dr. Faula Esteva,

## DR. WALTHER CASTILHO

# EQUILIBRIO ACIDO-BASICO DO SANGUE

(SEU MECHANISMO REGULADOR)



THESE



DE CONCURSO À LIVRE DOCENCIA DE PATHOLOGIA GERAL NA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

1926

#### DR. WALTHER CASTILHO

Ex-Preparador interino da cadeira de Pathologia Geral. Assistente de Serologia do Instituto Oswaldo Cruz, de Porto Alegre. Director do Consultorio de Cirurgia de Homens da Santa Casa

EQUILIBRIO ACIDO-BASICO DO SANGUE

(SEU MECHANISMO REGULADOR)



## THESE

DE CONCURSO Á LIVRE DOCENCIA DE PATHOLOGIA GERAL NA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

1926

"O ORGANISMO HUMANO É A MAIS PERFEITA MANIFESTAÇÃO DE EQUILI-BRIO QUE EXISTE SOBRE A TERRA." (ANNES DIAS. BRASIL-MEDICO-1926)

No inventario das ultimas acquisições arroladas como partes integrantes do immenso patrimonio da Biologia, o estudo da reacção dos meios humoraes, mercê de modernos e aprimorados methodos investigatorios, occupa, sem duvida, um logar de importancia capital e suprema, quer sob o ponto de vista de suas elocubrações theoricas, quer nas suas multiplas applica-

cões clinicas.

Em verdade, as innumeras contribuições valiosamente trazidas, nestes ultimos tempos, ao empolgante problema da reacção acido-basica do sangue, marcaram uma nova éra de grandes realisações praticas, em que se destaca a brilhante serie de pesquizas experimentaes da escola americana, com os memoraveis trabalhos de VAN SLYKE sobre a acidose, cujas noções fornecem no valioso opinar de COSTE, "uma base scientifica aos estudos sobre a composição dos meios humoraes."

Ainda, nos Estados Unidos, HENDERSON, CULLEN, PALMER, HAGAARD; na França BIGWOOD, COSTE, LABBÉ, DELORE, WEISSMANN-NETTER; na Allemanha, HASSELBACH, MICHAELIS, HAMBURGER e HEKMA, e entre nós, ANNES DIAS, F. M. CAMPOS, THIBAU JUNIOR focalisaram de modo exhaustivo o palpitante problema do equilibrio chimico dos humores.

A farta sabemos hoje que a reacção do meio ambiente é uma das condicções essenciaes, imprescindiveis á propria existencia e ao desenvolvimento normal da actividade cellular. "Toute acte biologique," discreteia DELORE, "est subordonné à une reaction bien determinée de son milieu." 1)

Vem de longe, todavia, os primordios de taes noções, pois, já na vigencia do seculo XVII, BOE SYL-VIUS considerava etiologicas as variações do factor alcalinidade do sangue, e, na segunda metade do seculo XIX, após as pesquizas de CAHEN, visando a reacção do sôro, trabalhos outros surgiram, focando o thema que óra nos prende a attenção.

A reacção levemente alcalina do sangue, pela sua fixidez quasi constante, condicciona a fixidez relativa de suas funcções, e o conhecimento das variações pathologicas dessa reacção serve de valioso indicador de graves perturbações morbidas. Assim, o funccionamento normal dos órgams está em estreita dependencia de uma constante de reacção humoral. E grande numero de investigações evidenciaram, á larga, a existencia no organismo de uma poderosa apparelhagem reguladora dos constituintes acidos e alcalinos do sangue, cujo complexo mechanismo está actualmente mais ou menos determinado.

Dest'arte, o acurado estudo das varias alterações da reacção sanguinea implica necessariamente o conhecimento prévio, tão exacto quanto possivel, do equilibrio acido-base e de seus factores de regulação.

Ainda não ha muito tempo, estavamos completamente desappercebidos de processos rigorosos para a determinação da reacção dos meios, lançando-se mão, tão sómente, de varios indicadores organicos corados, sendo o de maior uso, a tinctura de turnesol. Os progressos recentes da Bio-chimica, porém, nos deram elegantes technicas, baseadas na theoria fecunda dos ionos e da acidez ionica, que permittem obter o gráu real de acidez ou de alcalinida de um liquido, dosando com rigor os ionos H ou ionos OH livres, sendo os primeiros representativos da funcção acida e os segundos da funcção alcalina, e cujo calculo nos é dado pelo symbolo (pH).

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> DELORE — La reserve alcaline — Presse médicale — 1925 n.º 4 pag. 52.

## SIGNIFICAÇÃO DO SYMBOLO pH.

Antes de abordarmos o estudo relative ao mechanismo regulador do equilibrio acido-base do sangue, e para sua melhor comprehensão, mistér se faz que explanemos uma questão correlata e que a esse estudo se acha intimamente ligada, a saber: o calculo da concentração ionica do Hydrogenio ou de sua expressão symbolica pH.

Com o intuito de bem orientar o assumpto em fóco seja-nos permittido relembrar aqui, embóra de relance, duas questões que são as suas bases essenciaes: a lei de acção de massas e a theoria da ionização.

LEI DE ACÇÃO DE MASSAS. — Partindo da theoria cinetica, GULDEBERG e WAAGE, em 1867, escudados em innumeras experiencias, formularam uma lei a que deram o nome de lei de acção de massas e cujo ennunciado é o seguinte: A relação entre o producto do gráu de concentração dos elementos dissociados de uma substancia e o gráu de concentração da parte não dissociada dessa mesma substancia é uma quantidade constante.

Interpreta-a, DENIGÉS,  $^1$ ) em sua conferencia, concebendo um meio de volume determinado, contendo n moleculas de uma substancia AB, susceptivel de de-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>DÉNIGÉS — A funcção acida e a funcção alcalina na theoria dos iontes — Conferencia na Faculdade de Medicina de Bordéos — (Troducção de Revista Brasileira de Medicina e Pharmacia — 1925 n.º 3).

compôr-se em seus dois elementos autonomos A e B, capazes, por sua vez, de se reunirem novamente, afim de formarem as moleculas geratrizes, quando attingirem pelo seu numero certa concentração. Assim este movimento de decomposição e reconstituição géra um estado de equilibrio, dependendo unicamente do gráu de concentração, por unidade de volume, das moleculas inteiras e de seus productos de dissociação.

O gráu de concentração de um corpo, convencionouse definir em physico-chimica, ao numero de moleculasgramma (para as moleculas inteiras) de fragmentos moleculares-gramma (para os fragmentos moleculares resultantes de sua dissociação) contidos em um decimetro cubico (um litro) do meio no qual essas parcellas materiaes evoluem. E exemplifica DENIGÉS: Supponhamos que esse meio seja a agua; que em um litro se dissolvam 409,50 gr. de chloreto de sodio (Na Cl) e que esse sal ahi se dissocie parcialmente, dando-se o equilibrio com 71 grs. de chloro (Cl) e 46 grs. de sodio (Na), subsistindo ainda na solução, portanto, 292,50 grs. de NaCl inalterado. Dividindo-se, agora, os valores 409,50 e 292,50 por 58,50 que é o peso da moleculagramma de NaCl, acharemos para quociente respectivamente 7 e 5. Dividamos em seguida, 71 e 46 respectivamente pelos valores 35,5 e 23 pesos-gramma dos fragmentos moleculares que são CI e Na e acharemos 2 e 2. Isso quer dizer que o nosso litro d'agua continha, de principio, 7 moleculas-gramma de NaCl, cujo gráu de concentração é por conseguinte e por definição igual a 7; que sobre essas 7 moleculas-gramma, 5 permaneceram intactas, mas que 2 se decompuzeram, cada uma em dois fragmentos moleculares-gramma, um de Cl e outro de Na, seja ao todo, 2 fragmentos-gramma de Cl e 2 fragmentos-gramma de Na, tendo ambos por conseguinte um gráu de concentração igual a 2. Representando-se agora, de um modo geral, o gráu de concentração por C, teremos a formula seguinte:

 $\frac{C(Cl) \times C(Na)}{C(NaCl \ primitivo - NaCl \ dissociado)} = \frac{C(Cl) \times C(Na)}{C(NaCl \ residual)}$ 

Applicando esta formula ao caso concreto, temos:

$$\frac{2 \times 2}{7 - 2} = \frac{4}{5} = 0.8$$

Assim 0,8 será, portanto, a constante de dissociação do chloreto de sodio.

Supponhamos agora, para melhor comprehensão. que em vez de 7 moleculas-gramma, tenhamos dissolvido em um litro d'agua, o dobro dellas, isto é, 14 moleculas-gramma. Á primeira vista, pareceria logicamente que para o dobro de moleculas-gramma iniciaes deveria corresponder tambem o dobro de moleculas dissociadas ou fragmentos moleculares, e nessas condições, applicando a formula ácima, teremos:

$$\frac{4 \times 4}{14 - 4} = \frac{16}{10} = 1,6.$$

Esta relação, porém, attentaria flagrantemente contra a lei de GULDBERG e WAAGE que considera constante, immutavel, sempre a mesma, a relação já encontrada, qualquer que seja o numero inicial de moleculas-gramma de chloreto de sodio dissolvidas. No caso vertente portanto, não é o dobro de mol-gramma de NaCL, isto é 4, que serão dissociadas, mas um numero tal que mantenha immutavel a constante 0,8. Esse numero aqui é 3.

Se não vejamos. Applicando a formula:

$$\frac{3\times3}{14\times3} = \frac{9}{11} = 0.8.$$

Assim podemos representar de um modo generico esta lei para um corpo qualquer AB, da seguinte fórma:

$$\frac{\text{Conc. A} \times \text{Conc. B}}{\text{Conc. (mol. AB iniciaes--mol. AB dissociadas)}} = \text{Constante.}$$

Ora, quando o numero de moleculas dissociadas é muito pequeno em relação ao das moleculas iniciaes, póde elle ser desprezado e a differença entre ellas ser considerada constante, e assim teremos para denominador uma constante:

# $\frac{\text{Conc. A} \times \text{Conc. B}}{\text{Constante}} = \text{Constante}$

Passando agora a Constante do denominador para o segundo membro:

Conc. A x Conc. B = constante x constante.

E como o producto de duas constantes continua ser constante, teremos:

Conc. A x Conc. B = constante = K

Eis a expressão geral da lei de acção de massas. Toquemos agora na

THEORIA DA IONIZAÇÃO. — "Foram os trabalhos de DEVREIS sobre a plasmolyse, mostrando a existencia dos coefficientes isotonicos," sentenceia F. M. CAMPOS,1) "e os de RAOULT e VAN'T HOFF que abriram as portas ás indagações sobre a dissociação electrolytica" e que levaram ARRHENIUS á theoria da

ionização.

Consideradas, sob o ponto de vista cryoscopico, as substancias que se dissolvem na agua, dividem-se em duas categorias: umas, apresentam o seu ponto de congelação normal, isto é, proporcional ao número de moleculas dissolvidas, emquanto que outras, as da segunda categoria, possuem um ponto cryoscopico superior ao normal, tendendo sempre para o dobro desse valor e constituindo as chamadas anomalias cryoscopicas. Pois bem, as substancias do primeiro grupo não conduzem a corrente electrica, são inertes, ao passo que as do segundo, as das anomalias, são conductoras da corrente, pelo que são cognominadas electrolytos, e conduzem tanto melhor a electricidade, quanto as suas anomalias cryoscopicas são mais importantes.

Foi DAVY quem primeiramente observou que as moleculas dos electrolytos, sob a influencia da passagem

<sup>1)</sup> F. M. CAMPOS — Equilibrio acido-basico do sangue — Sciencia Medica — 1926 — n.º 5 pag. 218.

de uma corrente electrica, se decompunham em dois elementos de polaridade electrica inversa, dirigindo-se cada qual para o polo de nome contrario á sua carga.

São effectivamente esses elementos que FARADAY, ha um seculo, denominou de ionos, subdividindo-os em anionos, os de carga negativa e que se accumulam no pólo positivo ou anodio, e em cationos, os de carga positiva e que se agrupam no pólo negativo ou cathodio.

Louvando-se nessa corrente de ideias, apóz porfiado estudo, ARRHENIUS, em 1887 formulou a sua theoria da ionisação ou da dissociação electrolytica, hoje principio scientifico universalmente aceito, e que póde ser ennunciado da seguinte fórma: Independentemente da passagem de qualquer corrente electrica, um dado electrolyto em solução é parcial ou totalmente decomposto em atomos ou agrupamentos de atomos, (radicaes) carregados de electricidade que são os ionos. Isto é, que a divisão molecular dos electrolytos nada mais representa que uma divisão apparente, ou melhor, uma dissociação determinada, não pela passagem da corrente electrica, mas pelo facto da propria dissolução.

"Cette dissociation en ions," professa COSTE ) no seu exhaustivo estudo, "n'est pas provoquée par le passage du courant, mais seulement révêlée par lui, elle

préexiste."

Têem, pois, os electrolytos em solução aquosa, e unicamente por se acharem em dissolução, as suas moleculas, em numero variavel, dissociadas em duas partes distinctas. Os ionos, antes da passagem da corrente electrica acham-se esparsos desordenadamente no meio do soluto.

"São casaes desaggregados," compara DENIGÉS,") "cujos antigos conjuges percorrem em sentidos diversos e desordenados o espaço que se lhes offerece." Com a passagem, porém, da corrente electrica que cria dois centros de attracção, os ionos se divorciam, então, uns dos outros, produzindo-se assim a dissociação electrolytica.

<sup>&#</sup>x27;) F. COSTE — Equilibre acidobasique des milieux biologiques — Presse médicele — 1925 — n.º 46, pag. 769.

DENIGÉS — Loc. cit. pag. 218.

De accordo com essa theoria, são acidos todos os corpos que dão formação a ionos H+, bases os que dão

formação a ionos OH-.

"As proporções reciprocas de H+ e OH- definem o gráu de acidez, de alcalinidade e de neutralidade chimica de uma solução: a acidez, si predominam os ionos H+; a alcalinidade, si preponderam os ionos OHe neutralidade, quando houver igualdade de ionos H+

e OH-. (THIBAU JUNIOR: 1)

É preciso que não se confunda a acidez real, activa, actual, verdadeira, ionica ou acidez physica de CUVIER, que corresponde á concentração dos ionos H+ livres, com a acidez potencial, latente, virtual, de titulação ou total, que é a acidez collectiva, grosseira, dada pela subsistencia da parte da molecula não dissociada e determinada pelos methodos volumetricos commumente empregados. Assim, a força de acção dum acido, ou a sua acidez real, é avaliada pelo seu indice de dissociação ionica, isto é, pela sua maior ou menor quantidade de ionos H+ livres.

Um acido é tanto mais activo, quanto maior fôr o numero de suas moleculas ionizadas em relação á unidade de volume de sua dissolução, isto é, quanto

maior a sua concentração em ionos H+.

Na dissolução ionica de um acido, o acido chlorhydrico, por exemplo, deparamos duas partes: a primeira, uma parte de HCl não dissociada e uma segunda parte, composta dos ionos dissociados H+ e Cl-. Consoante a lei de massas, existe entre essas duas partes uma relação constante, dada pela seguinte formula:

$$\frac{(H^+) \times (Cl^-)}{HCl} = K$$

O valor K é constante para determinada temperatura e para cada acido. É a sua constante de dissociação.

Igualmente uma base é tanto mais activa quanto maior fôr o numero de moleculas ionisadas, em relação

<sup>1)</sup> THIBAU JUNIOR. — A significação do symbolo PH — Abril — 1926 — pag. 4.

á unidade de volume de sua dissolução, isto é, quanto maior a sua concentração em ionos OH—. Como para os acidos, deve-se distinguir para as bases tambem uma alcalinidade ionica ou real e uma alcalinidade potencial ou de titulação.

Podemos tambem representar para a base, a soda por exemplo, a constante de dissociação, sob a seguinte

formula:

$$\frac{\text{(Na+)} \times \text{(OH-)}}{\text{NaOH}} = K$$

Quanto mais elevada fôr a constante K, maior será a dissociação electrolytica e mais consideravel será a força de acção do acido ou da base. Um caso especial, porém, merece ser considerado. É o da agua.

A agua perfeitamente pura, durante muito tempo considerada como refractaria á acção da corrente electrica, é quasi exclusivamente formada de moleculas indissociadas, cuja formula é H²O ou H.OH, contendo uma pequena porção de ionos H+ e OH− livres, por conseguinte, fracamente ionisadas, sendo o H+ caracteristico dos acidos e OH−, o das bases. E como estes elementos se acham, na agua pura, em proporções rigorosamente iguaes, elles se neutralisam e dahi a reacção neutra que a agua apresenta.

Chamemos C(H) e C(OH) as concentrações ionicas respectivas de H+ e OH− isto é, as quantidades de ionos por litro, e C(H2O) a concentração do liquido em moleculas indissociadas. Temos, pois, de accordo com a lei de acção de massas, a seguinte equação:

$$\frac{C(H) \times C(OH)}{C(H^20)} = K$$

O denominador desta fracção é constante, porque praticamente, o numero de moleculas de agua dissociadas é, como já vimos, minimo, e a concentração em moleculas (H<sup>2</sup>1) indissociadas é sensivelmente invariavel. Si não vejamos:

As experiencias de OSTWALD, KANOLT, ARRHE-NIUS, KOHLRAUSCH e HEYDWEILLER determinaram que um litro de agua, a 21º de temperatura, contém apenas um decimo-millionesimo de cationo-gramma (0,000.000.1) de hydrogenio e um decimo-millionesimo de aniono-gramma (0,000.000.1) de oxydrilla, correspondendo o conjuncto á ionisação de um decimo-millionesimo de molecula-gramma de agua. Logo, temos para os ionos H e OH da agua:

$$C(H) = C(OH) = \frac{1}{10.000.000} = \frac{1}{107} = 10^{-7}$$

É noção corrente que o peso da molecula gramma de agua é igual a 18 sendo (H = 1 e OH = 17); portanto 1 litro de agua (1000 grs.) contém  $\frac{18}{1000}$  = 55,5555555 mol.-grammas das quaes, como vimos, 0,000,000.1 é ionizada.

Se considerarmos, agora, esta molecula-gramma ionizada, temos:

55,555.555.5 - 0,000.000.1 = 55,555.555.4 moleculas grammas não dissociadas.

Applicando, pois, estes algarismos á formula geral acima descripta, temos:

$$\frac{C(H) \times C(CH)}{C(H, CH)} = \frac{10^{-7} \times 10^{-7}}{55,555.555.4} = K.$$

Esta relação continúa ainda constante, mesmo que se considere, não mais 0,000.000.1 mol. — grammas d'agua dissociada, mas duas, tres, quatro etc. vezes mais, não soffrendo no caso, o denominador da fracção, alteração sensivel, a qual póde ser despresada, e, representando por K<sup>1</sup>, a nova constante, temos:

$$\frac{C(H) \times C CH)}{C(H.OH)} = \frac{10^{-7} \times 10^{-7}}{K^1} = K$$

Passando agora K¹ para o segundo membro da igualdade, temos:

$$10^{-7} \times 10^{-7} = K \times K^{1}$$

E como o producto de quantidades constantes é tambem constante, temos:

$$K = 10^{-7} \times 10^{-7} = 10^{-14}$$
 $K = 10^{-14}$ 

Eis o valor da constante de ionização da agua,

sendo 10<sup>−7</sup> a sua concentração hydrogenica.

Essa constante, assim determinada, é verdadeira, não sómente em relação á agua pura, neutra, em que os dois ionos  $H^+$  e  $OH^-$  são iguaes entre si, cada um delles, valendo  $\frac{1}{10^7}$  ou  $10^{-7}$ , como também para as soluções acidas e alcalinas.

Ora, sendo a actividade de um acido, como já vimos, tanto mais energica, quanto maior a sua contentração em ionos hydrogenio livres C(H+) e uma base tanto mais forte quanto maior a sua concentração em ionos oxhydrilos livres C(OH-), é logico que, na representação numerica da força respectiva das soluções acidas e alcalinas, deve-se tomar, como criterio fundamental, o valor desas concentrações.

De accordo com a equação

$$C(H^+) \times C(OH^-) = K = 10^{-14}$$

conhecidos os valores de K e o da concentração em ionos H+ de uma solução, póde-se facilmente calcular a concentração em ionos OH- e reciprocamente, pois que da igualdade precedente, deduz-se:

$$C(H^+) = \frac{10^{-14}}{C(OH^-)} e C(OH^-) = \frac{10^{-14}}{C(H^+)}$$

Determina-se, porém, a concentração em ionos H com mais exactidão e commodidade que a concentração em ionos OH, affirmam J. BLANC e POZERSKI¹) "Voilá

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>) — J. BLANC et POZERSKI — La reaction des milieux biologiques — 1920 vol. 8 pag. 395 — Annales de Médecine.

porquoi en pratique, "continuam elles", "on definit la reaction d'un liquide par sa concentration en ions H, même lorsqu'il s'agit d'une solution alcaline pour laquelle les ions OH sont prépondérants et semblent seuls intéressants."

Para a unidado de medida dessa concentração em ionos H, escolheu-se a solução normal em iono hydrogenio, contendo 1 gr. de H por litro. Assim uma solução contendo 0,001 de H por litro, sua concentração ,1000 vezes menor que a concentração normal N, se representará por

$$C(H) = 0.001 = \frac{1}{103} = 10^{-3}$$

A solução normal de acido chlorhydrico corresponde á concentração 1, por consequencia, á unidade de concentração; a solução decinormal de HCl corresponderá á concentração  $C(H) - \frac{1}{10}$ . Do lado alcalino, porém, a solução normal de soda, corresponderá ao extremo opposto da concentração, isto é  $C(H) = \frac{1}{10^{14}} = 10^{-14}$ ; e a solução decinormal a  $C(H) = \frac{1}{10^{13}} = 10^{-13}$ .

Esta notação porém, não prevaleceu, e com o objectivo de evitar-se a expressão fraccionaria ou a fórma negativa, foi creada uma nova notação por SÖRENSEN, que em 1909 convencionou represental-a pelo symbolo pH.

Para comprehendel-o, supponhamos duas soluções de concentração hydrogenica  $\frac{1}{10^7}$  e  $\frac{1}{10^8}$  ou fazendo-se uso dos expoentes negativos  $10^{-7}$  ou  $10^{-8}$ . A primeira é 10 vezes mais concentrada que a segunda.

Sejam ainda duas outras soluções, de forma que a primeira seja ainda 10 vezes mais concentrada que a segunda, por exemplo  $\frac{1}{10^4}$  e  $\frac{1}{10^5}$  ou  $10^{-4}$  e  $10^{-5}$ .

Afim de facilitar a avaliação exacta e correcta interpretação destas concentrações, pode-se substituir os valores absolutos dellas pelos seus expoentes 7 e 8, e 4 e 5. Ora verificamos que o expoente diminue quando a concentração augmenta, variando por consequencia, no sentido inverso da concentração ou melhor que o inverso da concentração é proporcional ao expoente.

Escrevendo, agora, esses inversos e abaixo os respectivos expoentes, obteremos duas series de nume-

ros, cujos termos se correspondem dois a dois:

$$10^{3} - 10^{4} - 10^{5} - 10^{6} - 10^{7}$$
  
 $3 - 4 - 5 - 6 - 7$ 

Na primeira serie os termos successivos se obtem dos precedentes, multiplicando-se-os por uma quantidade constante, a razão 10; na segunda os termos successivos são formados dos precedentes pela addição de uma razão, a unidade. A primeira serie é pois uma progressão geometrica, ao passo que a segunda é uma progressão arithmetica. Sabemos, por definição, que os termos da progressão arithmetica, nestas condições, nada mais são do que os logarithmos dos termos correspondentes da progressão geometrica. O expoente, então é o logarithmo da concentração hydrogenica invertida. É o que representa o symbolo pH de SÖREN-SEN (p, sendo a primeira letra de ponens, expoente e H concentração hydrogenica).

$$pH = log. \frac{1}{H}$$

Eis os valores de pH em funcção dos de H:

Podemos, pois, definir o pH, como sendo o valor absoluto do expoente negativo de 10, quando se exprime a concentração hydrogenica H por uma potencia negativa de 10.

O quadro abaixo, de HALLION, illustra essas explicações:

Concentrações em ionos Constante Concentrações em de ionos H+ dissociação K (H+)(OH-)(H+)×(OH-) Fracção Negativo  $10^{-0}$ pH = 0100.000 000,000 000 10'4 1 1  $10^{-1}$ pH = 110.000.000.000.000 1014  $10^{1}$ 10 1 1 1  $10^{-2}$ 1.000.000.000.000 1014 100 102 1 1 1 = Hq $10^{-3}$ 1011 100.000.000.000 1.000 10s 1  $10^{-4}$ pH == 410.000 10.000 000.000 1014 104 10-5 pH =1.000.000.000 1014 100.000 105 1  $10^{-6}$ pH = 61014 1.000 000 100,000.000 106  $10^{-7}$ pH = 71014 10.000.000 10.000.000  $10^{-8}$ pH = 81.000,000 100.000.000 1014 108 1 1 ALCALINIDAUE 10-9 pH = 9100.000 1.000.000.000 1014 Ì 1 10-10 pH = 1010.000 000,000 1010 10.000 1014 1 1 10-11 pH = 11100.000.000.000 1.000 1011 1014 1 1 1  $10^{-12}$ pH = 12100 1.000.000.000.000 1014 1012 1 1  $10^{-13}$ pH = 131013 10.000.000.000 000 1014 10 1 10-14 pH = 141013 100,000,000,000 000 1014

Pelo exposto do quadro acima, verificamos que o pH augmenta á medida que baixa a acidez do meio e diminue quando ella cresce; além disso, não varia proporcionalmente, mesmo em sentido inverso, á concentração hydrogenica C(H), pois que a C(H) de uma solução, sendo, por exemplo,  $10^{-3}$ , de pH = 3 é mil vezes mais acida que uma outra C(H) =  $10^{-6}$  e de pH = 6. Assim o pH de uma é o dobro da outra, emquanto que o C(H) é mil vezes maior.

Por esta notação, a reação da agua pura é dada por pH = 7, indice da neutralidade. Visto o pH decrescer á medida que a concentração ionica H+ se eleva, e vice-versa, segue-se que as soluções de pH menor que 7 serão acidas, as de pH maior que 7 serão

alcalinas.

Assim teremos:

 $\begin{array}{lll} \text{Neutralidade} & \dots & \text{pH} = 7 \\ \text{Acidez} & \dots & \text{pH} < 7 \\ \text{Alcalinidade} & \dots & \text{pH} > 7 \end{array}$ 

Releva notar todavia, que os professores DERRIEN e FONTÉS, no proposito de simplificarem a noção quantitativa das funcções acida e alcalina, propuzeram, ha pouco mais de anno, substituir a concepção de SÖRENSEN sobre o pH por outro symbolo, mais accessivel, de immediata comprehensão, a unidade de SÖRENSEN, por elles assim denominada em homenagem ao illustre chimico escandinavo.

Esta unidade de SÖRENSEN, tomada como unidade de C(H) nada mais é que o decimo de microgramma,  $\frac{\text{Igr.}}{10^7} = 10^{-7}$  gramma, sendo o micro-gramma o millio-

nesimo do gramma.

A despeito, porém, de ser mais accessivel á comprehensão, mais expressiva, a noção da unidade SÖREN-SEN não prevaleceu no dominio da pratica, cada dia mais dilatada com os importantes problemas da reacção dos meios humoraes.

# MEDIDA DA CONCENTRAÇÃO IONICA OU DO pH.

Varios são os processos que a experimentação apresenta para se determinar a taxa de concentração em ionos H ou da acidez ionica ou actual e que pódem ser enquadrados em dois methodos distinctos: um, o methodo electrometrico, muito delicado, absolutamente preciso, de uma grande complexidade technica; o outro, o methodo colorimetrico, mais simples, mais commodo, e de resultados bem sufficientes, sob o ponto de vista clinico.

METHODO ELECTROMETRICO. — A taxa da concentração ionica H é avaliada, por este methodo, medindo-se a conductibilidade electrica. inversa da resistencia.

Baseia-se no facto fundamental seguinte: Todas as vezes que uma lamina metalica é immersa em uma solução de um sal do mesmo metal, entre o electrodo e a solução salina se estabalece uma differença de potencial. Assim a differença de potencial estabelecida entre dois electrodos de hydrogenio, por exemplo, immersos, um, n'uma solução de pH conhecido, e o outro, na solução, cujo pH se deseja determinar, é proporcional ás concentrações hydrogenicas destas duas soluções.

Do valor da concentração da primeira, deduz-se

então, o valor da concentração da segunda.

Acompanhemos, agora, com passo igual, a série de raciocinios com que MANSFIELD CLARK aborda assumpto de tal monta, trasladando para aqui as interessantes deducções de seu erudito trabalho: "The determination of hydrogen ions."

Supponhamos dois electrodos de um determinado metal immersos em duas soluções, A e B, do mesmo metal, de concentrações differentes.

Reunindo estes electrodos por um circuito, cada electrodo emitte ionos na solução em que immerge. Admittamos ainda que a concentração desses ionos seja tal que a sua pressão parcial produza a pressão osmotica P em um volume V de uma das soluções, A

por exemplo.

Passando agora uma molecula-gramma de ionos, carregando nF coulombs ( $n^-$  valor do iono e  $F^-$  Faraday) do electrodo para a solução, dá-se um augmento da pressão osmotica parcial, augmento este representado pela differencial dP. O augmento da differença de potencial entre o electrodo e a solução, sendo de dE, a energia electrica dispendida será,  $nF \times dE$ , e o trabalho absorvido pelo systema material será VdP. Si o processo fôr reversivel e o systema permitte voltar-se ao estado primitivo, teremos a equação seguinte:

$$nF \times dE - VdP = 0.$$

Da expressão algebrica da lei de variação dos gazes (VP = RT) em que o producto do volume pela pressão é igual a uma constante, tiramos o valor  $V = \frac{RT}{P}$ , donde:

$$nF \times dE - \frac{RT}{P} dP = 0$$
 ou

$$dE = \frac{RT}{nF} \times \frac{dP}{P}$$

Integrando, agora, esta differencial dE, temos:

$$E = \frac{RT}{nF} \times log. nep. P + C.$$

C sendo a constante da integração. Eis a formula da differença de potencial para a solução A; para a solução B teremos:

$$E' = \frac{RT}{nF} \times log.$$
 nep.  $P' + C$ .

A força electromotora (F. E. M.) das suas soluções será, portanto, a somma algebrica dessas differenças de potencial. D'ahi:

F. E. M. = E–E' = 
$$\frac{RT}{nF}$$
 × log.nep. P + C –

$$\left[\frac{RT}{nF}\log.nep.P'+C\right] = \frac{RT}{nF}\log.nep.\frac{P}{P'}.$$

Desde que a razão das pressões possa ser considerada igual á razão das concentrações ionicas, teremos:

$$E - E' = \frac{RT}{nF} \log nep. \frac{C}{C'}$$

Eis a equação chamada equação de NERNST, que dá a differença de potencial entre dois electrodos, em funcção das concentrações ionicas. Ora,

R=é o gaz constante ou voltscoulombs = 8,3129446 T=é a temperatura absoluta, representada na thermodynamica pelo valor 273,09 + to

n =valencia do iono.

F = Faraday = 96494 coulombs.

Substituindo, pois, na equação de NERNST os valores literaes pelos seus correspondentes numericos, temos:

$$E - E' = \frac{8,3129446}{96494} \times \frac{T}{n}$$
 log. nep.  $\frac{C}{C'}$ 

Transportando agora para o systema de logarithmos vulgares ou de BRIGGS, de base decimal, e que se obtêm, dividindo-se por 0,43429, temos:

$$E-E'=0,00019837 \frac{T}{n}$$
. log.  $\frac{C}{C'}$ 

No caso do electrodo hydrogenio em que a valencia do iono H  $\acute{\rm e}$  a unidade, n p $\acute{\rm o}$ de ser desprezado; e

si expressarmos a concentração de ionos H em solução normal, a differença theorica de potencial entre um electrodo de H em uma solução normal e outro electrodo de H em outra solução de concentração a ser determinada  $C_x$ , temos:

$$E - E' = 0,00019837 \cdot T \log \frac{1}{C_x}$$

Ora,  $\log \frac{1}{C_x} = pH$  que, substituido na igualdade, vem:

$$E - E' = 0,00019837 \cdot T \cdot pH$$
 ou

$$pH = \frac{E - E'}{0,00019837 \cdot T}$$

E assim temos a formula que nos permitte avaliar o pH, em funcção da força electromotora ou da differença

de potencial e da temperatura.

Na pratica, usa-se do electrodo impolarisavel, intermediario, constante, o electrodo de calomelanos, cuja força electromotora é invariavel, ficando calculada uma vez por todas. Na medida da differença de potencial cabe a preferencia ao methodo compensador de POG-GENDORF ou methodo potenciometrico, de emprego recente.

Por este processo, a determinação do pH se faz de um modo rigoroso, mas reconhecida a difficuldade pela sua applicação muito delicada, que exige uma apparelhagem dispendiosa e de evidente complicação, na pratica se recorre geralmente ao outro mais simples, porém, sufficientemente exacto, de ordem chromometrica, o

METHODO COLORIMETRICO — Tambem chamado methodo chimico por CUVIER, foi descripto por SÖRENSEN e baseia-se na propriedade que têm certas substancias, chamadas indicadores, de mudarem a coloração do meio em que se acham dissolvidas, segundo o gráu de concentração dos ionos H ou o valor do pH desse meio. Esse valor se obtêm por comparação de estalões obtidos em igualdade de condições dos mesmos indicadores e cujo pH é conhecido.

Consoante o gráu de concentração hydrogenica, esses indicadores acidimetricos soffrem uma mudança

de constituição mais ou menos profunda.

"Esta mudança de constituição", affirma DENI-GÉS¹), "que póde consistir, ou na formação de corpos condensados (aniontes amarellos, CrO⁴, dos chromatos, que se tornam em meio sufficientemente acido, aniontes vermelho alaranjados Cr²O⁻, dos dichromatos) ou na transformação de lactonas em quinonas (phtaleina) ou ainda de azoicos em iminoquinonas (helianthina), é acompanhada de uma variação na côr do producto", consoante a theoria quinonica de NIETZKI e segundo a equação

$$a = \frac{K^1}{K^1 + (H^+)}$$

equação derivada da fórmula geral da lei de acção de massas:

$$\frac{(H^+) (A^-)}{(HA)} = K^1$$

e na qual K<sup>1</sup> representa a constante de dissociação do indicador acidimetrico e a o gráu de dissociação.

FRIEDENTHAL e SALM, SÖRENSEN, CLARK e LUBS, CULLEN e GUILLAUMIN estudaram centenas desses indicadores, e dos seus trabalhos resulta que possuimos actualmente cerca de cincoenta substancias bem verificadas, de origem vegetal (turnesol, heliantina) de origem animal (cochonilha) ou obtidas syntheticamente, cujas viragens indicam os valores de pH entre 1 e 13. A mudança de côr, em geral, não se faz de modo brusco, subitamente, com o gráu de pH, porém ha uma zona de viragem ou zona util para o mesmo valor e, tanto mais estreita é tal zona, melhor é o indicador.

Possuimos actualmente uma gamma de indicadores, perfeitamente determinada e cujos padrões servem de comparação para o conhecimento da reacção acido-basica. E qualquer que seja o indicador, na sua zona de viragem, a côr que elle cemmunica ao meio dado, concorda perfeitamente com um mesmo valor de pH.

<sup>1)</sup> DENIGÉS — Loc. cit.

Eis a lista dos indicadores de CLARK e LUBS, com os valores dos pH correspondentes:

Nomes	Côres	pН
Azul de thymol	vermelha alaranjada amarella	1,2 2,8
Azul de bromophenol	amarella	3,0 4,6
Vermelho de methyla	vermelha	4,4 6,0
Purpura de bromo-crezol .	amarella	5,2 6,8
Azul de bromo-thymol	$ \begin{cases} \text{amarella} & \dots & \dots \\ \text{verde} & \dots & \dots \\ \text{azul} & \dots & \dots \\ \end{cases} $	6,0 7,6
Vermelho de phenol	amarella	6,8 8,4
Vermelho de crésol	(amarella	7,2 8,8
Azul de thymol	amarella	9,6
Cresol-phtaleina	incolor	8,2 9,8
Phenolphtaleina	vermelha	9,4
Amarello de alizarina	vermelha	10,1 12,1

Difficuldades surgem, porém, na pratica, para a preparação dos padrões indicadores, pois que, varios factores intervêm que, descarregando ionos H ou OH, profundamente alteram a reacção do meio; assim os vidros em que as soluções são conservadas, geralmente alcalinos, fornecem portanto, ionos OH; o ar atmospherico carrega-os de ionos H que lhes vem do gaz carbonico ambiente, motivo por que, essas soluções não se podem manter constantes. D'ahi a necessidade de se juntar ás referidas soluções substancias outras chamadas tampões capazes de absorverem os ionos H e OH que nella se desprendem, amortecendo os seus effeitos de modo a manterem num equilibrio mais ou menos constante o pH do liquido, em face do qual agirão como verdadeiros amortecedores dos ionos pa-

Cae a ponto mencionar agora que, a idéa de substancias tampões torna-se interressante não só para preparação dos padrões acidimetricos, como também para explicar varios factos physiologicos, taes como a constancia da reacção sanguinea.

O termo tampão criado por FERNBACH e HUBERT foi ulteriormente traduzido para o allemão por SOE-RENSEN que lhe deu o nome de puffer e os inglezes

passaram para a sua lingua, dizendo buffer.

Para bem comprehender como actuam as substancias tampões, e melhor exemplificar, figuremos com THIBAU JUNIOR1) a comparação classica seguinte: "Colloquemos n'um frasco 100 cc. de agua noutro 100 cc. de uma solução a 10% de acetato de sodio; a cada um desses frascos addicionemos o mesmo numero de gottas de uma solução alcoolica de heliantina. O acetato de sodio, não desprendendo ionos H nem OH, não modifica o gráu de neutralidade da agua, logo pH = 7; e a heliantina mantem-se amarella nos dois frascos. Ajuntemos agora a cada um delles 1 cc. de acido chlorhydrico normal de C(H) = 1, com os

100 cc. que o diluem ficará 
$$C(H) = \frac{1}{100} = 10^{-2}$$
 ou

<sup>1)</sup> THIBAU JUNIOR — Loc. cit.

pH = 2 em ambos os frascos. Ora, no frasco que contém a agua pura, logo se derá mudança de côr da heliantina para vermelho, e no outro, que contém acetato, a côr não se modifica."

Qual a razão de semelhante facto? Com a juncção de 1 cc. de HCl normal nós baixamos bruscamente seu pH de. 7 para 2, isto é, abaixo de 3,1 que é o limite superior de transformação da heliantina iminoquinonica vermelha e o indicador tornou-se, portanto, vermelho.

A mesma addicção, porém, na solução de acetato, teve por fim fixar tão sómente, os cationos H de HCl sobre o aniono acetico, formando acido acetico de ionisação muito fraca e que não modifica sensivelmente o pH; o indicador, nestas condições permanece por muito tempo amarello. O acetato de sodio amorteceu, portanto, o choque dos ionos H, servindo de tampão protector em relação á heliantina.

Consideremos, agora, outros dois frascos com igual numero de gottas cada um, de solução alcoolica de heliantina. Juntemos ao primeiro uma quantidade de acido acetico sufficiente para produzir uma coloração identica, vermelha, á que adquiriu o primeiro frasco, isto é, que indique um mesmo gráu de acidez actual ou ionica ou ainda igualdade de pH.

Deitemos em seguida a cada frasco 1,1 cc. de sóda normal e vêmos que emquanto o conteúdo do primeiro frasco se torna immediatamente amarello, o do segundo se conserva vermelho. É que os ionos H de HCl, estando todos livres immediatamente se combinaram aos ionos OH da sóda com formação de agua e elevação concomitante do pH, tendendo para a neutralidade; ao passo que na solução acetica, havendo alem dos ionos H em reserva, não mobilisados, estes são capazes de fornecer novos elementos H que se vão combinando aos ionos OH da sóda, e a coloração se vae tornando lentamente amarella, côr a que só attinge, quando exgottada a reserva de H.

Comprehende-se dest'arte, perfeitamente, que o acetato de sodio seja um tampão amortecedor contra os cationos H, da mesma forma que o acido acetico, um tampão para os anionos OH, constituindo a sua mistura

um systema tampão contra um excesso de acido ou de base, trazido ao seu contacto, permittindo assim, em meio aquoso, um equilibrio ionico quasi perfeito.

São numerosos os systemas tampões que no organismo humano desempenham importantissimo papel na manutenção do equilibrio acido-basico, como mais adi-

ante veremos.

Basta citar os phosphatos acidos e neutros de sodio e de potassio PO4MH2 e PO4M2H que agem como uma mistura de um acido fraco (PO4MH)H e seu sal neutro (PO4MH)M; o systema acido carbonico (CO3H)H e bicarbonatos (CO3H)M; e emfim os albuminoides e os amino-acidos, com seus grupos acidos CO · OH e alcalinos NH2 podem tambem em certas circumstancias desempenhar o papel de substancias tampões.

Traz o livro de CLARK, a que paginas atraz nos referimos, uma bella estampa da escala colorimetrica de CLARK e LUBS para termo de comparação, contendo todas as côres das soluções indicadores, de pH de-

terminado.

Praticamente, são utilisadas as soluções de phosphatos de SOERENSEN e a escala de MICHAELIS; emprega-se ainda a technica de FLEURY, o processo simplificado de GUILLAUMIN e CULLEN e o processo de HOEBER ou das acções catalyticas.

Por fim, cumpre-nos citar o processo imaginado pelo nosso patricio ALCIDES GODOY, descripto no fasciculo III do volume V de 1913 das Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, do Rio de Janeiro em o artigo "sobre a determinação da acidez urinaria." Para se determinar a reacção actual de um meio organico, conhecidas as quantidades de acido e de alcali, representadas em soluções equivalentes, para produzirem uma determinada variação de pH, e se a somma desses dois valores representa uma variação igual a x, uma simples interpolação dará o valor primitivo do pH do referido meio organico, donde o seu nome de Processo de interpolação.

O calculo é feito consoante a formula seguinte:

$$pH = 8.1 - \frac{4 \text{ Vp}}{\text{Vp + Vm}}$$

Sendo Vp o numero de centimetros cubicos de alcali necassario para conferir ao liquido reacção igual a pH = 8,1 e Vm o numero de cc. de acido preciso para dar-lhe um valor de pH = 4,1.

O corantes empregados por GODOY, no seu methodo, são a phenolphtaleina e o laranja de methyla.

Consinta-se-nos referendar, agora, as palavras de GUILHERME BIER 1) no seu trabalho, sobre o processo de GODOY: "No Journal of Bacteriology" de 19 de Abril do anno de 1921 acha-se incerto um trabalho de J. Howard Brown, "Hydrogen ions, titration and the buffer index of bacteriogical media," em que o autor refere, e com razão, a necessidade de determinar-se, além do pH dos meios de cultura, o valor do buffer index. (BI). O buffer ou tampão representa a resistencia que oferecem os liquidos á variação de pH; esta resistencia é representada pela somma dos valores R<sub>H</sub> — R<sub>OH</sub>, da reserva de alcalinidade e da reserva de acidez do soluto. WASHBURN (1910) denominou reserva de acidez (reserve acidity) á quantidade de alcali necessaria para tornar a concentração ionica de um soluto igual a 8,0, assim como chamou reserva de alcalinidade (reserve alcalinity) á quantidade de acido capaz de dar a pH o valor 5,0." Confrontando agora estes valores com os da formula ácima, Vp e Vm BIER chegou á conclusão de que são muito approximados e mostra finalmente a desnecessidade da determinação, em separado, dos valores de pH e de BI.

¹) OTTO GUILHERME BIER — Processo de interpolação para o calculo de pH. Sciencia Medica — 1926 — n.º 4 pag. 160.

## MECHANISMO REGULADOR DO EQUILIBRIO ACIDO-BASICO DO SANGUE.

A notação de SÖRENSEN determinada pelos varios processos que vimos de expôr, apresenta um tal interesse, sob o ponto de vista biologico, que a sua precisa verificação se impõe actualmente nas pesquizas em que a reacção do meio humoral intercede nos phenomenos vitaes. E a influencia do pH de um meio, tão importante em Physico chimica, torna-se capital em todos os dominios da Biologia, a despeito, das suas variações se fazerem em limites muito restrictos.

Assim, releva notar a influencia da reacção ou do pH do sólo para as plantas. OLSEN estabeleceu que o pH dos sólos varia com as regiões, mas que cada especie vegetal está ligada ao sólo por um pH, cujas variações

se fazem sómente entre certos limites.

A influencia da reacção do meio sobre a vida dos micro-organismos, que a visão genial de PASTEUR já entrevira, não apresenta menos interesse, e em Micro-biologia, VAN LAER e MERTEN estudaram a influencia do pH sobre a reproducção de alguns microbios, e com elles DERNBY, HALL e FRASER e CLUZET puzeram em evidencia a necessidade da medida exacta da concentração hydrogenica dos meios de cultura.

No que concerne aos animaes, as reacções do meio interior offerecem também capital interesse pratico, tendo-se em mira avaliar os limites physiologicos em que se realisam o rythmo da vida e seu crescimento optimo. Citemos agora, com CUVIER1), o exemplo classico de J. LOEB: Este auctor, tendo desenvolvido parthenogeneticamente ovos de ouriços do mar não fecundados, por agentes exclusivamente mineraes, notou que, si as experiencias davam resultados satisfatorios com a agua hypertonica do Atlantico e não com a do Pacifico, era preciso addicionar as deste ultimo 0,0002 de soda por mil, afim de modificar a reacção de meio e obter as oxydações necessarias á eclosão desejada.

Nas experiencias de M.elle MENDELEEF, a cultura dos tecidos embryonarios se fazia melhor com um pH inferior ao do sangue dos animaes adultos, o pH do embryão sendo, entretanto, mais fraco que o do sangue materno. (ACHARD.) 2)

CARREL e ROFFO determinaram para a mesma cultura desses tecidos embryonarios, quer normaes, quer cancerosos, um optimo de concentração ionica. A agglutinação dos germens e a phagocytose evoluem differentemente, de accordo com a concentração dos meios em ionos H. (MARCEL LABBÉ) 3).

Consoante os trabalhos de SÖRENSEN, BERTRAND, MICHAELIS e RONA a actividade diastasica soffre com pequenas mudanças da reacção ionica, existindo, pois, para cada um dos fermentos um pH optimo de reacção. A hemolyse tambem se verifica, condicionada pela reacção acida do meio em que ella se processa.

WEISSMANN-NETTER 4) pesquizando as modificações do pH no choque colloidoclasico, em um caso de anaphylaxia, encontrou parallelamente ás diversas manifestações do choque, uma ligeira quéda do pH sanguineo.

4) WEISSMANN-NETTER. De l'équilibre acide-brase du sang

et de ses variations. - These de Paris - 1925.

<sup>1)</sup> CUVIER — Les reactions des liquides organiques et leur degré de concentration en ions hydrogéne. Journ. de Med. de Bordeaux — 1924 — nº. 20 — pag. 845.

2) ACHARD — Troubles des échanges nutritifs Vol. 1º —

pag. 181. M. LABBÉ — L'equilibre acide-base dans la physiologie et la pathologie - Annales de Médecine - 1926 - Vol. 19 -

Emfim, sob o ponto de vista histologico, os estudos de RHODE, GOLDMANN, CARNOT, KUCZINSKI e outros mostraram que uma relação existe entre a colo-

rabilidade vital das cellulas e sua reacção.

Emquanto que a margem das variações do pH do meio externo é, como vimos, bastante larga, o mesmo não se dá com o pH dos liquidos do meio interior, isto é, dos liquidos organicos (sangue, plasma, liquido cephalo-racheano, etc.) ficando apurado que estes humores possuem uma reacção levemente alcalina, de uma taxa constante, beirando pelos limites da neutralidade.

A concentração hydrogenica do sangue avaliada por HENDERSON e confirmada por LUNDSGAARD, HASSELBACH e outros, oscilla em media, entre pH =

 $7,33 \text{ e pH} = 7,40 \text{ a } 38^{\circ}.$ 

As variações pathologicas conhecidas attingiram aos excepcionaes extremos de pH = 6,95 n'um caso de CULLEN em um nephritico, em coma poucas horas antes da morte e pH = 7,85 nos casos de DAVIES e HALDANE e de COLLIP e BACKUS, em que houve trabalho muscular excessivo, respiração forçada, e phenomenos de tetania, casos esses relatados por VAN-SLYKE nos seus memoraveis estudos sobre a acidose<sup>1</sup>)

Mais amplas variações do pH apresentam, porém, os productos de excrecção e secrecção; assim, a urina, num individuo normal, segundo o calculo de HENDER-SON e PALMER possue uma média de pH, ao redor de 6,0 podendo, porém, no mesmo individuo, n'um nyctêmero, variar este valor em amplos limites de 5,0 a 7,2. Para o succo gastrico encontramos a mesma diversidade de variação, sendo a média de pH = 1,8.

O liquido cephalo-racheano, em que pése a opinião, hoje considerada exaggerada, de varios auctores entre estes HURWITZ e TRANTER que firmaram o valor médio de pH = 8,26, com limites de 8,15 e 8,30, apresenta na realidade, uma reacção ionica mais baixa, consoante as verificações de CESTAN, SENDRAIL e LASSALE<sup>2</sup>) que dão como média para esse liquido um

<sup>1)</sup> VAN SLYKE - Studies of acidosis - Studies from the Rockfeller Institute for Medical Research — 1922 — vol. 41 pag. 480.

CESTAN, SENDRAIL e LASSALe - L'equilibre acide basique di liquide cephale-rachidienne — Soc. Biologie — Julho 1925

pH = 7,26, por conseguinte mais desviado no sentido da acidez que o proprio pH do sangue, avisinhando-se, neste particular, da lympha e das serosidades que afinam com o meio interior, facto aliás, rastreado pelo methodo cryometrico.

Aliás, PARSONS e SHERER encontraram em 1920 um pH do liquor, beirando pelo do plasma saguineo. (VAN-SLYKE) 1)

Dest'arte, as condicções da vida cellular no homem acham-se estreitamente reguladas em relação á concentração hydrogenica do meio.

Trata-se, portanto, de um caso particular de uma lei geral: a lei da fixidez physico-chimica do meio

interior.

A notavel fixidez do pH do sangue humano é tanto mais notavel, quanto se considera o transito de radicaes acidos que se effectua por seu intermedio, nos processos do metabolismo normal, e que são superiores aos radicaes basicos, bastando notar-se que os alimentos, em particular, as proteinas e as gorduras representam uma fonte importante de acidos.

Ora, é noção corrente, que por oxydação o S e o Ph das proteinas se transformam em acidos que fixam logo as bases disponiveis para formarem sulfatos e phosphatos que são eliminados.

O mais importante, porém, dos mechanismos de acidificação é o dos acidos aminados. Verdadeiramente, estes acidos, que representam a pedra basal do edificio proteico, têm in vitro uma reacção bem visinha da neutralidade, o agrupamento basico (NH²) saturando o agrupamento acido (COOH) na propria molecula. Mas in vivo tal reacção não se observa.

Quando o grupo aminado basico foi posto em liberdade e transformado em uréa, corpo neutro, fica em liberdade ainda um acido organico forte que deve ser logo transformado em corpo neutro ou comburado para evitar a acidificação do organismo. Quando elle é comburado, ha transformação de um acido forte em acido fraco (CO³H²), isto é, dissimulação de ionos H.

<sup>1)</sup> VAN-SLYKE - Loc. cit.

As gorduras tambem como as proteinas, são geradoras de acidos (acido palmitico, estearico, oleico, etc.) no decurso de sua degradação. Os acidos graxos, libertados em grande quantidade, devem soffrer uma série de transformações que terminam, seja em CO<sup>2</sup> e H<sup>2</sup>O, seja na formação de corpos neutros hydrocarbonados.

Emfim, os proprios hydratos de carbono podem, em certos casos, pôr em liberdade corpos acidos intermediarios no curso de seu deslocamento. No trabalho muscular, por exemplo, a glycose se transforma em parte, em acido lactico, que se espalha no organismo.

A despeito, porém, deste desequilibrio normal da relação acido-base da alimentação, o pH do sangue conserva-se fixo. É que existe exactos e delicados mechanismos de regulação acido-basica, tendentes a assegurar, contra a maré montante dos acidos que invadem o organismo, sempre uma, a reacção do meio interior. "A manutenção do equilibrio acido-basico é para o organismo," disserta o prof. ANNES DIAS,¹) uma questão de importancia vital, pois a vida seria impossivel si o sangue se tornasse acido."

D'entre esses mechanismos, alludidos linhas atráz, pódemos destacar, primeiramente, um mechanismo regulador intrinseco, de ordem physico-chimica, estreitamente ligado á propriedade essencial do sangue de, por si mesmo, estabilisar o seu pH.

Esta auto-regulação é accionada, como veremos ao deante, pela propriedade amortecedora de certos constituintes do proprio sangue, que agem como substancias tampão. Mas, não é ella a mais importante; a regulação principal é extrinseca e de ordem physiologica. Está sob a dependencia directa do funccionamente normal de tres orgãos fundamentaes da economia: O pulmão, o rim e o figado, e indirectamente, sob a dependencia do systema que governa a mobilidade dos liquidos do meio interior: o systema cardio-vascular, e todos esses provavelmente sob a direcção suprema do systema nervoso.

ANNES DIAS. — Brasil Medico — 1925 — II — pg. 279.

Delineadas, dest'arte, as noções cardeaes indispensaveis ao claro entendimento do assumpto proposto, summariemos agora n'um quadro synthetico todos os factores essenciaes da regulação acido-basica do sangue, servindo-nos ao mesmo tempo de paradigma para a nossa explanação.

#### I. AUTO-REGULAÇÃO INTRINSECA; AUTO-ESTABILI-SAÇÃO DO pH DO SANGUE.

- 1.º Regulação dos componentes do plasma.
  - a) Reserva alcalina;
  - b) Proteinas.
- 2.º Regulação pelos globulos vermelhos.
  - a) Os alcalis dos globulos;
  - b) A hemoglobina.
- 3.º Intercambio entre plasma e globulos.

### II. REGULAÇÃO EXTRINSECA.

- Papel regulador do pulmão;
- 2.º Papel regulador do rim;
- 3.º Papel regulador do figado.

Vejamos, pois, separadamente cada um desses factores.

#### I. AUTO-REGULAÇÃO INTRINSECA.

Regulação pelos componentes do plasma.

D'entre os factores de regulação do equilibrio acido-basico do sangue, este, que interfere, na divisão de CAMPOS, com o capitulo das *Defezas por neutra-lisação*, é, sem duvida, o mais importante, pela sua indiscutivel efficiencia contra as accentuadas e constantes oscillações do pH do meio interior, pondo em jogo o forte poder amortecedor dos systemas tampões, e especialmente da reserva alcalina contra a maré montante

dos acidos (ANNES DIAS) 1) que a alimentação e o metabolismo cellular a cada instante atiram no meio circulante.

Encarado, sob o ponto de vista geral, um systema chimico, denominado de tampão, é constituido, diz COSTE 2), por um sal de um acido fraco e de uma base forte. em presença do acido, ou de um sal de uma base fraca e de um acido forte, em presença da base.

Os systemas encontradiços no sangue são: acido carbonico — bicarbonatos; systema de phosphatos acidos

e alcalinos; proteinas, etc.

De todos, o mais importante, é incontestavelmente o primeiro, systema tampão principal, pois que é seis vezes mais activo que o systema dos phosphatos, na precisa avaliação de VAN SLYKE. "Parmi tous les electrolytes sanguins que exercent la fonction de tampon, le rôle principal est tenu par l'acide carbonique et les bicarbonates," affirma BIGWOOD 3).

Assim o estudo acurado deste systema tampão (acido carbonico — bicarbonatos) nos permittirá melhor comprehender a noção da *reserva alcalina*.

De facto, preceitua DELORE 4), a reserva alcalina é representada, principalmente, pelos bicarbonatos do sangue; o acido carbonico encontra-se, então, no organismo n'uma concentração tal, que converte automaticamente em bicarbonatos todas as bases não fixadas pelos outros acidos. Os bicarbonatos representam, em verdade, o excesso de base que subsiste, apóz a neutralisação de todos os acidos fixos, ficando como reserva para nova neutralisação de outros acidos eventuaes.

Criterio do equilibrio acido-base, continúa DELORE, a reserva alcalina exprime, neste particular, a provisão de que se soccorre o sangue, quando necessita de base para se proteger contra os acidos que invadem o meio

hematico.

<sup>1)</sup> ANNES DIAS — Loc. cit.

<sup>2)</sup> COSTE — Equilibre acide-basique des milieux biologiques — Presse Médicale — 1925 No. 48 pag. 811

<sup>3)</sup> BIGWOOD — L'equilibre acide-base du sang. — Annales de Médecine — 1925 — Tomo 17 pag. 93

<sup>4)</sup> DELORE -- loc. cit.

A reacção sanguinea ou a acidez ionica do sangue é, porém, uma funcção da relação que existe entre o acido (no caso, carbonico) e o seu sal (bicarbonatos) e pode ser representada pela formula seguinte, a equação de HENDERSON, deduzida da lei geral de acção de massas.

 $C(H) = K. \frac{H^2CO^3}{NaHCO^3}$ 

A concentração hydrogenica do plasma é, consoante a equação ácima, directamente proporcional á quantidade de CO<sup>2</sup> livre e inversamente proporcional á quantidade de bicarbonatos. Todos os factores, portanto, que influirem ou alterarem um ou outro termo desta relação, alterarão forçosamente a reacção sanguinea.

Tendo em vista a relação constante  $\frac{H^2CO^3}{Na\ HCO^3}$ ,

supponhamos a invasão de um acido no plasma. Com a elevação inicial de H<sup>2</sup>CO<sup>3</sup>, isto é, augmento do numerador, ha consequente augmento da acidez ionica do meio, e portanto, acidose, denominada gazosa, compensada, por isso que o pH não varía, em vista da relação viciada se restabelecer, para logo, com a elevação concomitante, secundaria, da taxa dos bicarbonatos, isto é, do denominador NaHCO<sup>3</sup>. O organismo, dest'arte, refazo equilibrio necessario, pondo em jogo a reserva alcalina dos bicarbonatos, augmentando o denominador e diminuindo o numerador da relação de HENDERSON.

O acido carbonico póde, de modo inverso, diminuir inicialmente, baixando o numerador H<sup>2</sup>CO<sup>3</sup>, com consequente diminuição da acidez ionica, e portanto, a alcalose gazosa se installa; o restabelecimento compensador da relação se dará, no caso vertente, para o respectivo equilibrio, com a diminuição da taxa dos bicarbonatos, isto é, diminuindo-se secundariamente o

denominador da mesma relação.

A variação das taxas de bicarbonato, que o sangue assim apresenta, é uma funcção da quantidade de CO<sup>2</sup> que nelle se encontra; em outras palavras, quanto maior fôr a quantidade de CO<sup>2</sup>, maior será a producção de bicarbonatos.

Esta reserva alcalina póde ser avaliada pela curva de absorpção do acido carbonico, construida por CHRI-STIANSEN, DOUGLAS e HALDANE, que tomaram arbitrariamente por unidade de comparação a pressão parcial de CO<sup>2</sup> igual a 40 mm de Hg. (BIGWOOD) <sup>1</sup>).

Da inspecção desta curva se verifica, para logo, que a capacidade do sangue em bicarbonatos varía na razão directa da pressão parcial de CO<sup>2</sup>. De modo perfeitamente identico é a acção que desempenha o systema de amortisadores, phosphatos acidos e basicos, na regulação do equilibrio chímico do sangue, isto é, os phosphatos bi-basicos (B²HPO⁴) cedendo um iono basico para passarem ao estado de phosphatos monobasicos (BH²PO⁴).

Exgottadas, porém, estas bases ligadas aos systemas de acido carbonico e acido phosphorico, pelo accúmulo de novos ionos acidos no sangue, intervêm então, novos systemas tampões, em soccorro dos primitivos, em fallencia. É, então, que intervem o systema

das proteínas.

As proteínas e os proteínatos, pela sua estructura chimica especial, são verdadeiros ampholytos, isto é, actuam como amortisadores de substancias acidas e alcalinas. O ponto isoelectrico dessas proteínas tem para pH um valor mais baixo que o do sangue (albumina pH = 4,5; globulina pH = 5,4; fibrinogeno pH = 6.2) segundo a expressão dada por NEUSCHLOSS 2).

Em condições normaes, no entretanto, se comportam mais como acidos, afim de se combinarem com as bases mineraes do plasma. Si a tensão do CO<sup>2</sup> se eleva em proporção consideravel, as proteínas são desalojadas de suas combinações, e as bases resultantes são fixadas por CO<sup>2</sup>, formando bicarbonatos. Si a tensão do CO<sup>2</sup>, porém, diminúe, são as proteínas que, por sua vez, desalojam o CO<sup>2</sup>, formando-se então, os proteínatos.

Sendo Na a base principal do sangue, essa reacção reversivel póde ser representada pela fórmula:

<sup>1)</sup> BIGWOOD - Loc. cit.

<sup>2)</sup> NEUSCHLOSS — Los mecanismos reguladores de la reaccion actual de la sangre. Revista del circulo medico Argentino — Junio 1925, pag. 775.

H<sup>2</sup>CO<sup>3</sup> + Proteínato de Na = NaHCO<sup>3</sup> + Proteína. (NEUSCHLOSS).

Applicando, agora á ella, a lei de acção de massas, vem:

 $\frac{\text{Conc. H}^2\text{CO}^3 \times \text{Conc. de Prot. de Na}}{\text{Conc. NaHCO}^3 \times \text{Conc. de Proteina}} = K$  ou

Conc. Na HCO $^{3}$  = K.  $\frac{\text{Conc. H}^{2}\text{CO}^{3} \times \text{Conc. prot. Na}}{\text{Conc. de Proteina}}$ 

Assim, no plasma sanguineo existe, com tensão não muito alta de CO<sup>2</sup>, uma relação directa entre a referida tensão e a conc. de NaHCO<sup>3</sup> ou dos bicarbonatos, que vem corroborar o que referendamos, linhas atraz, acerca da relação entre a tensão de CO<sup>2</sup> e os bicarbonatos do plasma, estatuida pela curva de ab-

sorpção do mesmo CO2.

Si o plasma, nestas condicções, é capaz de augmentar ainda a sua reserva de base, quando o acido carbonico se alteia acima de seu valor normal, é pela actuação importante que desempenha o globulo vermelho no mecanismo regulador do equilibrio acido base, pois, segundo o calculo de VAN SLYKE, emquanto a neutralisação pelo plasma se faz na proporção de 16 %, a pelos globulos vermehlos attinge a 84 %.

Devemos, pois, apreciar agora o papel que desempenham as hematias no jogo regulador da reacção

sanguinea.

### Regulação pelos globulos vermelhos.

Os globulos vermelhos, assim como o plasma, possuem tambem uma reserva alcalina e nelles observamos a mesma predominancia das bases sobre os acidos fixos, cuja differença rivalisa mais ou menos com a do plasma. Sendo, no entretanto, a membrana cellular dos globulos sanguineos permeavel ao gaz carbonico ou CO<sup>2</sup>, que nelles penetra para se combinar á sua reserva alcalina, a fixação desse gaz nos referidos

globulos se produz, porém, em um gráu menor que no plasma, apresentando, portanto, o conteúdo daquelles uma reacção mais acida que a do proprio plasma.

Tal facto, todavia, não tem maior importancia, porque sómente este liquido organico é que se encontra em contacto directo com os tecides, cujas funcções só são modificadas com as variações do pH plasmatico. Os globulos vermelhos, por conseguinte, nos interessam pela sua influencia reguladora na reacção ionica da massa sanguinea. A este respeito, a hemoglobina representa papel importante. Assim como as outras proteinas, a hemoglobina é tambem um ampholyto de ponto isoelectrico (pH = 6,8) muito proximo da neutralidade.

Normalmente, a hemoglobina se comporta, pois, como um acido e, com tensões baixas de CO², póde ella desalogar de seus compostos as bases contidas nas hematias. Sua acção, com tensões baixas de CO² é, então, analoga á das proteinas do plasma, actuando, porém, mais intensamente do que ellas, mercê da sua maior concentração.

Porém, com tensões altas, dá-se o facto inverso. Si o pH, no interior dos globulos, baixa de 6,8, o que por vezes se observa, adquire a hemoglobina propriedades basicas, e não sómente se desfaz dos cationos que possue, afim de que elles se vão combinar com CO<sup>2</sup>, formando carbonato de hemoglobina.

Ambos estes factos têm, como consequencia salutar, a diminuição do CO<sup>2</sup> livre, com augmento de pH, restabelecendo-se, assim, o equilibrio rompido com o augmento primitivo da tensão de CO<sup>2</sup>.

O papel regulador da hemoglobina, referente ás mudanças de reacção do sangue, se completa com o estudo do

### 3º. Intercambio entre plasma e globulos.

O mechanismo, pelo qual o escambo entre o plasma e os globulos hematicos actúa na regulação do equilibrio chimico do meio humoral, é uma das mais brilhantes conquistas da physico-chimica do sangue. Elucidado pelos elegantes trabalhos de HAM-BURGER, WRIGHT e VAN SLYKE, ficou demonstrado por elles, que existe entre os globulos vermelhos e o meio plasmatico um equilibrio de DONNAN, que se traduz pelo transporte de ionos chloro do plasma para o globulo, toda a vez que a tensão de CO<sup>2</sup> se eleva no mesmo plasma acima de sua taxa normal.

Já no proprio plasma, considerado isoladamente,

se deve produzir a reacção seguinte:

H²CO³ + NaCL Z NaHCO³ + HCl, ou seja a acção do acido carbonico, formado na vigencia das oxydações cellulares, sobre o chloreto de sodio do plasma, géra o acido chlorhydrico. Considerando o equilibrio desta reacção reversivel, podemos deduzir da lei de massas, a seguinte relação:

$$\frac{\text{Conc. H}^2\text{CO}^3 \times \text{Conc. NaCl}}{\text{Conc. NaHCO}^3 \times \text{Conc. HCl}} = \frac{K_1}{K^2}$$

em que K<sub>1</sub> é a constante de dissociação de H<sup>2</sup>CO<sup>3</sup> e K<sub>2</sub> a de HCL. Sendo K<sub>2</sub> cerca de 1.000.000 de vezes maior que K<sub>1</sub> segue-se que o equilibrio deve se produzir já com uma pequenissima concentração de HCl em comparação com a de H<sup>2</sup>CO<sup>3</sup>. Isto no plasma.

No sangue total, porém, a situação é diversa.

Com o augmento da tensão de CO², o acido chlorhydrico, formado no plasma, atravessa a parede cellular da hematia, que a elle se tornou permeavel, produzindo no interior della uma elevação da concentração em ionos H ou uma quéda do pH no sentido da acidez, com diminuição consequente da acidez do plasma e elevação do seu pH no sentido da alcalinidade. Para restabelecer agora esse equilibrio rompido, mais HCl deve ser produzido, que por sua vez penetra nos globulos.

Este processo, todavia, termina sómente quando a tensão de CO<sup>2</sup> tenha voltado á sua taxa normal ou quando as hematias estejam saturadas e não recebam

mais HCl.

Dest'arte, no plasma diminue a concentração dos ionos Cl, ou seja a dos acidos fixos (augmento do pH) ao envez da concentração das raizes basicas que permanecem inalteradas, e por conseguinte com um aug-

mento da differença existente entre ambos, ou que é o mesmo, da sua reserva alcalina. Augmentada que seja esta, augmenta tambem, naturalmente, o poder regulador do plasma, relativo á tendencia acidificante do CO<sup>2</sup>.

Nos glóbulos vermelhos o HCl se combina primeiramente com as bases mineraes (phosphatos) desalojando CO<sup>2</sup>; augmenta, portanto, como já vimos, a acidez ionica dentro delles até chegar ao ponto isoelectrico da hemoglobina. Começa, então, esta a actuar como base, desprendendo os alcalis que se achavam a ella ligados e combinando-se com CO<sup>2</sup> para formar carbonato de hemoglobina.

Sem levantar mão do assumpto, passemos agora á explicação de um facto de apparencia contradictoria.

Sendo a tensão do CO<sup>2</sup> maior no sangue venoso do que no arterial, era logico suppôr-se que a reacção ionica do primeiro devêra ser mais acida do que a do ultimo. No entretanto, tal não se dá.

As diversas avaliações feitas sobre o pH do sangue arterial e do sangue venoso déram para o primeiro

pH = 7.27 e para o segundo pH = 7.29.

A explicação deste facto é a seguinte: a oxyhemoglobina é um acido mais forte que a hemoglobina, pois, que seu pH é menor. Ao passar atravez dos capillares, a oxyhemoglobina se torna hemoglobina ou seja, um acido mais forte em um mais fraco.

Houve, portanto, uma diminuição da acidez do sangue, compensadora do augmento causado pela ele-

vação da tensão de CO2.

Apezar desses varios factores, como acabamos de vêr, de que dispõe o organismo para manter n'um valor constante o seu pH humoral, possúe elle ainda, de reserva, outros recursos de regulação, de que se soccorre de prompto, no caso de baquearem as suas primeiras linhas de defeza, como sóe succeder em diversos estados mórbidos.

Assim temos a regulação extrinseca.

Na vanguarda desses recursos esquadrinhemos o

#### Papel regulador do pulmão.

Não menos importante é o papel que representa a ventilação pulmonar na acção reguladora do equilibrio ionico do sangue. CAMPOS, na sua divisão, collocou-a no capitulo da Defeza por eliminação.

Em verdade, si considerarmos:

1.°) que o pH do sangue depende da relação constante  $\frac{H^2CO^3}{NaHCO^3}$ ;

2.º) que uma certa quantidade de acido, sob a

fórma de CO2 é expellida pelo pulmão;

3.º) que muito limitada é a quantidade de bases contidas no liquido sanguineo, utilisaveis para saturação de CO²

torna-se evidente que toda a perturbação das trocas gazosas ao nivel do pulmão, repercutirá profunda-

mente na reacção do sangue.

É noção sediça de physiologia que, com a respiração, se elimina pelos alveolos pulmonares uma certa quantidade de CO<sup>2</sup>, e em tanto maior porção quanto maior é o volume de sangue que atravessa os pulmões em um tempo dado, ou quanto mais intensa é a respiração. Assim, na respiração profunda, a tensão de CO<sup>2</sup> nos alveolos diminue, para crescer nos periodos de

respiração superficial.

HALDANE e PRIESTLEY em 1905,¹) tiveram o merito de demonstrar que a intensidade da ventilação pulmonar, isto é, a intensidade da circulação do ar ao nivel do pulmão, por unidade de tempo, é funcção da tensão de CO² no sangue arterial, que é a mesma do ar alveolar. Em ulterior trabalho estes auctores, penetrando mais a fundo no estudo do mechanismo de acção de CO² sobre a actividade dos centros respiratorios, chegaram á conclusão de que a intensidade da respiração, essencialmente, depende de dois factores: da concentração hydrogenica do sangue e do gráo de excitabilidade dos centros respiratorios.

Numerosas e interessantes investigações destes ultimos tempos vieram pôr á luz que os centros respiratorios são de uma extrema sensibilidade ás minimas oscillações da concentração hydrogenia do sangue que os banha.

<sup>1)</sup> HALDANE et PRIESTLEY — Journal de Physiologie — 1965 — tomo 32 pg. 225.

A acidez ionica do sangue augmentando, a respiração se intensifica para diminuir e mesmo parar por completo, si a concentração dos ionos H baixa até um certo limite. Já sabemos que o pH do sangue depende da relação entre as concentrações hydrogenicas de CO<sup>2</sup> e de NaHCO<sup>3</sup> e que esta relação, por seu turno, varía na razão directa da tensão de CO<sup>2</sup> no ar alveolar. Temos, pois, um mechanismo regulador da reacção sanguinea e que se processa da seguinte maneira.

Si, em determinada emergencia, apparecem no sangue acidos de alta concentração hydrogenica, estes se combinam, então, com uma parte da reserva alcalina, desprendendo CO<sup>2</sup>. D'ahi, augmento da concentração de CO<sup>2</sup> livre e diminuição da de NaHCO<sup>3</sup>, com consecutiva baixa do pH do sangue, pois que, a relação

NaHCO<sup>3</sup> se elevou com o augmento do numerador e diminuição do denominador.

Os mechanismos reguladores do proprio sangue, não conseguindo neutralisarem esta modificação, conservam o sangue mais acido, pois que baixou o seu pH. Porém, o augmento da concentração hydrogenica excita os centros respiratorios, a respiração se intensifica na polypnéa, que diminue, dest'arte, a tensão de CO<sup>2</sup> no ar alveolar e por consequencia também no meio sanguineo.

Desta forma a reacção actual do sangue, ou seja o seu pH, volta ao seu valor primitivo com o novo equilibrio, no qual a citada relação se restabelece.

Vejamos agora, o caso particular do trabalho muscular violento, pois que, é assumpto do dia o problema, ainda não de todo resolvido, das reacções chimicas effectuadas durante o exercicio muscular, capitulo que se inclue na divisão de CAMPOS na Defeza por oxydação.

RYFFEL, citado por DELAUNEY, mostrou que, antes de uma rapida corrida, a quantidade de acido lactico contida em 100 ccs. de sangue era de 12,5 mgrs. Logo após, esta quantidade ascendia a 70,8 mgrs. E sómente 45 minutos depois da corrida attingia 15,9 mgrs. Então, durante 45 minutos a reserva alcalina baixou pela formação de lactato de sodio á custa de NaHCO<sup>3</sup> e com os effeitos consecutivos já explana-

dos, linhas atraz. O acido lactico permanece, porém, pouco tempo no sangue, sendo a sua maior parte recolhida pelo figado, a outra eliminando-se pela urina. Á medida que o acido lactico vae se eliminando, a reserva alcalina tende á sua taxa primitiva, ao mesmo tempo que cessa a excitação dos centros respiratorios, e o organismo volve ao seu estado normal.

STARLING considera a producção de acido lactico como uma segunda linha de defeza, que assegura a superventilção pulmonar necessaria, não sómente para a eliminação de CO2, como tambem, para os transportes de O2 em quantidade sufficiente para a oxydação completa dos residuos intermediarios do trabalho muscular.

Até aqui os casos em que existe uma producção excessiva de acidos no organismo, isto é, de acidose. Vejamos o caso inverso, quando ha augmento de re-

serva alcalina.

Este phenomeno se produz geralmente por uma diminuição da taxa de CO2 do sangue, com uma consequente hypoexcitabilidade dos centros respiratorios. Physiologicamente tal facto se dá durante o somno.

A baixa de concentração hydrogenica do meio excita menos que normalmente os centros respiratorios, diminuindo, portanto, a intensidade da respiração ou

seja o volume de ar respirado por minuto.

Sóbe, por conseguinte, a tensão de CO<sup>2</sup> alveolar e forçosamente tambem a tensão no sangue; CO<sup>2</sup> desaloja as proteínas do plasma de seus compostos com os cationos alcalis, e pelo escambo entre plasma e glóbulos augmenta a reserva alcalina até trazer pH, outra vez, ao seu valor normal.

Este novo equilibrio se caracterisa, então, por um augmento parallelo da concentração de COº e da de NaHCO<sup>3</sup> no plasma. Sendo opposta á acidose, esta per-

turbação é denominada alcalose.

Em resumo, mercê da sensibilidade dos centros nervosos respiratorios á acção de CO2 e á concentração do iono H, é que a intensidade da ventilação pulmonar soffre oscillações, tendentes a equilibrar tanto quanto possivel a relação constante do pH do sangue.

Para que ultimemos este capitulo, cumpre-nos referir ainda a efficiencia reguladora da nova funcção pulmonar que as interessantes investigações de H. ROGER¹) puzeram em evidencia, a lipodiérese, isto é, a acção oxydante do pulmão sobre as gorduras neutras e acidos graxos. Esta funcção, no abalisado opinar do prof. ANNES DIAS, mais tarde encampado por F. M. CAMPOS, exerce uma incontestavel influencia reguladora do equilibrio acido-basico do meio sanguineo, a despeito de seu mechanismo intrinseco não estar ainda elucidado.

Papel regulador do rim.

Mercê da funcção excretora dos residuos fixos e dos materiaes inutilisados do metabolismo organico, o rim é, sem duvida, tambem um órgam regulador da composição physico-chimica do meio interior, servindo, dest'arte, para assegurar a constante do equilibrio acidobasico do sangue.

Já as observações de CLAUDE BERNARD sobre as variações da reacção da urina do coelho, sob a influencia da alimentação e do jejum, revelavam bem a intervenção do rim na manutenção daquelle equilibrio.

Em fins do seculo passado FREDERICQ e NUEL<sup>2</sup>) affirmam cathegoricamente que "Le rein joue le rôle d'un regulateur de la composition chimique du sang."

Sabemos agora, das investigações recentes sobre o assumpto, que o pH da urina, ao envez do do sangue, apresenta mais amplas variações; assim o pH póde baixar a 4,8 e elevar-se a 7,4, sendo que, normalmente, nesse liquido do organismo, o pH oscilla nas proximidades de 5,8 dependendo do estado physiologico e a natureza da alimentação.

A acção reguladora do rim se manifesta de duas maneiras principaes, sem levar em conta uma terceira, de que nos fala BIGWOOD³), e que é, por assim dizer, secundaria, a saber, o obstaculo que o filtro renal oppõe á eliminação dos bicarbonatos.

Essas duas propriedades essenciaes são: 1ª) A eliminação de grande quantidade de acidos organicos de

BIGWOOD — Op. cit. pag. 96.

<sup>1)</sup> H. ROGER — Questions actuelles de Biologie Médicale — Les fonctions internes du poumon — 1924 — pag. 1.

<sup>2)</sup> FREDERICQ e NUEL — Éléments de physiologie humaine

concentração hydrogenica superior á do sangue, e 2ª) A producção e secrecção de ammoniaco, á custa da uréa

sanguinea.

Quanto á eliminação dos acidos que o rim excreta em estado livre, acidos que não soffreram a accão neutralisadora do pulmão, se faz pelo mechanismo seguinte: o acido phosphorico (H3PO4) formado no organismo, se transforma logo em phosphato disodico e monoacido (NaºHPO4), graças ao sodio dos carbonatos do sangue, è sob esta ultima forma, é que chega ao rim. A funcção regularisadora deste órgam, porém, se oppõe á eliminação dos phosphatos bimetallicos, isto é, disodico e monoacido (NaºHPO4), favorecendo sómente a dos phosphatos monometallicos, isto é, monosodico biacido (NaH2PO4).

Pelo confronto das duas fórmulas se verifica que sómente metade da base é que se elimina pela urina, a outra valencia basica retorna á circulação, afim de reforçar a reserva alcalina. A realidade deste mechanismo decorre das analyses de urina, da simples comparação dos pH urinarios e dos estudos sobre a acidose das nephrites, feitos por varios auctores. (COSTE).

O processo de conservação das valencias basicas do sangue é reforçado, porém, pela segunda propriedade

do factor renal, isto é, a secrecção do ammoniaco.

Segundo a opinião classica, até ha pouco admittida, o ammoniaco urinario nada mais era do que um residuo da destruição dos albuminoides, processando-se esta destruição ao nivel do figado.

Os recentes trabalhos, porém, de NASH e BENE-DICT, 1) confirmados pelos de AMBARD e SCHMIDT collocaram, ao nivel do rim, a séde de formação do ammoniaco urinario, pela transformação da uréa no interior do órgam.

Esta nova concepção é de grande interesse, porque permitte melhor comprehender o papel do rim na estabilisação da reserva alcalina do sangue, pois que, sendo o ammoniaco, base forte, satura os acidos que

entram em contacto com elle.

NASH e BENEDICT - Journal of biolog. Chem. 1921 vol, 48 pag. 463.

Assim o ammoniaco, combinando-se com o excesso de acidos organicos, poupa a reserva alcalina do sangue, que no caso contrario, seria exgottada por essa sobrecarga de acidos.

No estado normal, para um dado individuo, existe uma relação constante, inversamente proporcional, entre

o coefficiente ammoniacal  $\frac{N \ ammoniacal}{N \ total}$  e a acidez

ionica da urina ou o pH urinario, tomando-se para uni-

dade deste pH = 5.8.

HASSELBACH em 1911, citado por ACHARD,¹) verificando esta relação, determinou um coefficiente, o coefficiente ammoniacal reduzido, capaz de dar uteis indicações na clinica, sobre os estudos acerca da acidose e da alcalose.

O calculo deste coefficiente de HASSELBACH foi simplificado por SCHRÖDER na fórmula seguinte:

$$\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}} \times \frac{\text{pH} - 4.2}{1.6}$$
.

Este coefficiente varía, normalmente, para BIG-WOOD, entre 2 e 6 %, eleva-se na acidose e baixa na alcalose. Por elle se reconhece, muita vez, uma alteração do equilibrio acido-basico, sem a determinação do pH do sangue.

### Papel regulador do figado.

Mais complexa que a do pulmão e do rim, é a acção regularisadora do figado, na reacção ionica da

massa sanguinea.

Passada despercebida a muitos auctores, que della não fazem menção em seus trabalhos sobre o assumpto que ventilamos, todavia, esta funcção neutralisadora do órgam hepatico foi evidenciada de um modo cabal, pela concepção de DELAUNEY<sup>2</sup>) oriunda de suas pesquizas sobre a funcção amino-acidolytica desse órgam.

1) ACHARD — Op. cit. vol. 2.0 pag. 1161.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>) DELAUNEY — Les applications biologiques et physiopathologiques du symbole pH. — Journal de Médecine de Bordeaux — 1925 — n.º 17 — pag. 730.

Estas, as suas palavras reproduzidas á letra. Os acidos aminados, productos da digestão da materia azotada, são libertados pelos fermentos proteolyticos do tubo digestivo, e passam assim para o sangue. Ao nivel do figado os acidos aminados, que não foram utilisados pelos tecidos, se degradam, dando em resultado o desdobramento delles em uma base (NH3) e um acido, que são logo transformados em corpos neutros.

Com effeito, o ammoniaco, á medida que se produz, é transformado em uréa, cuja taxa no sangue póde attingir ao dobro no decurso da digestão. A ureopoiese é, pois, não sómente um acto antitoxico, considerando que o ammoniaco é muito mais toxico que a uréa, mas ainda, um acto de regulação do equilibrio acido-base. Da mesma fórma que o grupo basico do acido aminado é rapidamente transformado em corpo neutro, o acido que se produz, apóz a desaminação, tambem desapparece, ou por transformação em corpo neutro, ou por combustão.

O mechanismo da transformação dos acidos organicos, continúa DELAUNEY, em corpos neutros é complexo e menos conhecido que o da transformação do ammoniaco em uréa. Sabe-se, todavia, que um certo numero de acidos derivados dos acidos aminados são geradores de glycogeno e de glycose.

Esta transformação deve ser considerada como um acto de neutralisação reguladora, ao mesmo tempo que, um acto de economia, de recuperação de energia

chimica potencial.

Alguns acidos, derivados dos acidos aminados, não géram glycose, mas corpos cetonicos que normalmente são queimados e dos quaes se encontram traços na urina. O figado, nesta transformação, possúe um papel de primeira ordem. DELAUNEY compara, com muita felicidade, este órgam a um verdadeiro fôrno crematorio, que desembaraça o organismo dos residuos acidos inutilisados, e ao mesmo tempo, lhe fornece calorias necessarias á regulação da thermogenese.

Ainda, entre os elementos formados ao nivel do figado, cumpre-nos citar a acetona, corpo neutro, resultante da transformação dos acidos di-acetico e beta-oxybutyrico, e que se elimina rapidamente pelo pulmão

e pelo rim. A formação de acetona pelo figado deve ser considerado um acto de neutralisação reguladora anti-acido, do mesmo modo que a formação da uréa é

um acto de regulação neutralisadora anti-basico.

Nas condições normaes de funccionamento do figado, a acetona é queimada, á medida de sua producção. Surja, porém, a insufficiencia hepatica e a acetona é excretada, e com ella tambem os acidos diacetico e beta-oxybutirico, que passam para a corrente circulatoria.

Estes acidos fixam, então, uma parte da reserva alcalina, de tal sorte que a reacção sanguinea é alterada. Baixa o pH e um estado de acidose se installa, mercê da insufficiencia da funcção neutralisadora in-

terna do figado.

É possivel que outros órgams intervenham tambem como órgams de combustão dos residuos acidos, isto é, de acidolyse, taes o pancreas, as glandulas thyroide e suprarenal, porém, o papel preponderante da glandula hepatica é incontestavel.

Esses dados de ordem physiologica concordam perfeitamente com a observação clinica. Acidose e însufficiencia hepatica estão tão intimamente ligadas que a presença de corpos cetonicos na urina foi considerada, desde ha muito, como signal de alarma de

um figado insufficiente.

Em summa, o figado, assim como o pulmão e o rim, deve ser considerado um órgam regulador da concentração hydrogenica do sangue, intervindo poderosamente na estabilisação do pH. Seu modo de acção, porém, é, segundo DELAUNEY, por neutralisação interna, e não por eliminação externa.

Da longa resenha que vimos de fazer resalta, de modo inconcusso, que o pulmão, o rim e o figado são os órgams fundamentaes reguladores da reacção hematica. Mercê das actividades synergicas desses órgams, a vida cellular se effectúa, nos sêres superiores, em condições de meio notavelmente fixas.

Os outros órgams, que os ha, e que entram no jogo regulador do pH sanguineo, apresentam, porém, papel secundario. Tal o intestino, que expelle para o meio exterior um certo numero de residuos nocivos ao meio interior, mas que pouca influencia exerce sobre a regulação do equilibrio acido-base. O pH das fézes oscilla entre 7 e 7,5; tal as glandulas sudoriparas que representam, principalmente uma via de eliminação de acidos organicos. O pH do suor, durante o trabalho muscular póde baixar a 5,1. Tal ainda, o factor circu-

lação admittido por WRIGT WILSON 1).

É evidente que o pulmão, o rim e o figado não pódem excercer a referida acção reguladora de que se acham encarregados, si a irrigação sanguinea, que os atravessa, não se faz de um modo normal, pois que, é pelo sangue que elles recebem os radicaes acidos e basicos, a serem excretados ou transformados. Assim, em face de uma perturbação da reacção sanguinea, urge interrogar, não sómente o funccionamento dos órgams que asseguram a alimentação e o funccionamento do meio interior, mas ainda o dos que asseguram a sua mobilidade.

Finalmente WEISSMANN - NETTER, 2) em sua these, apresenta como factor de neutralisação humoral

o equilibrio colloidal dos ionos.

Quanto á accão do systema neutralisador do equilibrio acido-basico do sangue, sob o ponto de vista pratico, isto é, da semiotechnica fundamental, póde ella ser estudada ao nivel dos diversos órgams, atraz considerados, pelos processos seguintes:

- 1.º) Ao nivel do sangue, pela medida da reserva alcalina;
- Ao nivel do pulmão, pela medida da tensão de CO<sup>2</sup> alveolar;
- 3.º) Ao nivel dos rins, pela medida do pH da urina e do coefficente ammoniacal reduzido.

WRIGT WILSON — Neutrality regulations in the body
 Physiological Reviews — 1923 — vol. III, pag. 295.
 WEISSMANN - NETTER — Loc. cit.

- 1.º) É pela analyse do sangue que se determina o valor da reserva alcalina. O methodo mais empregado, e hoje classico, é o methodo de VAN SLYKE, que tem por principio a avaliação dos bicarbonatos pela extracção de CO² total do sangue venoso. As taxas obtidas com este methodo exprimem o volume de CO² a O° e a 760 mm. por 100 volumes de plasma. Para um adulto normal, em repouso, os algarismos encontrados para reserva alcalina são de 53 a 77 volumes, com a média de 65; alem desses extremos começam os valores pathologicos; abaixo temos a acidose e acima a alcalose.
- 2.º) Quanto á medida da tensão de CO² alveolar, ella póde ser feita pelos methodos de HALDANE, e PRIESTLEY, de PLESH e seus derivados. Baseiam-se todos no principio de que a tensão de acido carbonico alveolar é proporcional á tensão de CO² livre do sangue arterial.

Consoante o resultado destes methodos, podemos estabelecer, como pressão parcial normal de CO<sup>2</sup> alveolar a média de 38 a 45 mm. de Hg. podendo baixar, nos casos pathologicos, á taxas minimas de 30 e até 18 mm.

Na pratica, porém, este methodo não é empregado, pelos multiplos inconvenientes que apresenta em face das oscillações da tensão alveolar, sob a influencia das

condições atmosphericas, physiologicas e etc.

3.º) Quanto á medida do pH urinario se faz por meio dos methodos directos já explanados: o methodo electrometrico e o colorimetrico; e o coefficiente ammoniacal reduzido póde ser determinado, de accordo com a fórmula simplificada de SCHRÖDER.

### MODIFICAÇÕES DO EQUILIBRIO ACIDO-BASICO.

O estudo das modificações do equilibrio acido-basico do sangue, como fundamento para a apreciação pathogenica de innumeras perturbações nutritivas, é um dos mais trabalhados capitulos da trophopathologia moderna.

As perturbações condicionadas por esse desequilibrio acido-basico se pódem bifurcar em duas ordens

de factos, perfeitamente distinctos.

Assim, no primeiro caso, observamos um vicio de metabolismo intimo da cellula, com a consequente formação nella, de um modo exaggerado, de substancias acidas ou basicas, normaes ou anormaes, ou ainda uma acceleração ou retardamento da eliminação dessas mesmas substancias.

Estes casos são todos agrupados por BIGWOOD numa primeira cathegoria de affecções e por elle denominadas de acidose ou de alcalose do primeiro typo, ou regulares, como quer COSTE,¹) e nos quaes o mechanismo de regulação neutralisadora funcciona normalmente.

Nestes estados, dá-se um parallelismo constante entre a concentração de CO<sup>2</sup> livre e dos bicarbonatos, assim como, a reserva alcalina acompanha as oscillações do pH.

Ha excesso ou deficit de acidos ou bases com integridade do apparelho neutralisador; são as acidoses

e as alcaloses compensadas.

N'este mesmo grupo, porém, casos ha em que a perturbação do metabolismo é sobremaneira intensa, a ponto de collocar em cheque o mechanismo regulador do pH sanguineo, que se torna, então, insufficiente para

<sup>1)</sup> COSTE — Equilibre acido-basique des milieux biologiques — Troubles de l'équilibre acido-basique. Presse — 1925 — n.º 50 — pag. 844.

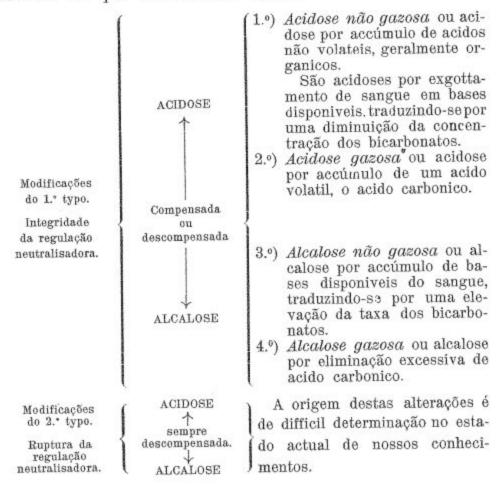
oppôr uma barreira aos effeitos morbidos, então senhores da situação; e assim temos as acidoses e alcaloses

descompensadas.

No segundo caso, porém, as cousas se passam de modo verticalmente contrario. Ahi a regulação neutralisadora não se produz; falta o parallelismo entre a concentração de CO<sup>2</sup> livre e os bicarbonatos; o pH varia sempre, sem relação com a reserva alcalina; a acidose ou a alcalose é sempre descompensada. São as acidoses e alcaloses do segundo typo de BIGWOOD ou os estados de dysregulação neutralisadora ou irregulares de COSTE.

Traslademos para aqui o quadro de BIGWOOD,

resumo do que ácima ficou dicto:



Passemos agora, em rapida revista, as modificações que soffre o mechanismo regulador nos diversos estados morbidos, em que se manifesta um desequilibrio acidobasico, começando com as

## MODIFICAÇÕES DO EQUILIBRIO ACIDO - BASICO DO 1.º TYPO.

1.º) Acidose não gazosa. — Representa o grupo das acidoses por accúmulo de acidos não volateis, ou por exgottamento do sangue em bases disponiveis. Dois são os seus typos essenciaes: a acidose diabetica e a

acidose das nephrites.

Acidose do diabete. — Syndromo de fórma grave do diabete, tem uma invasão insidiosa e evolve por poussées, cada vez mais rebeldes. A somnolencia, a dyspnéa particular, a anorexia, as vertigens constituem os principaes symptomas clinicos, por vezes, incompletos e frustos. As investigações de VAN SLYKE e sua escola mostraram que neste syndromo ha um notavel abaixamento da reserva alcalina e da concentração de CO² livre, podendo aquella attingir, em casos de coma, até 20 e 16 vol. %; quanto á tensão de CO² alveolar RATHERY e BORDET¹) apresentam valores de 33 a 26 mm. de Hg, sendo que, em um caso, na vespera da morte, a taxa encontrada foi de 17 mm. Dão elles a média seguinte:

Acidose leve.... 32 a 38 mm. Acidose média.... 28 a 32 mm. Acidose grave.... abaixo de 28 mm.

Quanto á reserva alcalina (R. A.), MAYERS, citado por ACHARD,<sup>2</sup>) estabelece a escala de gravidade seguinte, confirmada por centenas de analyses feitas por DELORE.

Acidose latente ou leve 53 a 40 vol. Acidose franca . . . . . 40 a 31 vol. Acidose grave . . . . . abaixo de 30 vol.

A acidez urinaria póde ser muito pronunciada e attingir o valor de pH igual a 4,7, que é o coefficiente maximo de acidez ionica observado. O coefficiente

RATHERY e BORDET. — La tension de l'acide carbonique dans l'air alveolaire comme méthode d'appreciation de l'acidose dans le diabète. — Paris Médical — Maio 1921 — Pag. 380.
 ACHARD — Op. Cit. Vol. 1.º Pag. 191.

ammoniacal reduzido (C. A. R.) eleva-se ácima do normal, até valores de 12 e 15, permanecendo nos limites normaes, isto é, de 2 a 6, quando o diabetico não apresenta intoxicação acida.

Fóra dos casos de coma, a compensação, geralmente, se dá e assim, com uma R. A. de 30 volumes, encontrar-se-á uma pressão parcial de CO<sup>2</sup> inferior a 30 mm. e um pH do sangue um pouco abaixo da normalidade. (pH = 7,30). No coma, ao envez, a descompensação é completa; o pH baixa extraordinariamente, podendo ir até 6,85 como nos casos de CULLEN e BIGWOOD.

Acidose das nephrites. — "Depois da acidose diabetica, é, sem duvida, a acidose nas nephrites a que tem provocado maiores estudos." (ANNES DIAS. 1) De conhecimento recente, e estudada especialmente pelos americanos, a acidose das nephrites agudas ou chronicas é uma acidose geralmente compensada. Ella é explicada actualmente pela perturbação da funcção renal, que torna o rim impermeavel á eliminação dos radicaes acidos, da funcção de poupança das bases humoraes e, provavelmente, pela influencia desreguladora de um disturbio metabolico.

Esta pathogenía está longe, porém, de ser decisiva. (LABBÉ)

Certamente, em alguns casos, as perturbações do metabolismo da agua, com a producção de edemas, excercem, tambem, a sua influencia. A. R. A. acha-se diminuida nas nephrites chronicas azotemicas, em periodos avançados de evolução dellas, e essa baixa foi considerada como elemento de prognostico. Nas nephrites hypertensivas ou albuminuricas, sem retenção ureica, a. R. A. conserva-se, segundo DELORE, normal ou excepcionalmente muito pouco diminuida.

No curso das nephrites agudas e sub-agudas só ha diminuição de R. A. quando a lesão renal grave é acompanhada de notavel retenção de uréa.

ANNES DIAS — Acidose em pathologia — Brasil Medico — 1925 — II — n.º 23 — pag. 329.

Ha assim, relação estreita entre a acidose e a azotemía, sem haver comtudo, parallelismo proporcional

entre as taxas respectivas.

A diminuição da tensão de CO<sup>2</sup> alveolar foi verificada por PEABODY, RATHERY e BORDET, etc. Sob o ponto de vista da reacção urinaria, o pH póde ser muito acido, ou ao contrario, fracamente acido e mesmo neutro, dependendo das modalidades da insufficiencia renal. O C. A. R., no caso, é geralmente baixo, devido á falta de elaboração de ammoniaco pelo rim.

No que respeita á relação da acidose e da uremia, os resultados são contradictorios e SONNE e JARLOEV, citados por BIGWOOD observaram, ao contrario, um estado de alcalose (pH hyperalcalino) em dois doentes que apresentavam caimbras e convulsões uremicas.

Deixaremos de trazer á baila, apenas nos referindo por alto, os trabalhos modernos de ZONDEK, PETERW e SIEBERT, proficientemente explanados no estudo do prof. ANNES DIAS¹) sobre a interessante questão do equilibrio dos ionos Ca e K nas suas relações com a natureza intima do disturbio, da funcção renal e o syndromo uremico. Por estes estudos se verifica que existe uma calcipenia na insufficiencia renal, que deve ter forçosamente influencia no mechanismo da regulação do equilibrio acido-base.

Terminaremos, emfim, com as palavras de LABBÉ<sup>2</sup>):
"Quoi qu'il en soit, si l'acidose des néphrites nous parait encore inexpliquée, on est au moins d'accord sur le fait qu'il ne s'agit point d'une cétose comme dans le diabète, bien que le déséquilibre acido-basique puisse atteindre un degré aussi élevé que chez les diabétiques et conduire a une syndrome d'acidose mortel."

Acidose do jejum — Foi estudada por varios auctores, graças á observação de um jejum de 42 días de duração, o mais longo registado no homem. (M. LABBÉ)<sup>3</sup>). Segundo este auctor, se trataria, no caso, de uma cétose, que attingio o maximo no 7°. día, com

<sup>1)</sup> ANNES DIAS — Loc. cit.
2) LABBÊ — L'équilibre acide base dans la physiologie et la pathologie — Annales de Médecine — 1926 vol. XIX pag. 337.
3) LABBÉ — Relatorio sobre a acidose — XVIII.º Congresso Francêz de Medicina, em Nancy — Julho 1925. Presse — 1925 — n.º 63 — pag. 1063.

baixa posterior expontanea, revelada pelos signaes chimicos urinarios, sem acidose verdadeira; ha uma especie

de adaptação ao jejum.

No caso vertente, a carencia de hydratos de carbono no jejum determina o vicio do metabolismo dos acidos graxos, com a consequente formação de corpos do grupo cetonico. Na observação de BIGWOOD, de um jejuador, a. R. A. era de 20 vols. por %; a pressão de CO² alveolar inferior a 20 mm de Hg; o pH, no entretanto, se encontra no limite inferior da normalidade (pH = 7,33); o pH urinario baixou fortemente e o C. A. R. attingiu algarismos muito elevados (acima de 20). Releva notar, todavia, que estas modificações do equilibrio acido-basico começam a se produzir sómente do 3.º dia de jejum em diante.

Esta intoxicação acida se observa, principalmente, na criança submettida á dieta hydrica absoluta, que

determina nella uma acidose descompensada.

Aqui cabe tambem collocarmos a acidose que se observa nas crises de vomitos paroxysticos da infancia, em que a excreção de corpos acetonicos, a ammoniuria, a amino-aciduria levaram os pediatras a admittirem uma insufficiencia hepatica.

Esta acidose de inanição se observa tambem, segundo COSTE, nas affecções do tubo digestivo, principalmente nos cancros do estomago, intestino, figado ou esophago, nas crises gastricas da tabes, etc. O termo

final é o coma dyspeptico.

Nos syndromos de estenose pylorica póde se observar, ou um coma dyspeptico em que a acidose seja a causa, ou crises de tetania, ligadas á alcalose.

Estados febris. — É um ponto ainda a ser resolvido o estudo do equilibrio acido-basico nos estados febris. Resultados contradictorios têm sido obtidos devido a que factores varios e independentes tendem a influenciar este equilibrio. De todas as pesquizas praticadas, a respeito, resalta que o effeito global do desequilibrio pende para uma acidose.

Ainda, no caso particular da pneumonia lobar aguda, em que a avaliação indirecta do pH revela que o sangue se torna mais acido, devemos considerar, antes de mais nada, a intervenção de um factor respiratorio

acidosante, a saber: a condensação do tecido pulmonar que oppõe um obstaculo mechanico ás trocas gazosas, sendo a renovação do ar alveolar entravada. (BĬGWOOD)

Emfim, da analyse do equilibrio acido-base no impaludismo, por intermédio do C. A. R., feita por NOERVIG e LARSEN, da Dinamarca, resulta que, durante os accessos febris, se encontra uma elevação desse coefficiente. D'onde se conclúe que o accesso febril se caracterisa por um acidose, em relação com o metabo-

lismo que o desencadeia.

Affecções gastro-intestinaes agudas e chronicas da infancia. Existe em todos estes casos uma diminuição da R. A., sendo esta acidose bem compensada. CZERNY, KELLER e outros attribuiram esta acidose a um disturbio da digestão das gorduras, produzindo acidos que são reabsorvidos no intestino. O conteúdo intestinal, reservatorio de bases fixas do organismo, é expellido com as descargas diarrheicas, que as subtrahe, assim, do meio interior, na opinião de STEINITZ, tornando o meio mais acido, motivo por que todos os syndromos coleriformes são fortemente acidosantes.

Acidose experimental. — Pela ingestão ou injecção de radicaes acidos conseguiram varios experimentadores determinar um verdadeiro estado de acidose experimental.

EYE e HENRIQUEZ, fazendo cabras ingerirem acido chlorhydrico diluido durante 4 semanas, conseguiram um notavel abaixamento do pH sanguineo.

(pH = 6,79).

WALTER mostrou tambem, em experiencias classicas, como uma injecção intra-venosa de acido chlorhydrico, na dóse de 0,90 grs. por kilo de animal, determina rapidamente a morte por acidose. As experiencias de DESGREZ e SAGGIO, de EHRMANN, M. LABBÉ e VIOLLE, com acidos organicos, menos fortes que o HCl, produziram acidoses mortaes semelhantes, pela sua symptomatologia, á do coma diabetico. (M. LABBÉ) 1)

HAGGARD e HENDERSON obtiveram os mesmos resultados, injectando NaCl nas veias de cães, de grande estatura; no caso, porém, apóz um curto periodo de

<sup>1)</sup> LABBÉ - Loc. cit.

descompensação, o equilibrio acido-basico normal se restabeleceu. BIGWOOD empregou, com fins therapeuticos, para combater a alcalose do comicial, a ingestão de uma certa quantidade de acidos, e obteve uma acidose moderada, reguladora do equilibrio viciado da epilepsia. NÖRVIG e LARSEN. com a ingestão de acido sulfurico, encontraram um augmento do C. A. R. da urina.

Apresentam estas observações, sem duvida, um grande interesse clínico, pois que fornecem ellas um processo seguro, como meio therapeutico, na regulação

da reacção sanguinea dos estados de alcalose.

Assim, foram empregados certos saes de acidos fortes: o chloreto de calcio e o de ammonio, que têm incontestavel acção acidosante, porque produzem uma baixa do pH urinario, quéda da tensão do CO<sup>2</sup> alveolar e augmento da secrecção renal do ammoniaco.

TURPIN e GUILLAUMIN verificaram, no homem, notavel acção acidosante dos dois chloretos. (COSTE)

Finalmente, este auctor, estudando as relações da Acidose com o systema osseo, cita o caso de BLUM que, em um doente de osteomalacia, observou a baixa da reserva alcalina e augmento do calcio ultrafiltravel no sangue; e explica: a acidose, enfraquecendo a valencia acida dos constituintes proteicos do osso, diminúe sua affinidade para os cationos Ca redundando na descalcificação.

No rachitismo tambem ha baixa de R. A. (BLUM, DELAVILLE e VAN-CAULAERT).

2.º) Acidose gazosa. — Esta especie de acidose se caracterisa pelo accúmulo de gaz carbonico no organismo. Este accúmulo se dá, ou pela producção excessiva de CO², ou pela insufficiente eliminação desse mesmo gaz. O primeiro caso se verifica no esforço physico prolongado, com estafa; o segundo se observa nas affecções chronicas ou agudas do apparelho respiratorio e nos syndromos cardio-renaes descompensados.

No esforço physico prolongado, com estafa, ha necessariamente desequilibrio acido-basico do sangue. Ahi produz-se uma acidose, em parte gazosa, pelo acido carbonico, em parte devida á formação de acido lactico. A acção destes dois acidos, fazendo-se sentir em sentido inverso sobre a R. A., CO2 tendendo a augmental-a e o acido lactico a diminuil-a, resulta que as taxas da reserva alcalina são variaveis.

A tensão de CO<sup>2</sup> alveolar é, assim, fortemente

augmentada.

Esta descompensação é restabelecida por uma superventilação pulmonar compensadora, que diminúe a pressão de CO<sup>2</sup> alveolar, sendo ella reforçada pela acção do rim que eleva, segundo HASSELBACH, o coefficiente ammoniacal reduzido.

Acidose circulatoria. — É esta uma acidose por insufficiencia de eliminação de CO<sup>2</sup>. O papel da estase circulatoria, encontradiça nos syndromos cardio renaes descompensados, com edemas, como factor de acidose, é incontestavel. De facto, a diminuição da corrente sanguinea constitúe, evidentemente, um obstaculo á sufficiente eliminação de CO2 que se accumúla no sangue, elevando a taxa de bicarbonatos.

DAUTREBANDE,1) fazendo o estudo comparativo da reserva alcalina do sangue arterial e do venoso, nos casos de descompensação cardiaca, verificou que ha uma forte desproporção entre os dois sangues, isto é, emquanto o pH venoso baixa, o pH arterial se eleva; d'um lado a acidose venosa, d'outro lado a alcalose arterial. Assim, o sangue, soffrendo uma expoliação de agua para constituir os edemas, concentra-se e apresenta uma elevação de pressão local de acido carbonico, d'onde a acidose venosa. Quanto á alcalose arterial, é ella uma alcalose gazosa, resultante da superventilação pulmonar compensadora.

A observação clinica, de accordo com as ideias de DAUTREBANDE, mostra que a R. A. baixa evidentemente no decurso da descompensação carvdiaca e se eleva, á medida que a compensação se restabelece.

Affecções agudas ou chronicas do apparelho respi-ratorio. Na tuberculose pulmonar avançada, na pneu-

DAUTREBANDE. — Relatorio sobre a acidose — XVIII Congresso Francês de Medicina, em Nancy, Julho — 1925 — Presse — 1925 — pag. 1063.

monia lobar, na broncho-pneumonia, na asthma, etc. ha um obstaculo mechanico ás trocas respiratorias, ou por condensação do tecido pulmonar, ou insufficiencia muscular do pulmão ou por dilatação bronchica accarretando uma impermeabilidade á eliminação de CO<sup>2</sup>. Em todas essas affecções ha um desequilibrio acidobase, isto é, uma acidose gazosa, habitualmente compensada, com pH normal, sendo elevada a concentração dos bicarbonatos.

Na tuberculose pulmonar, pesquizas foram feitas por CORDIER e DELORE.1) Estes auctores chegaram á conclusão de que a reserva alcalina só diminúe, excepcionalmente, nos casos graves, em franca evolução; em um destes casos o doente estava em agonia. Entretanto, a R. A. jamais desceu abaixo de 45; eram casos de lesões pulmonares extensas com obstaculo consideravel á respiração. O phenomeno inicial é a retenção de CO<sup>2</sup> alveolar pela insufficiencia respiratoria, dahi a acidose gazosa, que é quasi sempre compensada por uma elevação secundaria da reserva alcalina. O pH foi tambem determinado por esses autores com o methodo electrometrico. Em geral, foi encontrado nos limites normaes; quando o pH passava de 7,5, havia signaes de franca evolução; analyses feitas, em serie, nos mesmos individuos, indicaram que o pH augmentava ou diminuia conforme as lesões estavam ou não em evolução; o augmento do pH provindo, pois, de uma alcalose gazosa por anoxhemia.

Acidose e alcalose gazosas não se exclúem, por-

tanto, nos tuberculosos.

Na asthma, no espasmo da glotte, ha uma retenção aguda de CO<sup>2</sup> nos alveolos, produzindo uma acidose gazosa, que é logo compensada pelo jogo do mechanismo regulador da reacção sanguinea. Assim tambem, toda a vez que ha paralysia dos centros respiratorios, tal o caso da acção da morphina, pela insufficiencia da respiração pulmonar, ha uma estase de CO<sup>2</sup> no sangue arterial, mas a compensação, para logo, se produz,

ORDIER e DELORE — Recherches sur l'équilibre acidebase des tuberculeux pulmonaires — XVIII Congresso Francês de Medicina em Nancy 1925 — Presse — 1925 — pg. 1111.

porque a curva de dissociação da oxyhemoglobina se eleva (HENDERSON e HAGGARD) bem como o C. A.

R. (HASSELBACH).

Experimentalmente se obtem a acidose gazosa pela respiração em uma atmosphera sobrecarregada de acido carbonico. Dois casos pódem se dar; ou a asphyxia é lenta e, neste caso, a acidose é logo compensada com a elevação da taxa dos bicarbonatos e normalisação do pH, augmento da acidez urinaria e da secreção ammoniacal; ou a asphyxia se produz de chofre, e, neste caso, o mechanismo regulador, siderado, não entra em acção; havendo um léve esboço de compensação, que logo desapparece com a diminuição progressiva do pH, acompanhando a alta da tensão de CO² alveolar e a quéda da reserva alcalina.

Quanto ás modificações do equilibrio acido-base na gravidez, a despeito dos resultados contradictorios de BIGWOOD, que colloca estes casos em um paragrapho á parte na sua classificação, podemos, todavía, affirmar com a maioría dos observadores, que ha uma

acidose, não gazosa, na opinião de COSTE.

WEISMANN-NETTER affirma que se encontra, na gravidez, uma acidose quasi sempre compensada.

(pH = 7.36 e R. A. = 43.8).

Nas mulheres, em trabalho de parto, ou pouco depois do delivramento, este auctor encontrou um pH = 7,30 e R. A.= 40,1, então, em estado de acidose descompensada. Si a mulher amamenta, a acidose se prolonga, apóz o parto.

Assim a acidose gravidica tende a se impôr.

No periodo premenstrual se observa, tambem, uma baixa de R. A. que logo se normalisa nos primeiros

dias das regras.

Insufficiencia hepatica e acidose. Pelo estudo que fizemos sobre o papel importante do figado na regulação do equilibrio acido-basico, do sangue, compreende se facilmente, o quanto soffrerá este equilibrio com o dysfunccionamento do referido órgam. Uma acidose grave se encontra nas affecções hepaticas: na ictericia grave, em certos comas hepaticos, na lithiase biliar infectada, etc., isto é, em todos os casos em que ha

franca insufficiencia do figado A R. A. não se modifica nas cirrhoses sem insufficiencia.

LABBÉ considera os vomitos incoerciveis da prenhez, com acidose, como causados por alteração funccional do figado.

3.º) Alcalose não gazosa. — A alcalose não gazosa póde ser produzida, ou por um augmento anormal da taxa de bicarbonatos, ou por uma subtracção ao sangue de radicaes acidos que nelle circulam.

Como typo do primeiro caso, temos a alcalose produzida pela ingestão de saes alcalinos. Nos casos de ingestão de bicarbonatos ou de phosphatos bimetallicos (NaºHPO⁴) de injecção de carbonato de soda, observa-se pronuncida elevação do pH sanguineo. A compensação se faz, no caso, se a alcalose é moderada, mercê de uma diminiução da ventilação pulmonar com augmento da tensão de CO² alveolar; se, porem, a alcalose é intensa, a compensação não se produzirá, conservando-se o pH em nivel elevado (pH = 7,51) traduzindo-se, sob o ponto de vista clínico, pelos symptomas classicos da tetania, com ou sem accidentes convulsivos. No doente de TILLESTON e UNDERHILL a. R. A. elevou-se de 21 (acidose) até 80; e de 19,5 a 87 no de GRANT.

Quanto á alcalose do segundo caso, isto é, a produzida pela subtracção de radicaes acidos ao meio circulante, temos a considerar em primeiro lugar, a alcalose physiologica da digestão. Sabemos que, durante o periodo digestivo, para a producção do succo gastrico, a mucosa do estomago arrebata os ionos Cl dos chloruretos sanguineos, pondo em liberdade os ionos Na e K que são, em seguida, neutralisados pelo CO² circulante. Resulta, d'est'arte, uma elevação da taxa de bicarbonatos, com o consequente abaixamento da tensão de CO² no sangue.

O mechanismo regulador do equilibrio acido-basico, solicitado a intervir para restabelecer o referido equilibrio, recorre á ventilação pulmonar, que, tornando-se mais moderada, eleva, para o fim collimado, a tensão de CO<sup>2</sup> alveolar.

Nas affecções do tubo digestivo, acompanhadas de vomitos incoerciveis, taes como a estenose do pyloro, observa-se uma alcalose bem pronunciada, devido a que o producto da secrecção gastrica eliminado, acarreta comsigo regular quantidade de ionos Cl. Em geral, esta alcalose é descompensada, elevando-se a taxa dos bicarbonatos do sangue, por vezes, até á cifra de 100 vol. % de CO², observando-se então, com frequencia, nestes casos accidentes tetaniformes.

4.º) Alcalose gazosa. — Esta fórma de alcalose se verifica, em consequencia de uma hyperpnéa voluntaria, por eliminação excessiva de acido carbonico do meio humoral. O desequilibrio acido-basico é, então, descompensado pela rapidez do processo. Ha quéda da R. A.; o pH do sangue se eleva, attingindo á pH = 7,80, valor mais elevado de pH sanguineo, até hoje observado; elevação tambem do pH urinario e diminuição do C. A. R.

É na vigencia destas modificações que a tetania generalisada se manifesta; a tetania por hyperpnéa.

Não trataremos com minucia, aqui, da relação existente entre as alcaloses e os disturbios do tonus muscular, referindo-nos apenas, ao de leve, á estreita ligação desta relação com a chronaxia. É de observação antiga que a respiração forçada póde produzir contracturas. Assim, a experiencia de TURPIN, citado por COSTE. Um individuo, respirando profundamente, com um rythmo de 35 a 40 respirações por minuto, começa a sentir ao cabo de dois a trez minutos, formigamentos nas extremidades. Continuando a prova, 5 a 10 minutos após, observa-se que as mãos tornam-se rigidas e se contrahem, apresentando o aspecto classico da mão de parteiro, ao mesmo tempo que outros phenomenos de tetania se apresentam: carpo — espasmo, CHVOSTECK bilateral, clonus do pé e da rotula, etc.

Um quarto de hora depois todos os symptomas, acima enumerados, chegam ao auge de intensidade, para cederem com a terminação da hyperpnéa, assim mesmo 5 a 10 minutos della terminada. Eis os algarismos obtidos por TURPIN:

Antes da hyperpnéa – pH = 7,35; R. A. =  $64 \text{ vols. } \text{CO}^2 \%$ .

15 minutos após o inicio: pH = 7.51 R. A. = 54.7 vols. CO<sup>2</sup> %.

Eis o syndromo typico da alcalose gazosa, com a queda dos bicarbonatos e elevação do pH.

Parallelamente aos symptomas clinicos e ao desequilibrio humoral, nota-se uma elevação progressiva da chronaxia neuromuscular (unidade do tempo de passagem da corrente electrica).

Em summa, COSTE¹), recapitulando o assumpto affirma: "Ce qu' on peut á l'heure actuelle retenir, c'est le remarquable parallélisme entre les trois éléments du syndrome de l'hyperpnée: l'élement chimique, l'alcalose; l'élement physiologique, l'ascention brusque de chronaxie musculaire et surtout nerveuse dans les territoires électivement intéressés par les contractures."

Sob o ponto de vista clinico, podemos ainda encontrar, não mais uma hyperpnéa voluntaria, mas reflexa, como sóe succeder nos estados pathologicos caracterisados pela falta de oxygenio, ou mais propriamente, anoxemia; é a hyperpnéa como reacção de defesa.

Nella se produz, tambem, nas mesmas condições, uma alcalose gazosa, mais attenuada e bem compensada, verificando-se, sobretudo, no sangue arterial. O pulmão é solicitado a augmentar a sua ventilação. É o phenomeno da capnéa de MOSSO. Esta modificação é de frequente encontradiça no mal da montanha, na anemia aguda posthemorragica, na intoxicação oxicarbonada, e, de um modo geral, em todos os processos morbidos em que a funcção da hemoglobina se altera.

Da mesma especie é a alcalose que se observa em seguida aos banhos quentes. A superventilação reflexa procura restabelecer a regulação thermica do corpo por uma evaporação exaggerada de vapor d'aggua, produzindo um esperdicio de CO<sup>2</sup> a alcalose referida.

<sup>1)</sup> COSTE - Loc. cit.

# MODIFICAÇÕES DO EQUILIBRIO ACIDO-BASICO DO 2.º TYPO ou

### SYNDROMOS DE DYSREGULAÇÃO, DE COSTE.

Neste grupo geral, ao contrario do outro, que vimos de estudar, em que os varios estados morbidos apresentam um desequilibrio acido-basico, mais ou menos compensado, vamos estudar as diversas affecções, cuja ruptura da regulação neutralisadora se faz de um modo immediato e brusco, sem compensação. Nelle estuda BIGWOOD a acidose do choque anaphylactico, o somno anesthesico e os syndromos alcalosicos das tetanias infantil e parathyreopriva, e a epilepsia.

1.º) Acidose de dysregulação. No choque anaphylactico propriamente dicto (choque serico), observa-se um syndromo de acidose descompensada, que se revela pela medida do pH sanguineo e da reserva alcalina.

Desde ha muito que BLACHSTEIN já entrevíra a noção de uma acidose franca no momento do choque. As pesquizas de BIGWOOD, COGNIAUX e COLLARD revelaram que o choque se acompanha de uma acidose insolita, pois que, o pH do sangue se precipita em poucos minutos, á 6, 8 e 6, 9; a taxa dos bicarbonatos cáe a menos de 30 vols., ao passo que a pressão parcial de CO² eleva-se extraordinariamente, attingindo cifras acima de 100 mm. de Hg.

A divergencia tão accentuada, entre as curvas de CO<sup>2</sup> livre e de CO<sup>2</sup> combinado revela uma ruptura pronunciada da regulação neutralisadora.

Observações analogas foram feitas no choque traumatico e cirurgico, assim como, nas injecções intravenosas de colloides metalicos, taes como o electrargol. No choque cirurgico as verificações de HENDERSON, ZUNZ, CANNON, etc., deram para reserva alcalina uma cifra inferior a 30. ROBERTS, citado pelo prof. ANNES

DIAS,¹) estudou a acidose traumatica, observando a sua frequencia, principalmente, nas lesões da cabeça e do abdomen, sendo os individuos moços mais expostos a esta complicação.

"Para PAULO RIO BRANCO, o choque cirurgico é, antes de tudo, um choque acidosico, ou em outros termos, a acidose aguda post-operatoria constitue o maior inimigo do cirurgião e do operado." (ANNES DIAS)

Somno anesthesico. No decurso da anesthesia pelo ether ou pelo chloroformio observa-se igualmente uma acidose franca, com rapida diminuição da R, A., coincidindo com uma elevação da pressão parcial de CO² no sangue e baixa do pH, a despeito da observação de HENDERSON e HAGGARD que assignalaram, na anesthesia pelo ether, uma alcalose por superventilação pulmonar, resultante esta de uma excitação do centro respiratorio.

2.º) Alcalose de dysregulação. Pertencem a esta especie de alcalose a epilepsia essencial e as tetanias, a infantil e a parathyreopriva.

Epilepsia essencial. JARLÖV, citado por ACHARD<sup>2</sup>) nas suas investigações sobre a concentração hydrogenica do sangue na epilepsia, encontrou uma tendencia para a alcalose, antes das crises, emquanto que apóz estas, ha ao contrario, uma acidose. Com BISGAARD e NÖR-VIG, este mesmo autor chegou á conclusão de que o epileptico apresenta um accúmulo de substancias alcalinas no sangue, dando lugar á reação regularisadora do organismo pela producção excessiva de acidos, durante os ataques.

BIGWOOD<sup>3</sup>), porém, discorda do ponto de vista destes auctores, para affirmar que a hyperalcalinidade do sangue, no comicial, não é devida a um accúmulo

<sup>1)</sup> ANNES DIAS. - Loc. cit.

ACHARD — Op. cit. vol. I. — pag. 197.

<sup>3)</sup> BIGWOOD — L'équilibre physico-chimique du sang dans l'epilepsie — Annales de Médecine — 1924 — vol. 15, pag. 33.

de substancias basicas, mas a uma ruptura do mechanismo regulador da reacção humoral. Para este auctor, ha na epilepsia uma alcalose descompensada, sem modificação da reserva alcalina.

O mesmo desvio de regulação se observa no metabolismo do ammoniaco urinario, não offerecendo o C. A. R., antes dos ataques, modificações importantes, em perfeito desaccordo com a alcalose sanguinea.

A origem destas modificações do equilibrio ionico do sangue não tem ainda explicação plausivel. BIG-WOOD, entretanto, attribúe as manifestações convulsivas da epilepsia, determinadas pela alcalose, como as da tetanía, á carencia em ionos Ca do meio sanguineo, á calcipenía.

A respeito, opinam varios auctores que existe uma relação entre a excitabilidade muscular e a alcalose.

E COSTE, PAGNIEZ e SOLOMON resaltaram o contraste verificado, em certas alcaloses, entre as fundas variações do pH sanguineo e a inactividade do systema regulador da reserva alcalina.

Sería prematuro concluir, diz COSTE¹) que as contracturas, as convulsões da epilepsia, etc. sejam si não causadas, ao menos preparadas pela quéda do Ca ionisado. Quer-nos, todavía, parecer que os trabalhos modernos sobre o metabolismo do calcio estão talhados a resolverem tão importante questão, em cujo apoio militam razões qual a qual mais poderosa.

As tetanias — Duas são as theorias que actualmente se defrontam, disputando a primazia na explicação pathogenica das manifestações da tetanía: a theoria alcalosica e a da calcipenia.

A theoria alcalosica estabelece relações de causa e effeito entre a alcalose manifesta, que experimentações reiteradas têm posto em evidencia, e os symptomas classicos da tetanía.

Assim WILSON, STEARNS e THURLOW, nas suas experiencias em animaes parathyroidectomisados, en-

<sup>1)</sup> COSTE - Loc. cit.

contraram, antes das crises de tetanía, um desequilibrio acido-basico do plasma, no sentido de uma franca alcalose irregular e descompensada, isto é, augmento do pH do sangue, da tensão de CO² alveolar e da excreção do ammoniaco urinario, sem modificações da R. A.

Apóz as crises, este syndromo alcalosico é substituido pela acidose.

MAC CANN confirma as mesmas variações observadas, ao passo que, auctores outros, sem esteio em pesquizas rigorosas, procuram contestar as affirmações acima.

SAINTON, BOURGUIGNON, TURPIN e GUIL-LAUMIN¹), porém, retomaram a questão e, apoiados em meticulosa e prolongada observação de um caso de tetania parathyreopriva, no homem, concluiram, de modo francamente favoravel á theoria da alcalose. As cifras encontradas por esses auctores são as seguintes: no periodo de tetanía latente o pH sanguineo era de pH = 7,40 sem modificação da R. A. que era de 64,7 vol; em estado de crise imminente o pH se eleva a 7,55 com uma R. A. = 56,2 vol.

TURPIN, em seguida, com os mesmos collaboradores, viu confirmadas as suas conclusões pelo effeito nitido e immediato que a medicação acidosante exerce sobre as manifestações symptomaticas da tetania.

Ha muito tempo, aliás, é conhecido o effeito therapeutico efficaz do chloreto de alcio, sal acidosante por excellencia, nas tetanías, principalmente a infantil.

Em fim, a chronaxia varía tambem de accordo com as flutuações do equilibrio acido-basico e com as manifestações symptomaticas. No estado de tetania latente TURPIN encontrou a chronaxia do terceiro interosseo direito (ponto motor) sempre augmentada, cerca de tres vezes o seu valor normal, variando de 0,86 a 0,92; no estado de crise imminente a chronaxia do mesmo

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>) SAINTON, BOURGUIGNON, TURPIN e GUILLAUMIN — La tetanie parathyreoprive latente post-operatoire — Annales de Médecine — 1925 — Vol. 17 — pag. 161.

musculo chegou a mais de quatro vezes o mesmo valor, isto é 1,40; durante o accesso, ella ainda augmenta, attingindo, a do 4º interosseo direito, no ponto motor, 3,12 o com leve galvanotonos.

As contracturas attenuando-se expontaneamente no fim de um quarto de hora, a chronaxia diminue até 0,68 o para subir ligeiramente, pouco depois, a 1,92 o.

Quanto á tetania infantil, o eschema humoral da crise estabelecido pelas pesquizas de varios auctores corre oiro e fio com o da tetania paratyreopriva.

Assim TURPIN tambem encontrou uma alcalose nas espasmophilias latentes da infancia com o seguinte quadro: pH = 7,44 e R. A. = 52,3 vol., sendo a R. A. menor, normalmente, na criança do que no adulto.

Nos casos de espasmophilia manifesta, a alcalose é mais accentuada, com pH = 7,53 e R. A. = 46,9. Portanto, a alcalose descompensada é irregular, em que a R. A. não cede ás oscillações do pH sanguineo.

Quanto ás variações da chronaxia, não poderam ser estudadas na infancia. (COSTE).

A outra theoria pathogenica da tetania invoca, para explicar os phenomenos desta, uma diminuição do calcio no sangue, uma calcipenía, ou antes, um desequilibrio entre as proporções das tres fórmas, sob as quaes este corpo se encontra no sangue, a saber: albuminato, sal inorganico não ionisado e sal ionisado, ou ainda a diminuição do calcio, em relação aos antagonistas, sodio e potassio, ligados todos na fórmula de LOEB:

$$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$$

Segundo BIGWOOD e LOEB, toda diminuição do iono Ca excerce uma influencia espasmophilica, assim

como, toda elevação dos ionos alcalinos, principalmente do iono K.

Mas, longe de se oppôr á primeira, esta theoria a completa.

E TURPIN, em seu estudo sobre a tetania parathyreopriva, reúne em uma synthese elegante as duas theorias, e da alcalose e a da calcipenia. (COSTE).

Si a alcalose determina a tetania, é produzindo a, calcipenia, porque o calcio ionisado baixa na alcalose e esta baixa é a causa principal das contracturas.

Ponde remate, agora, á nossa longa peregrinação por essas ínvias veredas de um dos mais palpitantes capitulos da trophopathologia, seja-nos licito fazel-o com as palavras de oiro com que a visão genial de CLAUDE BERNARD pôz em evidencia a solidariedade funccional dos órgams da nutrição:

"Tous les actes, aussi variés soient'-ils, n'ont qu'un but: celui de maintenir constantes les conditions de la vie dans le milieu intérieur."

