lesão anatomo-patologica dos *tubuli contorti* ao nivel dos quaes os auctores americanos admitiam se devia eliminar.

Era possivel que tivessem poderosas razões para julgar que ao mesmo nivel se excretava a ureia, mas excreção ureica e excreção da ftaleina eram para eles dois factos ainda isolados.

A concepção d'Ambard sobre limiar, admitindo a sua ausencia em substancias que não fazem parte integrante do protoplasma celular, levou a associar estes dois factos isolados e perguntou-se se a ftaleina se não sobreporia á ureia sem os desvios de eliminação que apresenta o azul de metilena.

Seria pois conveniente compará-la com outras provas já empregadas e a isso se não tem furtado os proprios norte-americanos.

Mosenthal e Sclater Lewis (1), n'um estudo sobre as provas d'eliminação renal relataram que haviam verificado ordinariamente um paralelismo entre K e a prova da ftaleina.

Robert Smith (2) indica que, em geral, a eliminação da ftaleina é paralela á eliminação da ureia ainda que algumas excepções por vezes se encontrem.

Depois dos americanos, são os alemães que mais trabalhos têm escrito sobre a prova da fenolsulfonaftaleina. Os primeiros datam do mesmo ano em que se anunciava a prova na America e cremos que pertencem a Frommer e Rubner (3).

Logo apôz a iniciação do método de Geraghty e Rowntree, Deutsch e Schmekler fizeram o estudo comparativo da prova da ftaleina e do método de Schlayer. Os auctores pretenderam estabelecer um certo paralelismo entre a excreção da ftaleina e a eliminação do I K.

Os alemães nunca seguiram a prova do coeficiente

(1) Mosenthal e Sclater Lewis, *A comparative study of tests for renal function, Journ. of Am. Med. Assoc.* 1916; pag. 933.

(2) Robert Smith. *Renal junction in nephrites, Journal of Am. Med. Assoc.* 1917, pag. 278.

(3) Rubner, *Ueber die Beteutung der Phenolsulfonaftalei, probe zur Prüfung der Funktion der Nieren.* Berl. Klin. Woch. 1912, n.º 41.

d'Ambard na determinação da função ureo-secretoria apezar de em 1913 Leguen ter publicado um longo artigo sobre K no *Berliner Klinische Wochenschrift*, dando assim a conhecer ao povo alemão a significação do coeficiente, segundo a opinião da escola de Necker; portanto nunca escolheram o coeficiente para medir o valor ~~d'aquela função~~ da fenolsulfonaftaleina.

Na Italia, que nós saibamos não tem sido o estudo feito n'este sentido por uma maneira sistematica e bem orientada. Luigi Pezzana (1) estudou d'um modo global a permeabilidade renal dos brighticos pela quantidade de fenolsulf. eliminada. Não vemos n'esse trabalho que o autor se oriente segundo as modernas ideias proclamadas por Widal. A classificação das nefrites ahi seguida é ainda a classificação classica e portanto, com todos os defeitos de interpretação que d'ela resultam para quem quer medir o grau e natureza da nefropatia pelo *quantum* de permeabilidade para a fenolsulfonaftaleina.

Em França este assunto começou a ser estudado em 1914 por Widal, Weill e Radot (2). As suas observações incidiram em individuos normaes, brighti-

(1) Luigi Pezzana, *Contributo allo studio della capacità funzionale del rene, La proba della phenolsulfónftalein, Il Policlinico*, S. C. 1914, pag. 563.

(2) Widal, Weill e Radot — *L'épreuve de la phénolsulfone phtaleine — Presse Médicale*, 1914, pag. 565.

cos e cardio-brighticos e concluem pelo paralelismo entre Ur, K e eliminação da fenolsulfonaftaleina. Mais recentemente Sanjurno Arellano (1) n'uma tese recente apoiando-se em investigações de Widal e Weill e ainda sobre observações pessoaes concorda com os resultados a que aqueles autores chegaram.

Em Portugal cremos que só o sr. Dr. Machado Macedo fez um estudo cuidadoso da prova (2). E' um estudo essencialmente clínico feito quasi todo no hospital de Santa Marta, em Lisboa.

A excreção do corante foi considerada sob dois pontos de vista:

1.º) Quantidade global excretada na 1.ª e na 2.ª hora apóz a injecção pelos dois rins conjunctamente, nas afecções d'ordem medica e d'ordem cirurgica.

2.º) Quantidade excretada por cada um dos rins, em separado nas afecções d'ordem cirurgica.

E' bem visivel que n'este caso as quantidades de ftaleina excretada pelos dois rins caminharam aproximadamente nas mesmas proporçõcs que as quantidades d'ureia.

Isto vem a dizer que chegando o corante ao nivel dos dois rins em igualdade de circunstancias, tendo desde a injecção passado pelas mesmas vicissitudes, os rins vão comportar-se para com a ftaleina como se comportam para com a ureia.

(1) Sanjurno e Arellano, *L'épreuse de la ph. — Parallelisme avec l'étude de l'excretion ureique. Tese de Paris*, 1917, n.º 23.

(1) Machado Macedo — *A prova de Rowntree e Geraghty*, ed. de 1914.

Já se não nota o mesmo quando, nos doentes onde se estuda a função global dos rins, se comparam K, Ur e ftaleina:

	Ur	K	Ftalm. em 1 h.	Ft. total
Observ. IV	0,34		42	64
" VII	0,25	0,039	26	43
" IX	0,44	0,102	38	52,5
" XXXIV	0,3		36	46
" XLI	0,15	0,053	59	74
" XLII	0,378	0,038	29	43

Na observação XLIII, diagnostico de nefrite cronica mixta, com edemas dos membros inferiores e das paredes do ventre, obteve-se:

Ft. á 1.ª h. = 7 %; á 2.ª h = 3,5 % — Total 10,4 %.

Submetido o doente a teobromina e desaparecidos os edemas, 10 dias depois obteve-se:

Ur = 0,216; K = 0,044; Ft. na 1.ª h. = 13 %; na 2.ª h. 59 %. Total 63 %.

A eliminação da ftaleina diferiu consideravelmente em dois momentos separados por 10 dias apenas. Todavia a baixa de Ur e K á 2.ª determinação atesta que a função ureo-secretoria não devia estar em causa, aliáz a cura não se fazia tão rapidamente ou, a existir tal perturbação, não haveria de ser tal que por si só, da eliminação de 10,5 passasse a 63.

Decerto que outro ou outros factores, talvez a diu-

rese, intervieram na produção d'este fenomeno, mas factores alheios á função de secreção ureica.

Ha observações d'outra naturesa que parece não quererem cingir ás mesmas leis a excreção das duas substancias: ureia e fenolsulfonaftaleina.

Montagne Boyd (1) diz que a eliminação do corante se faz independentemente da oliguria ou da poliuria; pouco importa que ao doente, se dê a beber dois copos d'agua n'um momento que precede a injecção da ftaleina, para activar a diurese, porquanto se lhe afigura ter pouca influencia sobre a eliminação da substancia corante. Estas considerações assentam na observação d'um caso em que com 5 cc. d'urina foi recolhida 40 % de ftaleina.

O sr. Dr. Machado Macedo é tambem de opinião que as alterações da diurese em nada intervem na eliminação da fenolsolfonaftaleina.

Todavia em casos de oliguria relativa por insuficiencia cardiaca, ultimamente Josué e Parturier (2) referem-se ao corante e dizem que ele póde não se eliminar senão na proporção de 22 % durante a primeira hora, em vez de 50 %, algarismo normal, sem que por isso o rim esteja lesado; os exames praticados depois do restabelecimento da diurese deram valores normaes na ausencia de alterações renaes.

(1) Montagne Boyd, *Phenolsulph. and funtional tests of the kidneys. Journ. of the Amer. Med. Assoc.* 1912 pag. 623.

(2) Josuè e Parturier, *Les sindromes rénales de l'asystolie. Paris Médical*, 19 0, pag. 221, n.º 11.

Depois d'estes auctores, Leblanc verificou perturbações por vezes consideraveis da eliminação do azul de metilena.

Estes métodos não são pois extranhos á acção da circulação e não oferecem maneira de reconhecer se um doente que apresente acidentes nefro-asistolicos é exclusivamente um cardiaco ou um cardio-renal, contrariamente a opinião outr'ora sustentada por Achard e Castaigne.

Talvez sejam estas as considerações que havia a fazer á observação de Boyd. A objecção principal dirige-se decerto a tão exigua quantidade de urina emitida n'uma hora e 10 minutos o que traduz uma diurese diurna de 100 cc. apenas.

Se o doente tivesse uma diurese 3 vezes maior, quer dizer, se urinasse 15 cc. em 1^h e 10^m (o que ainda é muito pouco e não deixaria de representar um alto grau de asistolia), da segunda lei d'Ambard:

$$D = D' \times \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}} = 40 \times \sqrt{3} = 40 \times 1{,}7 = 68$$

deduzir-se-hia uma eliminação de 68 % de ftaleina, o que vae acima do normal.

Todavia a observação é unica; por isso não pode servir de base a qualquer raciocinio.

E' natural que as variações d'eliminação do corante interessem a eliminação da ureia; e se razões existem para julgar que das variações da diurese dependem alterações da quantidade de urina excretada, é licito pensar que o mesmo aconteça para a ftaleina.

As observações de Josué e Parturier sancionam esta maneira de vêr.

A ingestão d'agua no momento que precede o da injecção intra-muscular de fenolsulfonaftaleina, não deve pois ser absolutamente indiferente. N'um doente com atonia gastrica, ou com obstrução da veia porta impedindo a passagem dos liquidos atravez do figado, ou com asistolia, ou com esclerose renal, a diurese não se efectua com a facilidade com que se efectua n'um individuo normal; todavia existindo, em regra, opsiuria em qualquer d'estes estados, sobretudo na esclerose renal, de pouco importará a ingestão d'agua, se fôr em pequena qnantidade, para pôr em pratica a prova da fenolsulfonaftaleina porque ela termina (1 h e 10 m depois) n'um momento em que a diurese provocada ainda pouco se faz sentir.

Métodos d'eliminação provocada

(Continuação)

Classificação anatomica das nefrites baseada na eliminação da lactose e do iodeto de potassio. — O mal fundado das suas concepções. — Transportando-se da classificação anatómica para a fisio-patologica o iodeto de potassio méde grosseiramente a função ureo-secretoria. — Bard usava o iodeto de potassio e d'ele se serviu para fundamento da sua classificação de nefrites crónicas. — Tecnica do seu emprego usada por Schlayer. — No sentido de Schlayer não se toma conta da quantidade excretada n'um dado tempo mas sim da duração da eliminação total. — Conclusões tiradas dos resultados obtidos por Pasteur Vallery-Radot comparando Ur com a eliminação do iodeto de potassio.

Iodeto de potassio — O sindroma azotemico é, entre os alemães, estudado pela prova de IK que Schlayer introduziu. O autor classificou as nefrites crónicas conforme o que presumia relativamente ás regiões da arvore urinaria por onde se faz a eliminação do IK e da lactose.

Eliminando mal o IK, tratar-se-hia de nefrite tubular; mal a lactose, nefrite glomerular ou vascular; eliminando mal as duas: nefrite mixta.

Experiencias multiplas demonstram o mal fundado das suas concepções porquanto são as *tubuli contorti* que desempenham o papel preponderante na excreção urinaria.

Sem duvida que os glomerulos desempenham na excreção da agua o papel mais importante mas não é a região glomerular a unica que preside a essa excreção; a agua, depois de atravessar o glomerulo, sofre modificações importantes ao longo dos tubos urniferos, naturalmente os *tubuli contorti*, tirando assim á secreção hidrica o caracter mecanico que Martinet e outros lhe têm querido atribuir.

Como a ureia se elimina ao nivel dos *tubuli contorti* e a eliminação do IK dá, na opinião de Schlayer, a medida da nefrite tubular, por se eliminar pelos *tubuli*, entendemos que as nefrites tubulares de Schlayer devam corresponder ás nefrites azotemicas de Widal.

Sabemos que Schlayer se cinge á lesão anatomopatologica que por vezes, á autopsia, se tem reconhecido não corresponder ás eliminações do IK e da lactose na medida de que tinham a pretensão, durante a vida.

Hoje o problema dominante no exame d'um brightico é mais d'ordem fisiologica que d'ordem anatomopatologica; portanto em vez de se fazer um diagnostico anatomico da lesão renal deve-se antes fazer um diagnostico funcional da perturbação de eliminação.

Assim o entendeu Monakow que teve o merito de mostrar como a divisão actual das nefrites, baseada nas perturbações fisiologicas, tinha um interesse diferente da classificação proposta por Schlayer.

« Para a pratica — escreve ele — o que nos parece mais importante é conhecer que substancias o rim póde ainda eliminar; a questão de saber se a alteração interessa os vasos ou os *tubuli* parece-me sêr de importancia secundaria ».

Lichtwitz, no congresso de medicina de Wiesbaden em 1914, respondendo a Schlayer, fez tambem ressaltar que o que importa perante um brightico não é saber se existe uma lesão tubular ou vascular mas sim saber quaes são os compostos urinarios cuja excreção se encontra perturbada.

Mas dando secundaria importancia a classificação proposta por Schlayer e supondo análogas as designações de nefrites tubulares e nefrites azotemicas, restanos saber — e é este o ponto capital — se na realidade a eliminação do IK se sobrepõe á da ureia.

* * *

O IK foi usado por Bard e outros autores mas nenhum lhe atribuiu tão largo valor como Schlayer. Varias tecnicas têm sido seguidas: Deprez propoz a injecção sub-cutanêa de 0,04 gr. e a determinação das quantidades de iodo eliminado nas horas que se seguem.

Schlayer voltou ao método antigo que consiste em fazer ingerir iodeto e procurar a duração da eliminação. O individuo absorve 0,5 gr. de IK e as urinas são recolhidas em cada serie de 3 a 5 horas.

Pode-se procurar o iodeto nas urinas por um dos processos seguintes:

a) A 100 cc d'urina juntam-se algumas gotas de acido nitrico e 3 cc. de cloroformio. Depois da agitação obtem-se uma colaboração rosea-violeta.

b) A 30 cc. d'urina juntam-se 2 cc. de H_2SO_4, 1 cc. d'uma solução a 0,2 % de $NaNO_3$ e alguns cc. de cloroformio. Depois de agitação obtem-se uma coloração rosea-violeta.

c) A alguns cc. d'urina juntam-se algumas gotas de HNO_3 e pó d'amido. Obtem-se uma côr azul.

Qualquer dos dois primeiros processos, quando a urina contem albumina, prestar-se-hia a confusões se previamente se não precipitasse.

Nos individuos normaes a passagem do iodeto para as urinas deve fazer-se, segundo Schlayer, no decurso de 40 a 50 horas. Os casos estudados por Radot mostraram uma eliminação de 32 a 50 horas.

A maior parte dos auctores alemães encontráram uma duração maxima de 50 horas (Monakow, Anten, Ingelfinder, Michaud e Schlecht).

Neste método não se toma em conta a quantidade excretada mas sim a duração da eliminação total.

Talvez seja esta uma das razões de discordancia entre os auctores porque uns procuram depois da injecção a quantidade eliminada, outros não se ocupam, apóz a injestão, senão com a duração da eliminação.

Radot procurou ver a duração da eliminação total e comparou-a depois com Ur e K.

D'essas observações resulta que:

1.º) Ha absoluta discordancia entre os valores de Ur e a duração d'eliminação do IK.

2.º) E' por vezes enorme a diferença encontrada para o mesmo individuo observada no decurso de poucos dias.

Justamente porque os resultados são assim tão vagos e imprecisos nunca empregamos esta prova.

Sindroma cloretémico

Patogenia do edema brightico

A's nefrites cloretemicas ou hidropigenas, chama Ambard nefrites com edemas por crêr serem estes os sintomas objectivos da retensão cloretada, — Ha substancias, alem do Na Cl, que ingeridos em fortes doses produzem edemas; observações de Gonine e Andouard; de Clément, de Widal, Lemierre e Weill. — Têm-se levantado muitas duvidas e controversias ácerca da patogenia do edema nefritico. — Achard não atribue sempre as nefrites hidropigenas á retensão cloretada. — As experiencias de Widal, Lemierre, Javal e outros têm demonstrado que a ingestão de Na Cl, por si só, pode fazer aparecer e desaparecer, por assim dizer á vontade, os edemas brighticos. — O Na Cl é hidropigeno tanto para o individuo docnte como para o individuo normal, havendo apenas entre os dois uma diferença de grau.

E' o mais frequente dos sindromas que caracterisam a insuficiencia renal; Widal Lemierre e Javal demonstraram que o Na Cl é hidropigeno, por isso os edemas constituem o sintoma objectivo flagrante da retensão cloretada.

E' por julgar as trócas aquosas condicionadas por uma perturbação das trocas cloretadas que Ambard, este grupo de nefrites, intitula de nefrites com edemas.

A seu tempo veremos que se a hidratação do or-

ganismo é a manifestação habitual da retensão cloretada não é seu corolario obrigado.

Ambard e Beaujard demonstraram que existiam nefrites secàs. E' de notar tambem que, ao invez, não é o Na Cl a unica substancia responsavel na patogenia do edema.

Alem doutros processos patogenicos, outras substancias ingeridas em forte dóse puderam produzir no homem, edemas. Godine e Andouard (1) observaram em animaes a hidratação provocada pelo bicarbonato de sódio. Ora Clément (2) notou no homem o efeito hidropigeno deste sal absorvido d'uma maneira prolongada.

Multiplicaram-se depois observações, das quaes faziam parte diábeticos tratados com fortes doses de bicarbonato de sodio.

Por outro lado, Widal Lemierre e Weill (3), mais recentemente, publicaram um caso de edema provocado pela absorção maciça de sulfato de magnesia.

---

(1) Gonine e Andouard, *Variations de l'hydratation des tissues de l'organisme sous influence du bicarbonate de soude C. R. Soc. Biol.* 16 abril 1904, pag. 627.

(2) Clément, *Oedeme des membres inférieures par doses du bicarbonate de soude*, *Lyon med.*. 1 Dezembro 1907. pag. 896.

(3) Widal Lemierre e Weill, *Oedemes por absorption massive de sulfate de magnesie*, *Soc. Med. Hosp. Paris*, Março, 1912, pag. 386.