

- 4 MOORE y UNGER. — J. Allergy, 5, 338, 1934.
- 5 ARJONA y ALÉS. — Rev. Clin. Esp., 1942.
- 6 STULL, COOKE y TENNANT. — J. Allergy, 4, 455, 1933.
- 7 LOEB. — Klin. Wschr., 8, 926, 1929, y 9, 890, 1930.
- 8 BLACK. — J. Allergy, 2, 161, 1931, y 3, 1, 1932.
- 9 STULL, COOKE y CHONOT. — J. Allergy, 3, 341, 1932.
- 10 STULL, SHERMAN y HAMPTON. — J. Allergy, 12, 1.171, 1941.
- 11 STULL, SHERMAN y WING. — J. Allergy, 13, 537, 1942.
- 12 HARLEY. — Brit. Exp. Path., 18, 469, 1937.
- 13 HECHT, RAPPAPOORT y WELKER. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 39, 588, 1938.
- 14 COOKE y STULL. — J. Allergy, 4, 87, 1933.
- 15 HUBBARD y OSGOOD. — J. Allergy, 6, 231, 1935.
- 16 PINESS y ALLES. — Cit. Row, Clin. Allergy, 243, 1937.
- 17 COCA. — En Coca-Walzer-Tommen Asthma a. Hay-Fever, 99, 1931.
- 18 BENJAMIN, DISHORCK y GERMAN. — J. Allergy, 6, 335, 1935.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser schlagen vor, dass die Aktivität der Pollenextrakte nach dem Rat von COOKE und STULL in proteinischem N ausgedrückt wird. Wenn auch die cutireaktive Fraktion kein Protein darstellt, so scheint doch die therapeutische Wirkung der Pollenextrakte mit ihrem Gehalt an Proteinen parallel zu gehen. Man beschreib die Extraktionsmethode und vergleicht sie mit anderen.

RÉSUMÉ

Les auteurs estiment que l'activité des extraits de pollen doit être exprimé en N-protéique selon le conseil de COOKE et STULL; bien que la fraction cutiréactive n'est pas une protéine, il semble que l'efficacité thérapeutique des extraits de pollen est parallèle à son contenu en protéines. Ils exposent la méthode d'extraction et la comparent avec d'autres.

ASMA BRÔNQUICA E METABOLISMO BASAL O FACTOR ENDOCRINO NA PATOGENIA DA ASMA BRÔNQUICA

F. A. RODRIGUES NOGUEIRA

(Interno dos H. C. L.)

Hospital de San José. S 2 S 1. Director DR. E. MCBRIDE

Que os factores endócrinos desempenham um papel na etiopatogenia da asma brônquica, é sabido desde o século passado; mas a importância desse papel foi evidenciada sobretudo nas últimas décadas. Têm sido especialmente as observações clínicas a fornecer dados para tal aspecto do problema da asma, mas esses, como os escassos dados experimentais que sobre o mesmo assunto possuímos, são sob muitos aspectos, confusos e até contraditórios.

A importância deste factor endócrino na patogenia da asma é posta em evidência pelo facto de, segundo MOUNIER-KUHN, tal factor poder ser suscitado em cerca de 18 % dos casos, obtendo-se a confirmação terapeutica dessa origem em 10 a 15 %.

As relações da asma brônquica com o sistema endócrino referem-se especialmente à tiroidea e ovários; porém, elas também têm sido observadas a respeito de outras glândulas de secreção interna e por isso

passaremos estas em revista, brevemente, antes daquelas — ovário e tiroidea — cujo papel, repetimos, parece ser o mais importante.

SUPRARENAIS. — Teoricamente, poderia pensar-se que estas glândulas, secretoras de adrenalina, poderiam desempenhar um grande papel na génese do síndrome que nos ocupa, nomeadamente por intermédio duma deficiente inereção daquela substância; quere dizer, uma possível insuficiência suprarenal acarretaria uma hipertonia vagal por falta da acção simpaticomimética da hormona medular — condição de aparição do complexo fisiopatológico da asma. E, de facto, alguns autores assim pensaram, tais como BOLTON, HURST, DRUMMONT, etc. HENNION admite como possível que nos asmáticos basedowianos existe uma hiperadrenalinemia proporcional à hipertiroidea aparecendo as crises de asma por rutura deste equilíbrio entre a função tiroidea e a função suprarenal, quere dizer, por se estabelecer uma hipoadrenalinemia transitória e relativa ao hipertiroidismo.

A clinica mostra-nos, porém, que é muito rara a associação do Addison com a asma; na literatura encontramos apenas dois casos citados: um em BÂGUENA, outro referido por MARES e CAHANE. Por isso a maioria dos autores ou nega qualquer relação entre as cápsulas e a asma, ou limita-se a meras hipóteses, como aquêles autores que referimos acima.

No entanto KEPINOW observou, em experiências por êlo realizadas, que a insuficiência suprarenal aumenta a susceptibilidade para o choque anafilático e WYMAN verificou que ratos suprarenalectomizados depois de sensibilizados para sôro de cavalo, sucumbiam mais facilmente à anafilaxia, quando reinjectados com o mesmo sôro; os citados MARES e CAHANES, em artigo recente, dizem que o papel das suprarenaes lhe parece ter sido, até hoje, subestimado, pensando que a vitamina C, preconizada ultimamente no tratamento da asma brônquica, actue nesta doença por intermédio das cápsulas suprarenaes.

HIPÓFISE. — Experimentalmente, viu-se que a insuficiência ou a disfunção hipofisária parecem facilitar um desequilíbrio neurovegetativo de predomínio vagal (MOUNIER-KUHN). LANARI e HOUSAY provocaram crises de asma por injeção de extractos hipofisários e FRÖHLICH e PICK, provocaram, por o mesmo processo, e em cobaios, espasmos brônquicos e consequente dispneia. CURSCHMANN observou um caso de asma associado a acromegalia, por cancro da hipofise. MOUNIER-KUHN também observou um caso em que se associavam sintomas hipofisários e acessos asmáticos.

A pituitrina actua no acesso, é bem sabido, mas como substância química, pela sua acção farmacodinâmica, não como uma secreção interna.

PARATIROIDES. — BAUER insiste muito sobre a importância da insuficiência destas glândulas de secreção interna (com ou sem hipocalcemia), na patogenia da asma brônquica, sobretudo nas crianças, mas também nos adultos, insuficiência que, mesmo não bastando por si só para determinar o ataque, faria com que êle se apresentasse mais facilmente em

tais indivíduos que em outros com as paratiroideas normais.

CURCHSMANN e outros autores (como LEDERER, RIETSCHEL, LAGERON e DELORE) viram casos de asma alternando com ataques tetânicos e coexistindo com sinais de tetania (Chvostek, Erb, Trousseau) especialmente durante os acessos de dispnéia, mas também nos intervalos. Especialmente LEDERER chamou a atenção par as relações entre a asma e o que ele chama "bruncotetania", em crianças espasmofílicas, nas quais, além da semelhança da dispnéia, existe hipersensibilidade para a adrenalina e pilocarpina e eosinofilia nos escarros e no sangue.

Emfim, é bem conhecida a eficácia terapêutica da associação cálcio-parathormona, especialmente nos asmáticos com estigmas de hipoparatiroidismo.

OVÁRIOS. — Quasi todos os autores estão de acordo em afirmar que, depois da tiroidea, a glândula cuja influência sobre a asma brônquica mais nitidamente se manifesta, é o ovário.

É curioso fazer notar que uma das primeiras observações respeitantes às relações da asma com as glândulas endócrinas, diz respeito aos ovários; o autor inglês SALTER, por alturas de 1860, fala-nos numa "Asma histérica", referindo-se a um caso influenciado na aparição dos seus acessos pelo fluxo catamenial. No princípio deste século os trabalhos, fundamentais, de LEOPOLD-LEVI, lançam as bases mais importantes deste problema das relações da asma com a tiroidea e os ovários.

Clinicamente conhecem-se, pois, e há muito, as relações entre o síndrome que nos ocupa e a vida genital da mulher. Essas relações podem sistematizar-se do modo seguinte, modificando um tanto o esquema de CLAUDE e ALLEMANY-VALL, referido por CHIRAY e MOLLARD:

a) Acessos aparecendo regulamente ligados à menstruação, sendo o ciclo menstrual normal.

1. O acesso de asma aparece numa data fixa, sempre a mesma, do ciclo catamenial — começo, fim, durante a menstruação ou a distância fixa desta.

2. O acesso exacerba-se no período das perdas menstruais.

3. Cessa a asma quando começa o corrimento catamenial. Etc.

b) Perturbações menstruais acompanhando a asma, aparecendo esta de preferência nos períodos de amenorria.

c) Asmas tardias, surgindo, reaparecendo ou agravando-se na menopausa, casos frequentes, segundo MARAÑÓN. Também têm sido observados casos em que a menopausa provoca a paragem do síndrome.

d) Asmas infantis melhorando ou, por vezes, surgindo na altura da puberdade.

e) Asmas influenciadas pela gravidez: umas vezes surgem aquelas, acompanhando esta, outras exacerbam-se, outras vezes finalmente, e é o caso mais frequente, a asma atenua-se ou desaparece com a aparição da gravidez, sobretudo por altura do 3.º mês desta última.

Os casos, excepcionais, de síndrome asmático reflexo por quistos do ovário, ovarite escleroquistica, salpingoovarites, etc., não nos interessam aqui; o

papel destas chamadas "espigas irritativas" é muito discutível.

Mas, se a existência de estreitas relações entre a asma brônquica e as gónadas femininas fica assim claramente comprovada (muitos autores falam de "Asmas ováricas"), e se admite desde há muito, reinam ainda as maiores incertezas a respeito do mecanismo que liga a perturbação respiratória ao desequilíbrio hormonal. A simples observação dos casos clínicos nos mostra como um mesmo estado endócrino origina melhorias ou agravamentos como uma mesma alteração da doença asmática pode ser provocada por diversas situações funcionais (fisiológicas ou patológicas) dos ovários; além disso, devemos lembrar-nos que muitos dos estados cuja influência sobre o síndrome foi verificada (menopausa, gravidez, mesmo período menstrual, etc.) se caracterizam por uma alteração pluriglandular e não apenas ovárica — a ponto de certos autores como veremos, negarem a etiologia ovárica de certos desses casos, relacionando-os, antes, com a tiroidea.

A complexidade destas relações é ainda agravada pela complexidade das noções de insuficiência ovárica e hiperfunção ovárica, como faz notar JIMÉNEZ DÍAZ, noções que foram revistas à luz dos modernos conhecimentos sobre a fisiologia do ovário. Assim é que, em vez de se falar de insuficiência, em sentido absoluto, se devem considerar, separadamente, a insuficiência da fase folicular ou da fase luteínica, e não se pode avaliar a insuficiência ovárica pela diminuição das menstruações, como antigamente, uma vez que existem polimenorrias e hipermenorrias devidas a uma hipofunção na fase luteínica.

No climatério, por exemplo, considerado classicamente como um período de insuficiência ovárica, há uma 1.ª fase, de disfunção ovárica, acompanhada de perturbações consecutivas de outras endócrinas, sobretudo hipertiroidismo, mas em que aquela disfunção não é do tipo hipofuncional, mas sim uma hiperfunção folicular ("fase polihormonal do climatério"). Foi ZONDECK que demonstrou a existência de várias fases nesse período: a referida polifoliculínica; outra poliproláica; e uma 3.ª oligohormonal, de hipofunção folicular e do lobulo anterior da hipófise. Ora é na 1.ª fase, polifoliculínica, fase dos grandes transtornos vegetativos, que em geral aparece como acentua JIMÉNEZ DÍAZ a chamada asma climática, bem como outras doenças alérgicas: esses casos costumam curar espontaneamente na fase oligohormonal ainda que não sempre, como faz notar MARAÑÓN, o qual não está completamente de acordo com este ponto de vista.

Ora no período premenstrual existem, segundo as observações de JIMÉNEZ DÍAZ, ZONDECK, etc., as mesmas alterações, sendo essa fase premenstrual sobreponível à 1.ª do climatério, com o seu predomínio polifoliculínico, aumento do metabolismo basal (portanto da função tiroidea), perturbações do equilíbrio vegetativo, etc., perturbações premenstruais que são, sem dúvida, a causa que condiciona as relações clínicas observadas entre a menstruação e determinados casos de alergia, como o que nos ocupa.

Emfim os casos de acidentes asmáticos e outros, alérgicos, aparecendo em coincidência com situações de amenorria (e que desaparecem quando vêm de

novo as menstruações) têm a sua causa origem deficiência folicular ou num estado hiperluteínico.

Por tudo isto se vê que um conhecimento mais aprofundado da endocrinologia do ovário (foliculina e síndromas de hiper e hipofoliculinia; propriedades antifoliculínicas das outras hormonas sexuais, luteína e testosterone, a utilizar na hiperfoliculinia, etc.) permitir-nos-ha lançar alguns raios de luz num problema tão intrincado como este.

Segundo CHIRAY, MOLLARD e DUVES, nestes casos em que a aparição da asma está relacionada com perturbações das regras, há que ver se ela se liga a um síndrome de hiperfoliculinia ou de hipofoliculinia. As manifestações alérgicas ligadas ao primeiro síndrome (de hiperfoliculinemia) aparecem, caracteristicamente, no 14.º dia depois do início das regras anteriores, ou no início do período menstrual e acompanham-se de fenómenos ginecológicos mais ou menos salientes (congestão mamária; regras dolorosas ou muito abundantes e prolongadas); a sua natureza demonstra-se pelo sucesso quasi immediato dos sais de testosterone ou da hormona luteínica. Pelo contrário, se a asma (ou as outras reacções da mesma natureza, viscerais, cutâneas, psíquicas) começam ou predominam entre aquelas duas datas, deve-se pensar, antes, num estado de hipofoliculinemia.

As estreitas relações entre os diferentes elementos do complexo das glândulas endócrinas, e especialmente as conexões existentes entre o funcionamento dos ovários e o da glândula tiroidea, levaram autores, à cabeça dos quais se coloca MOUNIER-KUHN, a considerar muitos destes casos de asma relacionados com as diferentes fases da vida genital feminina, como de natureza tiroidea ou, pelo menos, tiroovárica.

Já referimos algumas dessas interrelações; falamos do hipertiroidismo do climatério e do período menstrual. Referiremos agora os factos, de resto bem sabidos, da hiperplasia (e hiperfunção) da tiroidea em estados de hiperfoliculismo, assim como na puberdade e durante a gravidez.

O exame clínico minucioso, o estudo do metabolismo basal e o resultado do tratamento, finalmente, permitem despistar o factor tiroideu na etiologia de certos casos de asma cujos acessos aparecem estreitamente relacionados com o funcionamento dos ovários; SOULIGNAC, por exemplo, apresenta alguns casos desses.

Todos estes factos, de observação clínica, assim como a prova terapêutica, põem, consequentemente, em termos de grande intimidade, as relações da tiroidea com o ovário na etiopatogenia da asma brônquica, permitindo, talvez, a discriminação, ao lado das asma tiroideas, de asma tiroováricas e ováricas estas possivelmente menos frequentes que as anteriores. A distinção entre os casos do segundo grupo (tiroováricos, ou, melhor, asma tiroideas ritmadas pelo ciclo ovárico, como diz MOUNIER-KUHN) e os do terceiro (ováricos) pode fazer-se pelos seguintes critérios, segundo aquêle autor:

A) Quando a asma está simplesmente em correlação com as regras e estas são normais (ou apresentam só as modificações próprias duma alteração tiroidea um pouco acusada — por exemplo menorragias

do mixedema —) o factor ovárico é para pôr em segundo plano, ou para afastar.

B) Se na asmática há menstruações irregulares, avançadas ou retardadas, mais ou menos abundantes, mais ou menos dolorosas, pensar-se-há em primeiro lugar na disfunção ovárica.

TIROIDEA. — Foi a clínica que primeiramente, e já de há muito tempo, estabeleceu a existência de relações entre a asma brônquica e o funcionamento, patológico, da glândula tiroidea.

A primeira observação dum caso de asma curado pelo tratamento tiroideu parece ser a do autor belga A. LEY, publicada em 1901; tratava-se duma mulher asmática cujos acessos cessavam na altura de cada gravidez, na qual o referido autor pensou tratar-se duma insuficiência tiroidea, que era corrigida pelo aumento de função daquela glândula que se costuma observar, fisiologicamente, em tal estado da vida genital feminina; efectivamente, a administração de extractos tiroideus à doente fez cessar os acessos, os quais nunca se repetiam desde que se renovasse a cura opoterápica de tempos a tempos.

GAUTIER (de Charolles) usou também ioditirina em vários casos de asma, desde 1900, nomeadamente em casos de acessos relacionados com as menstruações.

MONCORGÉ, também por alturas do princípio do século, indica as relações da asma com as glândulas de secreção interna e cita alguns casos daquela doença em basedowianos e sobretudo em formas frustes deste último mal. LÉVI e ROTHCHILD, de 1901 a 1910, realizam importantes trabalhos sobre o assunto, publicam um livro e fazem comunicações à Academia de Medicina de Paris, em que aprofundam este problema das relações entre o síndrome que nos ocupa e a glândula tiroidea, sobretudo, assim como o problema do tratamento opoterápico da referida doença.

Em 1915, FIESSINGER publica um artigo sobre "L'Asthme et la maladie de Basedow" e pela mesma altura CURSCHMANN inicia os seus trabalhos a este respeito, com um artigo sobre o mesmo assunto, apresentando em 1920 uma longa memória sobre as bases endócrinas da asma brônquica.

MARAÑÓN (desde 1919), DANIELOPOLU, JIMÉNEZ DÍAZ, CORDIER, BOTTNER, CARRASCO CADENAS, CURSCHMANN e EPPINGER, etc., apresentam observações demonstrativas das relações entre a tiroidea e a asma; em 1926, MOUNIER-KUHN escreve a sua tese sobre este mesmo problema, a qual é um dos trabalhos clássicos a tal respeito. Em suma, as investigações neste capítulo têm sido numerosos e repetidos através dos tempos.

Entre as observações modernas sobre o assunto convém destacar as de WIDAL e seus colaboradores de 1922 a 1924, que têm, pela grande nitidez e especial aspecto das relações assinaladas, um valor fundamental, valor dum "experimentum crucis", como diz JIMÉNEZ DÍAZ, valor que fez com aquêles artigos muito chamassem a atenção para o problema, pondo-o novamente em foco. Os casos de WIDAL e ABRAMI são de 4 doentes em que se observou a aparição da asma coincidindo com um estado de hipertiroidismo clinicamente caracterizado, varian-

do paralelamente um e outro estado e desaparecendo as crises asmáticas, por depressão da função tiroidea pela radioterapia. A observação daqueles mesmos autores e de GENNES, refere-se a uma doente, com um mixedema postmenopáusico, que tinha, havia longos anos, uma sensibilização para o polen das rosas, e a quem pelo efeito da administração de extracto tiroideu se suprimiam os acessos, mesmo na presença do alergen, podendo-se, desta maneira, conforme se dava ou não o extracto, provocar ou suprimir o estado de alergia com as suas crises de asma.

Mais modernamente ainda, em 1939, e esta é a casuística mais recente da literatura, MARES, CAHANE e CAHANE, referem um caso muito curioso de asma brônquica com insuficiência ovárica e suprarenal e hipertiroidismo; e GUYOT, CREYX e outros publicam a observação dum outro caso de asma e doença de Basedow, numa mulher de 42 anos, que foram curadas, simultaneamente, pela tiroidectomia efectuada na doente.

Estes dados, antigos, numerosos e cheios de significado, foram confirmados pelo resultado de algumas observações experimentais.

Assim, LANZEMBERG e KEPINOW observaram a impossibilidade de sensibilizar os animais previamente sujeitos a uma tiroidectomia total, sendo, porém, realizável a mesma sensibilização anafilática se a tiroidectomia é parcial, mesmo se se deixar pequena porção da glândula, tendo igualmente PISTOCCHI observado em cobaios uma redução da susceptibilidade destes para os anafilotógenos, quando eram tiroidectomizados. Mas, por outro lado (e isto faz ressaltar a dificuldade de interpretação destas experiências, como de resto acontece a respeito dos dados clínicos, evidentemente), SAVINI viu exactamente o contrário tendo experimentalmente verificado que a facilidade de sensibilização diminua pela administração de extractos tiroideus.

Sucede, ainda, que autores que repetiram as experiências de KEPINOW e LANZEMBERG, tais como HOUSSAY e SORDELLI, PARHON e BALLIF, NECHKOVITCH, etc., e em vários animais, não observaram efeitos tão nítidos e constantes, sendo mesmo negativas algumas das experiências.

KEPINOW tentou coordenar estes resultados divergentes admitindo que a carência tiroidea total ou o hipertiroidismo artificial actuam no mesmo sentido, enquanto que a produção normal ou apenas discretamente aumentada de hormona tiroidea, favorece a sensibilização alérgica; e facto é que nos animais tiroidectomizados totalmente (em que não se pode provocar o *shock*) a administração de um extracto tiroideu favorece a aparição do mesmo *shock*, quando usado até certa fose, passada a qual já não se observa essa acção favorecedora das manifestações de sensibilização alérgica. FLEISHER e WILHELMJ que, na Alemanha, retomaram o estudo da questão, chegaram à conclusão que a tiroidectomia não parece influenciar a produção dos "anticorpos anafiláticos" ou a sensibilização do animal, mas altera, provavelmente, a resposta funcional do mesmo em seguida à segunda injeção de antigénio.

GARRELON e SANTENOISE também comprovaram a importância da tiroidea em todas estas manifesta-

ções, atribuindo-lhe o papel de facilitar a vivacidade da resposta anafilática; segundo eles, o efeito da dupla vagotomia alta, inibindo a aparição do *shock* experimental, será devido, sobretudo, à supressão dos nervos excitantes da secreção daquele produto tiroideu que desempenha tal papel inibidôr.

Enfim, o laboratório também nos veio fornecer provas da participação em muitos asmáticos dum factor tiroideu. OEHME, pelo emprego da reacção de Reid Hunt, verificou um aumento da resistência ao acetónitrilo num número bastante elevado de asmáticos. POLLITZER e STOLZ verificaram, em quasi todos os asmáticos por eles observados, uma elevação da acção específico-dinâmica das albuminas, que é interferida pela administração de iodo e indica uma particular intensidade do metabolismo destes doentes. Finalmente, certos autores fizeram o estudo do metabolismo basal nos asmáticos e esse estudo veio fornecer-nos novos e valiosos dados acerca do problema que nos vem ocupando.

ASMA E METABOLISMO BASAL. — MOUNIER-KUHN é o primeiro autor que apresenta determinações do metabolismo basal em asmáticos, mas apenas em alguns casos isolados, seus e do prof. CORDIER.

Estudos sistemáticos, feitos em séries de asmático, com ou sem sintomas de alteração funcional da tiroidea, existem em pequeno número na literatura. Nós conseguimos apenas consultar dois: o de GALUP, muito citado pelos vários autores e o de TOPPER e MULIER; e encontramos indicação bibliográfica dum terceiro, de HERBST ("Alterações do metabolismo basal na asma brônquica"), publicado nos "Deutsches Archiv für Klinische Medizin", em 1928, mas que não conseguimos haver à mão. TOPPER e MULIER citam, no seu trabalho, mais dois estudos de duas séries de casos de asma brônquica, um de CRIEP e MCELROY, outro de KERN e TELLER. Ao todo, pois, cinco trabalhos, e o nosso seria o sexto; o assunto, portanto, está longe de estar esgotado, e ainda por outras razões que adiante apresentaremos.

Além disso, existem determinações do metabolismo basal em casos isolados, com relação mais ou menos nítida com a glândula tiroidea. Nesta última categoria mencionaremos: um caso referido por CORDIER e ENSELME, duma mulher com 20 % e prova terapêutica pela tiroxina; o caso de GUYOT, CREYX e outros, com um metabolismo basal de + 75.8 %; uma série de 20 casos de JACQUELIN (e de SOULIGNAC), com intolerância para a adrenalina, quasi todos com síndrome de hipertiroidismo, mais ou menos acentuado ou fruste, com aumento frequente do metabolismo basal, de ordem de + 10 a + 20 %; seis casos de SOULIGNAC com metabolismo basal elevado e sintomas de hipertiroidismo; um caso de MARES e CAHANE, a que já nos referimos, com o metabolismo basal aumentado; dentre os casos citados por MOUNIER-KUHN (dêle e de CORDIER) os 7 que têm determinação do metabolismo, dos quais 4 tinham valores baixos (entre - 11 % e - 19 %), dois valores entre + 10 e - 10, e o sétimo uma determinação de + 17 %; casos citados por POLLITZER e STOLZ, um dos quais subia até + 50 %, porém em que as determinações eram feitas com doentes dispneicos; etc. JIMÉNEZ DÍAZ tam-

bém expõe o resultado da sua experiência pessoal, referindo a observação de elevações do metabolismo basal quando o doente está com sintomas clínicos (no que todos os autores estão de acôrdo) e a variabilidade dos valores encontrados nos asmáticos — variabilidade que parece ser uma das características das várias funções da constituição alérgica; e refere-se aos casos em que existe um componente hipertiroideu, nos quais o metabolismo sobe em proporção com a hiperfunção tiroidea, dizendo que num asmático em situação não activa, sem sintomas clínicos, um metabolismo elevado (par acima de + 15 %) demonstra um hipertiroidismo.

Os estudos sistemáticos a que nos referimos oferecem os seguintes resultados:

CRIEP e MCELROY (citados em TOPPER e MULIER), em 6 casos, valores do metabolismo basal normais ou levemente altos.

KERN e TELLER (referidos pelos mesmos autores) numa série de 75 casos de asma, 55 alérgicos e 20 infecciosos, observam tendência para os valores sub-normais, sendo 35 dos números achados positivos, e 40 negativos; em 20 % dos casos havia uma tiroidea aumentada de volume e palpável.

TOPPER e MULIER fizeram as determinações em 25 crianças com asma alérgica, tôdas com menos de 16 anos; os valores achados variaram entre + 6 % e - 10 %, mas 74 % das leituras eram negativas e só 26 % positivas, quer dizer havia uma definida tendência para valores do metabolismo basal abaixo da média ao contrário do que costuma passar-se nas crianças normais, que têm uma tendência para os valores positivos devido à maior actividade metabólica dos tecidos jovens.

GALUP apresenta o trabalho mais valioso a este respeito; a série longa, as condições em que operou, a boa técnica que seguiu (calorimetria indirecta pelo método das trocas respiratórias, com um aparelho de circuito aberto) dão às suas investigações a categoria dum trabalho fundamental no assunto. Os seus resultados são os seguintes:

a) Metabolismo basal durante crises de mal asmático. Três determinações, em três doentes, de + 26 %, + 33 % e + 49 %.

b) Metabolismo basal fora das crises. Determinações em número de 108, feitos em outros tantos doentes adultos. Para a técnica empregada o autor considera como limites normais os valores de + 10 % e - 5 %; com estes limites acha 21 valores, 21 casos, superiores ao normal (dos quais os mais elevados eram de + 34,7, + 32, + 27 e + 20) ou seja 19,4 % e 20 outros inferiores ao normal (indo até - 19,4 %) ou seja 18,5 %; num total, portanto, de 37,9 % de valores anormais.

c) Metabolismos basal em casos de asma infantil. Vinte e dois casos, cujos valores variavam de + 11,9 % a - 17,5 %. A série apresentava 18,1 % de determinações anormais (considerando o limite inferior do normal em - 10 %) e 31,8 %, se o limite inferior se estabelece em - 5 %. Todos os valores anormais eram baixos, o que mostra uma tendência semelhante à manifestada nas determinações das autores americanas.

Vejamos, agora, os resultados obtidos nas nossas determinações.

VALORES DO METABOLISMO BASAL EM ASMÁTICOS

Doentes	Idade	Sexo	Determinações do MB			
			1. ^a	2. ^a	3. ^a	Crise
J. F. M.	36	+				+ 21 %
J. G. P.	63	+	- 11 %			
J. F.	18	+	- 6 %			
V. S.	24	+	- 4,5 %			
J. L.	25	+	- 4 %	+ 13 %		
C. R. L.	43	+	0 %			
M. y D.	48	+	0	+ 15 %		
V. M.	36	+	0			
M. y M. S.	31	+	0			
C. S. A.	44	+	+ 1 %			
M. y S. M.	7	+	+ 1 %			
J. G.	42	+	+ 2 %	+ 36 % (*)		
C. F. O.	53	+	+ 2,5 %			
M. E. H.	27	+	+ 3 %			+ 26 %
M. D. P.	5	+	+ 4 %			
O. S. M.	11	+	+ 4 %			
M. y S. F.	5	+	+ 4,5 %			
E. R. T.	32	+	+ 5 %			
P. S. L.	36	+	+ 6 %			
L. N.	33	+	+ 7 %	+ 9 %		
E. N. S.	20	+	+ 8 %			
H. M. R.	35	+	+ 9 %			
A. M. G.	17	+	+ 9 %	+ 9 %	+ 2 %	
J. F. M.	35	+	+ 10 %			
M. J. M.	17	+	+ 10 %			
M. L. A.	14	+	+ 10 %	+ 2 %		
?	25	+	+ 10 %			
M. T. F.	25	+	+ 11 %	+ 1 %		
A. F. G.	52	+	+ 12 %	+ 2 %		
H. M. M.	14	+	+ 12 %			
A. A. P.	37	+	+ 12 %			
J. M. C.	31	+	+ 12 %			
J. L. P.	47	+	+ 13,5 %			
F. L. R. M.	13	+	+ 14 %	+ 19 %		
C. C. F.	44	+	+ 15 %	+ 15 %		
J. J. C.	18	+	+ 15 %	+ 5 %		
M. J. V.	18	+	+ 15 %			
L. A.	28	+	+ 17 %			
J. P. V.	18	+	+ 17 %			
T. R. R.	33	+	+ 17 %			
G. R. F.	36	+	+ 17,5 %			
A. C.	12	+	+ 18 %			
J. A. S. G.	56	+	+ 18,5 %			
A. y P.	50	+	+ 19 %			
A. N. F.	13	+	+ 19 %	+ 3 %		
M. C. G.	32	+	+ 19 %			
S. F. S.	13	+	+ 20,5 %			
A. P.	61	+	+ 21 %			
M. L. G.	20	+	+ 21 %	- 1,5 %		
M. y C. S.	37	+	+ 23 %			
M. T. S.	21	+	+ 25 %	+ 13 %		
G. M. S.	40	+	+ 25 %			
M. E. S.	45	+	+ 27 %			+ 73 %
A. A. A.	51	+	+ 27 %			
D. C.	20	+	+ 28 %			
L. O. F. R.	10	+	+ 30 %			
M. E. y A.	39	+	+ 31 %			
M. N. L. A.	41	+	+ 31 %	+ 42 %	+ 14 %	
M. C. F.	39	+				+ 31,5 %
A. G. R.	23	+	+ 38 %			
A. J.	54	+	+ 42 %			
C. J.	42	+				+ 54 %

(*) Determinação logo apoz uma crise de dispneia cortada pela adrenalina.

Na interpretação dos nossos resultados consideramos como valores normais, e para o aparelho usado, os que se estendem de -10 a $+15$ %. Estes são os limites que MARAÑÓN, com a sua grande experiência e autoridade neste assunto, assinala como os da normalidade, para a nossa raça e clima. JIMÉNEZ DÍAZ coloca também o limite superior em $+15$ % e, entre nós, E. COELHO é da mesma opinião. Como o primeiro dos autores citados, parece-nos que os valores imediatamente acima de $+15$ %, até um pouco além de $+20$ %, não são suficientemente significativo, por mais facilmente influenciáveis pelo estado emocional, ligeira situação de dispnéia, etc., só se podendo relacionar mais precisamente com o funcionamento da tiroidea (como elemento que fundamentalmente influencia o metabolismo) os valores acima de $+20$ %.

Dentro destes limites, podemos sintetizar os dados do quadro exposto, da maneira seguinte:

A) Determinação do metabolismo em 62 doentes, dos quais, porém, 3 foram apenas observados na altura duma crise de dispnéia. Três outros doentes foram eliminados por as determinações, elevadas, não serem, muito manifestamente, de confiança: um estava muito nervoso, outro tinha tido, pouco antes, uma crise, debelada pela adrenalina, o terceiro (uma mulher) apresentava, durante a prova, 26 movimentos respiratórios por minuto.

B) Como as determinações foram repetidas em alguns doentes (com intervalos indo de um dia, em um caso apenas, a 2 anos, predominando os intervalos de muitos meses) temos a considerar, ao todo, 75 determinações, fora das crises, e mais 5 metabolismos obtidos na altura de acessos de dispnéia.

Desses dados podemos tirar as seguintes conclusões:

1.^a Dos 59 asmáticos estudados fora dos acessos (estas percentagens referem-se à determinação única, daqueles em que se fez só uma determinação, e à primeira, daqueles em que ela se repetiu) os metabolismos distribuem-se do modo seguinte:

Valores anormais baixos	1 (1,7 %)
Valores normais	35 (59,3 %)
Valores duvidosos (de $+15$ a $+20$ %)	9 (15,3 %)
Valores anormais altos	14 (23,7 %)

2.^a Nas 75 determinações feitas com os doentes sem sinais clínicos da sua asma os valores distribuem-se do modo seguinte:

Valores anormais baixos	1 (1,3 %)
Valores normais	49 (65,4 %)
Valores duvidosos ($+15$ a $+20$ %)	10 (13,3 %)
Valores anormais altos	15 (20,0 %)

Estas percentagens são de maior significação, uma vez que, na primeira determinação do metabolismo basal num paciente, a influência do factor emocional para elevar o número achado acima do real, é muito mais acentuada.

3.^a Predomínio de mulheres entre os doentes com valores elevados do metabolismo, como já observou GALUP.

4.^a Ao contrário do que observou este citado autor, não se nota uma tendência acentuada para os valores baixos entre as crianças observadas. É de referir, no entanto, que o número destas é pequeno.

5.^a Variabilidade bastante marcada dos valores do metabolismo basal num mesmo indivíduo asmático, ao contrário do de que se observa nos normais. Este facto (que tem importância, admitindo a doutrina da instabilidade tiroidea, de que fala LÉVI, nos asmáticos) foi encarado por GALUP no seu trabalho, mas ele não aduz números a tal respeito; JIMÉNEZ DÍAZ também faz referência a ele.

*

Que significação podemos atribuir a estes valores do metabolismo basal para uma explicação endócrina da patogenia de certas asma brônquicas? E mesmo, antes disso, que valor têm esses números? Que confiança nos podem merecer os dados fornecidos pelos diferentes autores?

Respondendo a esta segunda pergunta diremos, desde já, que o valor dos números achados tem de ser um tanto limitado.

Há neles um primeiro facto a fazer ressaltar e que vem a ser o de certas séries se inclinarem para o predomínio dos valores altos do metabolismo basal, outras para a tendência para os valores baixos. Porém, este facto está de acordo com os dados da experiência clínica que nos mostram, como já vimos, casos de asma ligados a síndromas de hipertiroidismo, ao lado de outros casos relacionados e dependentes duma situação de hipofunção da tiroidea.

Temos que considerar, porém, em especial, certos factores de erro particulares aos asmáticos, que podem falsear os resultados e que diminuem, portanto, o valor destes, tendo de ser considerados na valorização particular dos números obtidos para o metabolismo basal, em todos aqueles doentes. Os erros na determinação do metabolismo podem resultar: duma má preparação do doente que não se encontra nas condições exigidas para uma boa prova, duma técnica defeituosa e sem controle suficiente, e duma imperfeição do aparelho. Os únicos dois aspectos discutíveis aqui, são, é evidente, o primeiro, e o terceiro. Os aparelhos (de circuito aberto) e os métodos usados por GALUP, são excelentes, e isso dá um grande valor aos números por ele apresentados; o aparelho de que dispusemos para as nossas determinações (Jones Motor Basal), aparelho de circuito fechado, não tem o mesmo valor nem fornece dados de rigor semelhante, mas usado com cuidado, técnica rigorosa, e vigilância conveniente, fornece dados suficientes para a clínica e para qualquer trabalho de carácter clínico, segundo a opinião unânime dos que têm experiência dele. Os números da nossa série da determinações possuindo, embora, um menor rigor que os do autor francês, têm, contudo, suficiente valor para poderem ser tomados em linha de conta.

Mas existem limitações respeitantes aos doentes asmáticos, que devem ser considerados, em que quasi todos os autores insistem (CORDIER, GALUP, DU BOIS, LABBÉ, etc.) e que tornam difícil medir com rigor o metabolismo basal destes doentes. Dizem elas respeito à existência duma situação de dispnéia, e dum estado de emotividade nestes pacientes. Se há uma aceleração respiratória, se o doente não está em perfeita calma, os valores vêm falseados, para números mais elevados. É preciso que o asmático esteja

em perfeito repouso, a doença sem actividade clínica, completamente debelada a crise, para que o número achado não venha perturbado; é preciso, mais, que o doente, não se emocione com a prova. Ora a facilidades da dispneia, residual duma crise ou provocada pela prova, a grande emotividade dêstes doentes, introduzem com frequência um factor de erro.

As drogas usadas como terapêutica podem também influenciar as trocas metabólicas, especialmente a adrenalina. É sabido que esta última tem acção sobre o metabolismo basal, elevando-o (SANDIFORD, DULIÈRE, BOOTHBY e SANDIFORD, DU BOIS, COELHO, etc.); porém essa acção é efêmera e ao fim de pequeno espaço de tempo (um máximo de duas horas, como estabeleceu SANDIFORD) o metabolismo basal volta aos seus valores normais. Tomando, portanto, a precaução de fazer a prova longe de qualquer medicação (como se tomou nas determinações de GALUP, e nas nossas) pode afastar-se esta causa de erro. A elevação do valor achado, devido à emotividade do doente ou a restos de actividade duma crise, essa, porém, é mais difícil de evitar constituindo o grande escolho destas determinações.

Admitidos, porém, aquêles valores achados, devido à concordância de várias determinações, feitas em condições tão rigorosas quanto possível, que significação lhe atribuir?

A significação aceite por quasi todos é de que os valores anormais (depois de sujeitos à crítica que acabamos de expôr) dependem duma alteração funcional da tiroidea. Os valores baixos, e êsses são mais elucidativos porque menos sensíveis aos factores de erro, indicarão um hipotiroidismo. Os valores altos significativos (isto é acima dos limites atrás mencionados) serão indício dum hipertiroidismo, e especialmente quando se acompanham de quaisquer sinais clínicos.

Porém, a coexistência duma asma brônquica com um hiper ou hipotiroidismo manifestado pelas alterações do metabolismo basal permite, por si só, ligar os dois syndromas como efeito e causa? De modo algum, como o afirmam, bem claramente, GALUP e CORDIER. Pode tratar-se, é evidente, apenas duma mera coincidência. Certos dados clínicos (desenvolvimento simultâneo dos dois syndromas, evolução em paralelismo, etc.) podem provar aquela relação; a coexistência dos dois syndromas com frequência maior de que a justificada por o simples acaso, também pende no mesmo sentido — mas não decisivamente, porque a frequência dessa sobreposição podia ser condicionada por a existência duma causa comum às duas afecções. Em resumo, a prova decisiva será fornecida pela melhoria simultânea da asma e disfunção tiroidea obtida por uma mesma terapêutica dirigida no sentido de corrigir esta última. E esta prova tem sido dada, numerosas vezes.

TOPPER e MULIER dão uma explicação diferente aos valores baixos de metabolismo basal, que encontraram nas crianças por êles estudadas, explicação que não é aceitável porque não se pode adaptar aos valores altos achados por os outros autores; os investigadores americanos, como a próprio DU BOIS, ignoram, como efeito, as determinações dos autores europeus (GALUP, JACQUELIN). Segundo TOPPER e MULIER a baixa do metabolismo basal nos asmá-

ticos é um efeito da asma, não uma causa, e não é devida a uma menor actividade funcional da tiroidea e produção de tiroxina. Esta pode esgotar-se excessivamente ao nível dos tecidos, seu ponto de acção, abaixo do nível habitual mantido por uma produção normal, por estar aumentado o seu consumo durante um período de esforço muito sustentado (tal como uma infecção com a sua situação febril, uma crise espasmódica da asma brônquica, etc.), que assim originaria uma baixa do metabolismo basal (na convalescença das infecções, no intervalo das crises asmáticas) devido áquela redução da tiroxina ao nível dos tecidos. ZUGSMITH e MAX KAHN, com um ponto de vista um pouco semelhante, deduzem dos seus trabalhos que os asmáticos parecem sofrer duma situação de suboxidação dos seus tecidos; mas se isso é devido a uma falta de oxigénio motivada pela insuficiência funcional do sistema pulmonar (nós sabemos, porém que não existe essa insuficiência, a não ser na fase final de certas crises) ou se a suboxidação é o resultado do factor causal da doença (e é então possivelmente, o factor etiológico da produção dos acessos espasmódicos) aquêles autores não julgam possível decidir-se.

Quanto ao aumento do metabolismo basal durante as crises de dispneia, podia admitir-se que o próprio mecanismo da dispneia, com aumento do trabalho respiratório, explique que haja uma elevação do metabolismo. A Fisiologia calcula que o trabalho respiratório normal toma do metabolismo basal uma parte de 5 a 6 %, que pode, na respiração forçada, elevar-se ao triplo. Ora GRAFE, que nunca viu elevações do metabolismo basal na dispneia superiores a 20 %, admite que o aumento do metabolismo na crise asmática tem apenas aquela origem.

POLLITZER e STOLZ que observaram elevações até 60 % pensam, porém, que uma parte dêsse aumento é devido a uma excitação exagerada ou a uma acção frenadora diminuída do sistema endócrino vegetativo que governa as trocas gasosas e metabólicas.

Os números de GALUP e os nossos, nestes casos, também são mais elevados que os de GRAFE. Todavia, como faz notar GALUP, a subida do metabolismo na crise asmática pode ser motivada por mais factores que o simples aumento do trabalho dos músculos respiratórios e fornecer pois números superiores aos que indica a Fisiologia normal; com efeito, na crise, há a contar, a mais, com a despesa energética das manifestações vasomotoras, e secretórias, etc. O problema das causas que influenciam o metabolismo basal durante as crises, precisa, pois, de novos esclarecimentos.

*

O conjunto dos factos apresentados (observações clínicas, experiências, determinações do metabolismo basal) permite uma constatação fundamental que vem complicar, ainda mais, o problema, já de si difícil, das relações patogénicas entre a tiroidea e a asma brônquica; e essa constatação vem a ser a de que o síndrome asmático tanto coincide e se relaciona com o hipertiroidismo (e este é o caso mais frequente) como com um hipotiroidismo.

Esta última coincidência, embora rara, existe, ainda que o mixedema não pareça, *a priori*, um estado favorável à eclosão da asma, que é uma manifestação de hiperexcitabilidade e instabilidade do sistema nervoso vegetativo. Alguns autores negam a possibilidade duma tal coincidência, por nunca terem visto casos de asma juntos com mixedema (MONCORGÉ, MARAÑÓN, LEOPOLD - LÉVI, CURSCHMANN), afirmando URBACH que dos dados clínicos e experimentais se deduz ser a hipotireose incompatível com as manifestações alérgicas; mas o facto é que essa associação existe. GALUP refere o caso duma criança obesa, com hipotireoidismo, que melhorou d'êste, do metabolismo basal e da asma, pelo tratamento opoterápico; CORDIER e ENSELME citam a história duma doente sua, com metabolismo basal de -20% que curou a sua asma e regularizou o seu metabolismo, pelo uso da tiroxina; WIDAL, ABRA-MI e DE GENNES publicaram um caso (que já referimos) dum mixedema que se instala numa asmática alérgica, que tinha crises ao cheirar as rosas, e que deixa de as ter, assim como uma dispneia matutina diária que a atormentava, com o tratamento opoterápico do mixedema, desaparecendo pois êste simultaneamente com a sensibilização alérgica. Enfim, RACKEMANN também diz ter visto um caso de asma e mixedema, associados.

Apesar disto tal associação de asma com hipotireoidismo é excepcional, havendo mesmo exemplos de fenómenos asmáticos desaparecerem ao instalar-se um mixedema (MOUNIER-KUHN). Vimos, também, que os números baixos do metabolismo basal nos asmáticos são mais raros que os altos.

Os casos de associação de asma com síndromas de hipertireoidismo mais ou menos declarados, muitos indo até ao Basedow bem caracterizado, e alguns com determinações do metabolismo basal, êsses casos, porém, são relativamente frequentes; por vezes (NICOLL) a associação dá-se em vários membros da mesma família.

MONCORGÉ, BOTTNER, FIESSINGER, MARAÑÓN, CURSCHMANN, J. DÍAZ, LÉVI, NICOLL, DANIELOPOLU, WIDAL e colaboradores, SOULIGNAC, GUYOT e colaboradores, etc., referem numerosos casos de asma e Basedow aparecendo nos mesmos doentes. Devemos fazer notar, contudo, que a maioria d'êsses doentes não tinha determinações de metabolismo basal e que alguns dos casos de bócio exoftálmico eram apenas de formas frustes — sujeitos, pois, às restrições que estas formas têm merecido.

Estas duas possibilidades de associação, indicamos, desde já, que "de preferência a uma acção favorecedora do choque alérgico asmático, provocada pela secreção tiroidea, se deve pensar que o desequilíbrio glandular por disfunção desta glândula (tanto no sentido da hiper como da hipofunção) favoreça a aparição de tal *shock* com diz JIMÉNEZ DÍAZ; e devemos lembrar-nos ainda, como insiste êste autor, que a disfunção em qualquer sentido, da glândula tiroidea (como doutra qualquer endócrina) cria uma alteração funcional de todas as outras, dadas as estreitas relações do funcionamento das mesmas. A disfunção tiroidea, num ou noutro sentido, produziria um desequilíbrio endócrino e consequentemente do sistema nervoso vegetativo, o que favore-

ceria a aparição das crises asmáticas. Não poderá pois pensar-se, num caso associado a hipertireoidismo, que êste produza directamente a asma, mas antes que êle actue por interpostos mecanismo, ou faça parte dum sistema vasto cujo conjunto define aquilo que chamamos o terreno asmático.

Alguns autores (LÉVI e ROTHCHILD, MOUNIER-KUHN, GUYOT, etc.) consideram que na maioria dos casos em que a asma coincide com uma alteração funcional da tiroidea, esta é do tipo do que os dois primeiros chamam uma "instabilidade tiroidea"; nesta situação sobre um fundo habitual de hipotireoidismo fruste, benigno, podem aparecer, sob a influência de causas múltiplas, surtos paroxísticos de hipertireoidismo transitório notando-se além disso, ao examinar tais indivíduos, sinais misturados de hipo e hipertireoidismo; esta associação da doença que nos ocupa a uma instabilidade tiroidea, levou até aquêles dois autores, muito extremistas, a considerar a asma como um paroxismo de hipertireoidismo reaccional, incidindo sobre um terreno hipotireoideu.

Essa noção baseia-se em factos clínicos: como já dissemos muitos dos Basedow referidos em associação com a asma, são casos frustes, a maioria não têm o contróle do metabolismo basal e em muitos coincidem os sinais de hipertireoidismo com os de hipotireoidismo; a possibilidade desta instabilidade tiroidea dos asmáticos será, talvez, confirmada pelo facto por nós apontado da variabilidade dos valores do metabolismo basal achados num mesmo doente, quando as determinações são feitas com intervalos entre si.

A influência da disfunção tiroidea como factor susceptível de criar uma predisposição para a anafilaxia espontânea, e portanto para as manifestações asmáticas, está hoje bem assente.

Mas como se exerce essa influência?

Nós sabemos que a tiroidea desempenha um grande papel na regulação do tonus do sistema nervoso vegetativo, bem como no determinismo dos fenómenos anafiláticos, parecendo que a acção do vago sobre a tiroidea favorece a instabilidade humoral, importante para o desencadeamento daquêles fenómenos.

Contudo se certos elementos do quadro do hipertireoidismo clássico (como a tendência à hiperglicémia provocada, a frequência da hipocalcémia, etc.) podem ter qualquer papel na coexistência da asma, pois que êles o desempenham (embora mal conhecido por agora) na patogenia desta doença, outros elementos patogénicos de Basedow, porém (tendência à acidose e, sobretudo, simpaticotonia predominante d'êstes doentes, contrastando com a vagotonia predominante do acesso asmático, etc.) são absolutamente antagónicos daquêles que mais frequentemente actuam no determinismo da asma brônquica. Também se tem observado (HENNION) que os basedowianos não apresentam, habitualmente, sensibilidade particular aos fenómenos de *shock*. Depois, complicam ainda mais o problema em questão, os casos de coexistência de asma e hipotireoidismo.

Não é pois possível, por agora, enquadrar todos os factos de observação dentro duma doutrina patogénica de síntese; não podemos ainda harmonizar

as relações observadas, com os nossos conhecimentos da fisiopatologia de um e outro síndrome e com as teorias explicativas postas actualmente para a asma e para as disfunções da tiroideia.

Ensaio têm sido feitos, no entanto, mas essas tentativas de interpretação são meras construções especulativas.

Já vimos a teoria da instabilidade tiroideia, de LÉVI, adoptada por numerosos autores, e que êle completa explicando a crise paroxística de dispneia pela produção directa dum *shock* anafilático por descarga no sangue, durante as crises de hiperendocrinia, dum excesso de secreção tiroideia; haveria assim a criação dum estado de verdadeira auto anafilaxia. CURSCHMANN também admitiu que certos asmáticos podiam apresentar esta sensibilização para proteínas resultantes da actividade duma glândula endócrina, as quais passando à circulação actuariam como proteínas heterólogas.

DANIELOPOLU, admite que no Basedow se observa, na realidade, uma situação de anfotonia, e que a antofonia geral se manifesta, ao nível de cada órgão, por um predomínio do nervo excitante, quer este seja o simpático (coração, olhos) quer seja o vago (tubo digestivo, pulmões); admitindo essa anfotonia, os acessos da asma brônquica são devidos à vagotonia local que origina o espasmo dos músculos brônquicos. E os hipertiroideos farão a sua asma brônquica, sempre segundo DANIELOPOLU, quando se lhes juntar um factor local, uma espinha irritativa pulmonar, ou um motivo de anafilaxia respiratória. Evidentemente, esta teoria claudica em dois pontos essenciais; êste da tão discutida espinha pulmonar, e o da natureza das relações, absolutamente misteriosa, entre a perturbação funcional da tiroideia e a alteração do sistema neurovegetativo.

WIDAL esboça também uma teoria dos factos, mas insiste vigorosamente nas deficiências da mesma. Admite, como possível, que a perturbação endócrina (não um excesso ou uma deficiência de secreção tiroideia; mas antes o disfuncionamento glandular em geral) crie um terreno favorável aos fenómenos de *shock*, espontâneo o anafilático, quer provocando uma perturbação do funcionamento do sistema nervoso vegetativo, quer dando uma instabilidade coloidoplasmática propícia à eclosão daqueles fenómenos de anafilaxia. Mas se a disfunção tiroideia levasse sempre a uma hipervagotonia, a 1.^a hipótese seria plausível, dada a frequência da hipervagotonia na asma. Porém, se já é muito estranho ver aparecer a asma brônquica durante um Basedow, que justamente reproduz na maior parte das vezes o quadro da simpaticotonia, o caso ainda se complica pela existência, não muito rara e observada por vários autores, de asmáticos com provas e sintomas de simpaticotonia, resistentes à terapêutica pela adrenalina, a qual provoca nêles manifestações de intolerância. Mais ainda: num dos casos de WIDAL permaneceram os sinais de simpaticotonia, mesmo depois de curadas a asma brônquica e a doença de Basedow!

Em resumo, e como conclusão final, neste problema das relações da asma com as glândulas endócrinas, especialmente, com a tiroideia, apenas podemos afirmar os factos e certas conclusões terapêuticas dê-

les deduzidas, sendo, por agora, absolutamente gratuitas e insuficientemente explicativas, quaisquer teorias patogénicas que tentem explicar aquêles factos.

BIBLIOGRAFIA

- BAUER, J. — Patología constitucional, Editorial Científico Médica. Barcelona, 1933.
BELTRÁN BÁGUENA, M. — Medicina Interna de Urgencia, vol. I, Editorial Científico Médica, 1941.
BOOTHBY, W. M., y SANDIFORD, Y. — Amer. Journ. Physiol., 66, 93, 1923.
CANTONNET, P., y LEBÉE, L. — Compt. rend. Soc. de biol., 98, 1.295, 1928.
CHIRAY, MOLLARD y DURES. — Presse Méd., 16, 14, 17, fév. 1940.
COELHO, E. — Lisboa Méd., 4, 69, 1927.
COELHO, E. — Lisboa Méd., 6, 1925.
COKE, F. — Asthma. John Wright & Sons, Ltd, Bristol, 1939.
CORDIER, V., y ENSELMÉ, J. — Lyon Méd., 150, 227, 32.
CURSCHMANN, H. — Münch. med. Wschr., 6, 289, 1914.
DANIELOPOLU. — J. A. M. A., 84, 1.156, 1925.
DANIELOPOLU. — Bull. Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 6, 234, 1925.
DU BOIS, E. F. — Basal metabolism in health and disease, Third Edition, 1936.
DULIÈRE, W. — Compt. rend. Soc. de Biol., 97, 1.201, 1927.
ELLINGER. — Klin. Wschr., 10, 1.105, 1931.
EPSTEIN, A. — Schweiz. med. Wschr., 71, 125, 1941.
FREEMAN, J. — Dia méd., 4, 144, 7, 1931.
GALUP, J. — Presse Méd., 36, 531, 1928.
GUYOT, CREYX, VILLAR, MASSIÈRE y MORETTI. — Presse Méd., 47, 203, 1939.
HENNION, P. — Asthme et maladie de Basedow. Thèse de Paris, 1929.
JACQUELIN, A. — Clin. et Lab., 5, 97, 1939.
JACQUELIN, A., JOLY, F., y SOULIGNAC, R. — Monde Méd., 909, 1, 1938.
JIMÉNEZ DÍAZ, C. — El Asma y otras enfermedades alérgicas, Editorial España, 1932.
JONES, H. M. — Arch. Int. Med., 27, 48, 1921.
KABANOW. — Wien. Klin. Wschr., 6, 165, 1933.
LABLÉ, M., y STÉVENIN, H. — Le métabolisme basal, Masson, 1929.
LAPAGE, C. P. — Brit. Med. J., 2, 985, 1934.
MARASÓN, G. — Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo, Hachette, Buenos Aires, 1938.
MARASÓN, G. — Climaterio de la mujer y del hombre, Espasa-Calpe, 1937.
MARES, CAHANE, G., y CAHANE, T. — Rev. franç. d'endocrinol., 17, 301, 1939.
MOUNIER-KUHN, P. L. E. — Asthme et Glandes Endocrines. La thyroïde en particulier, Thèse de Lyon, 1926.
POLLITZER, H., y STOLZ, E. — Wien. Klin. Wschr., 17, 449, 1925.
POLLITZER, H., y STOLZ, E. — Wien. Klin. Wschr., 30, 829, 1925.
RACKEMANN, F. M. — Clinical Allergy particularly Asthma and Hay Fever. Mechanism and Treatment, McMillan Company, New York, 1931.
SANDIFORD, J. — Amer. Journ. Physiol., 51, B, 407, 1920.
SOULIGNAC, C. R. — Asthme et sympathicotomie, Thèse de Paris, 1937.
TOPPER, A., y MULIER, H. — Am. J. Dis. Child., 46, 963, 1933.
URBACH, E. — Klinik und Therapie der Allergischen Krankheiten, Wilhelm Maudrich, Wien, 1935.
WERNER, A. A. — Endocrinology, Henry Kimpton, London, 1942.
WIDAL, F., y ABRAMI, P. — Presse Méd., 44, 473, 1924.
WIDAL, F., ABRAMI, P., y DE GENNES. — Presse Méd., 36, 385, 1922.
WYMAN, L. C. — Amer. Journ. Physiol., 89, 356, 1929.
ZUGSMITH, E., y KAHN, M. — Arch. Int. Med., 21, 510, 1918.
ZUNZ, E., y TÊRROINE, E. F. — Le métabolisme de base, Les Presses Universitaires de France, 1925.

ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem die Rolle der Nebennieren, Hypophyse, Nebenschilddrüse, Eierstöcke und vor allem der Schilddrüse in der Asthmapathogenese untersucht worden, kommt der Verfasser zu dem Schluss, dass man nur gewisse vereinzelte Tatsachen behaupten kann, aus denen einige Schlussfolgerungen für die Behandlung gezogen werden können. Es ist jedoch völlig unmöglich, auf diesen Tatsachen irgend eine pathogenetische Theorie aufbauen zu wollen.

RÉSUMÉ

Après avoir fait une revision du rôle que peuvent jouer dans la pathogénie de l'asthme les suprarrénales, l'hypophyse, les parathyroïdes, les ovaires et

surtout la glande thyroïde, l'auteur conclue qu'on peut seulement affirmer certains faits isolés et tirer de ces relations quelques conclusions thérapeutiques, et que pour le moment n'importe quelle théorie pathogénique fondée sur ces faits est gratuite et insuffisante.

SOBRE LA ENCEFALOPATÍA CRÓNICA DE LOS BOXEADORES

I. DE GISPERT CRUZ

Jefe del Departamento de Neurología del Hospital de San Juan de Dios. Neurólogo del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo y del Instituto Médico Deportivo, Barcelona

Hemos de tratar solamente de la encefalopatía crónica de los boxeadores, descartando las complicaciones agudas de los traumatismos craneoencefálicos, tan frecuentes en el boxeo y otros deportes. La encefalopatía crónica de los pugilistas, consecuencia de repetidos golpes sobre cráneo y cara con la conmoción subsiguiente, constituye una entidad nosológica que tiende a considerarse como bien establecida y cuyo cuadro clínico puede también observarse aunque sólo excepcionalmente como secuela de otros traumatismos craneoencefálicos.

Este síndrome había sido ya observado y bien caracterizado hace mucho tiempo por los aficionados al deporte del boxeo y sobre todo por los organizadores de combates y cuidadores de boxeadores profesionales. Es el *punch-drunk* o *punch-drunkness* (embriaguez del boxeador) de los anglosajones; *weiche Birne* de los alemanes (fruta o pera madura) por la facilidad con que el individuo cae al primer golpe; finalmente, el individuo "sonado" en nuestro argot pugilístico. En diversos films de antaño y más recientes hemos tenido ocasión de ver representados a aquellos boxeadores agotados que pululan por los lugares de entrenamiento y que ponen de manifiesto un acentuado déficit psíquico o físico entre las burlas o compasión de sus compañeros.

MARTLAND señaló que la enfermedad afectaba en mayor o menor grado a casi un 50 por 100 de boxeadores que habían ejercido como profesionales durante un tiempo excesivamente prolongado. CARROLL la considera constante en un 5 por 100 de profesionales que han luchado más de cinco años.

La encefalopatía parece ser excepcional en boxeadores inteligentes y bien condicionados que han llegado rápidamente a campeones sin sufrir grandes traumatismos y retirándose en el momento oportuno. Sería en cambio más frecuente en pugilistas de menor categoría que han sufrido varios "fuera de combate" y serios castigos por repetidos golpes en la cabeza. Se trata generalmente de aquellos individuos imprudentemente valerosos que han intentado resistir a un contrincante notoriamente superior. En otros casos, individuos excesivamente conmovidos por demora en suspender el combate por parte de sus cuidadores, del árbitro o del médico deportivo.

La *sintomatología* puede resumirse como sigue:

a veces de una manera lenta, otras después de un combate más dificultoso que los otros, se instala el cuadro clínico que puede ofrecer todos los grados de intensidad. A menudo se inicia por cierta debilidad en una o en ambas piernas, a veces con intervalos de normalidad en que remiten los trastornos. En otros casos la emisión de la palabra empieza a hacerse con dificultad, resultando confusa e ininteligible (JOKL y GUTTMAN). Otras veces empieza por pérdida de memoria, atención, orientación, etc. Uno de nuestros pacientes afecto de una forma curiosísima de desorientación nos refiere que al terminar cada asalto no sabe encontrar el ángulo que le corresponde en el descanso, debiendo esperar con ansiedad unos segundos a que se coloque primeramente su adversario. En algunos casos el primer síntoma consiste en ligeras manifestaciones vertiginosas. Más frecuente es, sin embargo, como indicábamos, el comienzo por trastornos de psiquismo de tipo deficitario: cierto grado de confusión mental, pérdida de memoria, lentitud en la asociación de ideas, etc. Puede ocurrir que estas manifestaciones queden estacionadas y hasta remitan, pero lo más frecuente es que se acentúen sobre todo si el individuo continúa boxeando.

Podemos dividir esquemáticamente el cuadro neurológico en tres formas clínicas: forma extrapiramidal, forma piramidal y forma psíquica.

En la *forma extrapiramidal* predominarían los siguientes síntomas: temblor, movimientos coreicos, desviación de la cabeza, amimia facial y aquinesia generalizada o localizada. Muchos de estos enfermos han dado un cuadro clínico que hace pensar en un parkinsonismo traumático.

El temblor es muy variable, observándose a veces hasta un comienzo de distonías de actitud. La aquinesia y disminución de movimientos reflejos y automáticos explican la dificultad con que se cubren o esquivan los golpes estos individuos, así como la falta de agilidad en los movimientos de las piernas con disminución considerable de la capacidad defensiva.

En la *forma piramidal* puede existir paraparesia espasmódica con hipertonia, disminución general de la fuerza y movilidad de las extremidades inferiores (*drag legs*), exaltación de reflejos rotulianos y aquileos. En algún caso incluso podría obtenerse el reflejo plantar patológico en uno o ambos lados. Con frecuencia los trastornos predominan en un lado. Las extremidades superiores se afectarían sólo muy excepcionalmente.

Forma psíquica. Aunque puede presentar los grados y síntomas más variados, se caracteriza por alteraciones de la memoria, coordinación de ideas, atención, juicio, etc., observándose una disminución considerable de la capacidad intelectual. En algunos casos evoluciona hasta una verdadera demencia que recuerda la esquizofrenia o diversas formas de oligofrenia. Según PARKER los destrozos faciales guardarían a menudo cierta relación con la susceptibilidad para la encefalopatía. Parte de estos enfermos han debido ser internados, ya que el déficit mental era considerable. En las estadísticas de MARTLAND se citan reclusos en hospitales o en establecimientos para enfermos mentales a diversos boxeadores que lucharon con primeras figuras pugilísticas como Jeffries, Sullivan, Johnson y otros.