

Sobre o mecanismo de formação das hyperglobulias de origem toxica *

por

W. O. Cruz

(Nota prévia)

Em trabalho anterior (Cruz, 1934) tivemos a oportunidade de verificar que a administração de tetrachloreto de carbono e de thymol, mesmo em doses medicamentosas, provoca em doentes ancylostomados um augmento numerico de globulos vermelhos bastante apreciavel. Mostramos então, que este resultado não deveria ser interpretado por uma verdadeira regeneração da anemia encontrada nos doentes observados, mas antes, de accôrdo com factos citados no dito trabalho, ser tomado como o effeito de uma simples concentração sanguinea.

Agora, ao contrario do que primitivamente supuzeramos, verificamos que tambem a administração de essencia de chenopodio, provoca o mesmo augmento globular, se bem que de uma maneira mais lenta (Quadro 1).

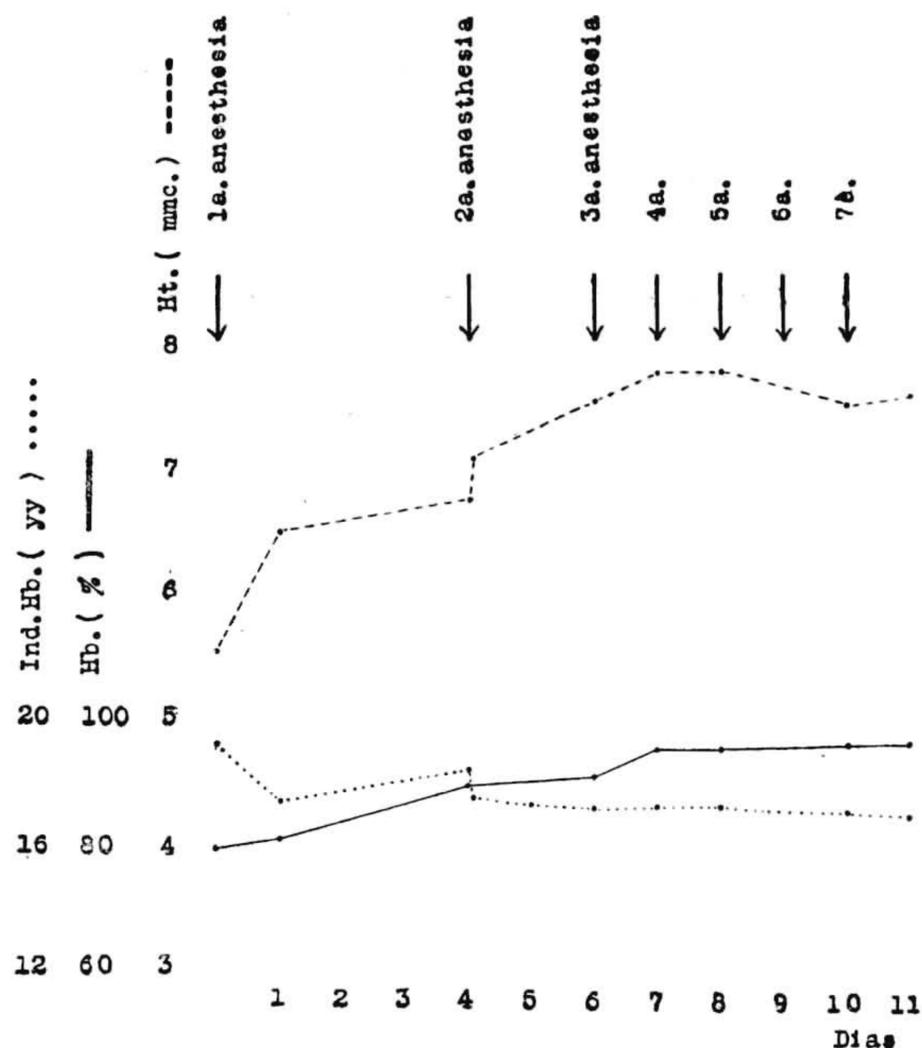
Quadro 1

Caso 1	Ht. mm ³	Hb. o/o	Hb. grs.	Hemat. o/o	Vol. μ c.	Hb. $\gamma\gamma$	Sat. o/o	
6-10-34	2,68	30	4,2	16	60	15,5	26	
10-12-34	4,23	44	6,1	21	50	14,4	29	Após 3 vermifugos de chenopodio.
2-2-35	5,27	53	7,3	30	57	13,8	24	Após mais 2 vermifugos de chenopodio.
Caso 2								
4-10-34	2,35	23	3,2	15	64	13,6	22	
23-4-35	4,64	53	7,3	30	65	15,7	24	Após 5 vermifugos de chenopodio.

* Recebido para publicação a 7 de Fevereiro de 1936 e dado a publicidade em Maio de 1936.

A presente nota procura elucidar o mecanismo destas hyperglobulias de origem toxica, vindo apresentar algumas experiencias praticadas em cães, com outras substancias tambem hyperglobulinogenas, taes como o chloroformio e a chloretona. Aqui apresentaremos unicamente um numero reduzido de casos, seleccionados entre os mais typicos, reservando para momento opportuno um estudo mais completo e aprofundado da questão.

O aspecto commumente encontrado nas anesthesias prolongadas com o chloroformio em cães adultos, é aquelle que está representado no graphico I. Com a chloretona o phenomeno é geralmente mais violento tal como se verifica no quadro 2.



Graphico 1 — Cão n. 2 — Femea — Peso = 4 k. 200.

Processo de anestesia: — Primeiros 15 minutos com ether, em seguida chloroformio durante 1 hora e meia a duas horas. Na 2a. anestesia a verificação hematologica foi feita 1 hora após o inicio.

Após a 7a. anestesia sacrificou-se o animal, cuja autopsia revelou intensa degeneração hepatica, extensas hemorragias em ambos pulmões, e um aspecto peculiar do baço, que mostrava-se contrahido, um pouco retorcido sobre si mesmo e duro á palpação.

Ao córte, este órgão apparecia quasi exsangue, deixando sahir sómente uma pequena gotta de sangue mesmo depois de forte pressão digital.

Quadro 2

Cão nº. 12. Macho. Peso — 11k. 900

	Ht. mm ³	Hb. o/o	Ind. Hb. %
Antes da anestesia	5,00	75	21,2
1 dia após	6,21	86	20
2 dias após	6,05	80	18,2

Processo de anestesia : — Injectado com 10 cc. de uma solução alcoolica de chloretona a 40 o/o.

Morte no 2º. dia : — Autopsia revelou um figado de coloração rubra. Pulmões e baço de aspecto normal.

Os factos mais importantes que ressaltam da experiencia são:

- a) — Ha um nitido augmento de globulos vermelhos após anesthesias prolongadas com a administração de chloroformio e chloretona.
- b) — A permanencia do aspecto qualitativo das hemalias, evidenciado na permanencia dos indices hematicos, falla a favor de uma simples concentração hematica.
- c) — O augmento globular processa-se até um determinado nivel, o qual não ultrapassa apesar de novas anesthesias prolongadas.
- d) — Um dos factos mais importantes é a verificação de um augmento globular notavel, mesmo duas horas após o inicio da anestesia, o que vem indicar um mecanismo rapido e violento.

Todos estes detalhes do phenomeno foram por nós tambem verificados no homem. A rapidez do phenomeno foi seguramente observada em um doente, 24 horas após a applicação do vermicida (Tetrachloreto de carbono). Tanto nas suas caracteristicas geraes como em seus detalhes, trata-se seguramente de phenomenos analogos, a hyperglobulia provocada no homem com substancias vermicidas, e a hyperglobulia provocada em cães mediante anesthesias prolongadas.

Os autores que se occuparam desta questão não eram accordes quanto á interpretação e ao mecanismo de formação da hyperglobulia. Anteriormente já haviamos mostrado que o phenomeno não poderia ser explicado por uma regeneração sanguinea. Agora, com a constatação da rapidez do augmento globular, tambem ficam sem valôr as interpreta-

ções que focalizavam a importancia de uma concentração sanguinea por extravasamento do plasma ou a existencia de uma pretensa parada na destruição physiologica das hematias com o resultante accumululo destas cellulas na corrente circulatoria.

Supuzemos então um processo de ordem mechanica na formação da hyperglobulia, baseados no papel regulador que representa o baço na circulação do sangue. Para isto verificar, retiramos o baço de numerosos cães, voltando a anesthesia-los dias após o restabelecimento do choque operatorio. Seja aqui dito de passagem, que se bem que não possamos affirmar em virtude do numero pequeno de casos, nos pareceu que a retirada do baço favorece bastante os phenomenos syn-copaes durante os primeiros minutos de anesthesia, porque, apesar de varias precauções tomadas, muitos cães vieram a fallecer com as primeiras inhalações. Os resultados mais evidentes estão representados no quadro 3.

Quadro 3

Cão nº. 8. — Femea — Peso 8 kilos. Extirpação do baço.

	Ht. mm ³	Hb. o/o	Hb. grs.
Antes da anesthesia	4,60	60	18
2 dias após	4,32	61	16,2
Depois da 2a. anesthesia	4,73	61	17,8

Processo de anesthesia : — Inicio com ether (15 minutos), depois chloroformio para conservar o animal adormecido durante 1 hora e meia a 2 horas.

Quadro 4

Cão nº. 13. Extirpação do baço. Peso do animal — 6k. 500

	Ht. mm ³	Hb. o/o	Hemat. o/o	Vol. μ C.	Hb. $\gamma\gamma$	Sat. o/o
Antes da 1a. anesthesia	3,50	47	22	63	18,6	29
1 dia após	3,45	46	22	64	18,3	30
Antes da 2a. anesthesia	4,46	58	29	65	18	29
3 horas após	4,80	64	31	65	18,3	28

Processo de aeesthesia : — 1a. anesthesia com ether e chloroformio (durante 2 horas). 2a anesthesia com injecção de 6,5 cc. de uma solução alcoolica ee chloretona a 40 o/o.

Estes resultados deixam bem patente que na ausencia do baço, tanto a *anesthesia chloroformica* quanto a *chlorotonica*, não provocam nenhuma alteração numerica da população hematica, porque os pequenos aumentos por vezes observados, estão claramente dentro do limite de erro dos methodos usados.

DISCUSSÃO

Após os trabalhos fundamentaes sobre a funcção esplenica (Barcroft, 1926), ficou adquirida a noção de que o baço guarda em si uma certa reserva de sangue fóra da circulação geral. Este sangue contido no baço, não tem propriamente todas as características do sangue em circulação, pois é um sangue viscoso, em virtude de uma maior concentração (é a chamada lama esplenica). Sobre o mecanismo de contracção do baço os autores estão de accôrdo em attribuir o papel principal á uma acção de origem nervosa. Uma contracção do baço tambem é obtida quando uma substancia provoca indirectamente uma acção nervosa especial, assim segundo Viale (Viale, 1928) em todas accentuadas hypotensões (excitação do vago, inalação de nitrito de amylo, etc.), ella póde ser observada. No caso aqui em estudo (*anesthesia chloroformica* e *chlorotonica*), como tambem após a administração de vermifugos no homem, ha sempre hypotensões (no primeiro caso bastante accentuadas), o que vem esclarecer o mecanismo intimo da hyperglobulia. Mais um facto que parece indicar a origem esplenica da hyperglobulia, é a verificação já citada acima, de um estacionamento em um nivel maximo; chegado a este nivel novas *anesthesias* não produzem nenhum effeito sobre o sangue, suggerindo este facto, que o baço já exgotára todas as suas reservas em sangue.

Anteriormente (Cruz, 1934) haviamos assignalado a concomitancia nestes casos de hyperglobulias de origem toxica, de lesões agudas da cellula hepatica. Assim, observa-se degeneração do figado nas intoxicações *chloroformicas*, *phosphoradas*, pelo tetrachloreto de carbono, na febre amarella, etc. Curioso seria verificar se ha qualquer relação de causa e effeito entre esta lesão hepatica e a hypotensão provocadora da contracção esplenica, ou se estes phenomenos decorrem independentemente e são simples consequencias da causa toxica inicial. Outro phenomeno relacionado com o presente estudo é aquelle constatado por Detre e Zárday (1930), que demonstraram ser um estado de acidose (tambem por condicionar uma contracção esplenica), o factor causal da *polycythemia* observada após todo exercicio muscular violento.

SUMMARIO E CONCLUSÕES

Tendo verificado uma acção hyperglobulinogena do tetrachloreto de carbono, thymol e essencia de chenopodio, quando administrados ao homem como vermifugos, procuramos averiguar qual o mechanismo das hyperglobulias. Para isso tomamos duas substancias tambem hyperglobulinogenas (chloroformio e chloretona) e escolhemos o cão para animal de experiencia.

Observamos que, com anesthesias prolongadas pelo chloroformio e pela chloretona, tal como naquellas substancias applicadas ao homem como vermicidas, apparecem intensas hyperglobulias no sangue circulante. Constatamos ainda uma rapidez extraordinaria no augmento de hematias (1 a 2 horas após o inicio da anesthesia), e a existencia de um nivel maximo para este augmento, que não é ultrapassado apesar de novas anesthesias prolongadas. Entretanto, em cães esplenectomizados este effeito das anesthesias prolongadas desaparece inteiramente em sua acção sobre o sangue. Em todos os casos, tanto em homem como em cães (esplenectomizados ou não), ao par da hyperglobulia, notou-se sempre estados hypotensivos as vezes bastantes accentuados.

Estes resultados nos levaram a concluir que no mechanismo das hyperglobulias de origem toxica, o factor principal está em uma contracção esplenica, (provocada provavelmente pela hypotensão observada), contracção está, que resulta em um lançamento na corrente circulatoria do sangue concentrado (lama esplenica) que normalmente se acha em reserva no baço.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Having verified a hyperglobulinogenous action of carbon tetrachloride, thymol and chenopodium essence when administered to man as vermifuges, we endeavoured to verify which is the mechanism of such hyperglobuliae. For this purpose, we chose two substances (chloroform and chloretona), also hyperglobulinogenous, and dogs were used as experimental animals.

We observed that, after prolonged anaesthesiae by chloroform and chloretona, in the circulating blood there appear intensive hyperglobuliae, just as occurs in man after the use of the aforesaid substances when employed as vermicides. We verified, moreover, an extraordinarily quickness in the increase of red blood cells (1 to 2 hours after the beginning of the anesthesia), and the existence of a maximum rate for such increase which is not surpassed despite new prolonged anaesthesiae. Yet, in splenectomized dogs such effect of long anaesthesiae entirely disappears

from their action on blood. In all cases, both of man and dogs (the latter whether splenectomized or not), along with hyperglobulia we always observed hypotensive states which, at times, were rather pronounced.

We are led to infer from these results that, in the mechanism of hyperglobuliae through toxic origin, the principal factor lies in a spleen contraction, probably induced by the hypotension observed, a contraction, which brings forth a launching into the circulatory torrent of concentrated blood (splenic slime), normally kept in reserve by the spleen.

BIBLIOGRAPHIA

CRUZ, W. O.

1934. Pathogenia da anemia na Anylostomose. III — Modificações hepáticas e orgánicas, provocadas pela simples eliminação do Ancilostomo e do Necator, em individuos fortemente anemiados. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **29** : 487.

BARCROFT, J.

1926. Die Stellung der Milz im Kreislaufsystem. Erg. Phys., **25** : 818.

VIALE, C.

1928. Intervención del bazo en la regulación de la presión sanguínea. Rev. Soc. Argent. Biol., **4** : 374.

DETRE, L. & ZARDAY, I.

1930. Ueber die Pathogenese der Arbeiterythrocytose. Ztsch. f. Klin. Med., **114** : 379.
-