

I

N.º 211

ANTÓNIO PAÚL

PERMEABILIDADE RENAL

MARÇO DE 1925

212/1

EMPR. INDUST. GRÁF. DO PÔRTO, L.^{da}
178, R. MÁRTIRES DA LIBERDADE, 178

PERMEABILIDADE RENAL

ANTÓNIO DA SILVA PAUL

PERMEABILIDADE RENAL

A «PROVA DA DIURESE PROVOCADA PELA INGESTÃO DA ÁGUA»
EM CONFRONTO COM ALGUNS DOS OUTROS MÉTODOS

TESE DE DOUTORAMENTO APRESENTADA
À FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

Trabalho do seu Laborató-
rio de Química Biológica

MARÇO DE 1925

EMPR. INDUST. GRÁF. DO PÔRTO, L.^{da}
178, R. MÁRTIRES DA LIBERDADE, 178

Faculdade de Medicina do Porto

DIRECTOR

Dr. José Alfredo Mendes de Magalhães

SECRETÁRIO

Dr. Hernani Bastos Monteiro

CORPO DOCENTE

Professores Ordinários

Dr. João Lopes da Silva Martins Júnior . .	Higiene
Dr. Alberto Pereira Pinto de Aguiar . . .	Patologia geral
Dr. Carlos Alberto de Lima	Patologia cirúrgica
Dr. Luís de Freitas Viegas.	Dermatologia e Sifilografia
Dr. José Alfredo Mendes de Magalhães . .	Terapêutica geral
Dr. António Joaquim de Souza Júnior. . .	Anatomia patológica
Dr. Tiago Augusto de Almeida	Clínica médica
Dr. Joaquim Alberto Pires de Lima . . .	Anatomia descritiva
Dr. Álvaro Teixeira Bastos.	Clínica cirúrgica
Dr. António de Souza Magalhães e Lemos .	Psiquiatria
Dr. Manuel Lourenço Gomes	Medicina legal
Dr. Abel de Lima Salazar	Histologia e Embriologia
Dr. António de Almeida Garrett.	Pediatria
Dr. Alfredo da Rocha Pereira. ,	Patologia médica
Dr. Carlos Faria Moreira Ramalhão . . .	Bacteriologia e doenças infectiosas
Dr. Hernani Bastos Monteiro	Anatomia cirúrgica
Dr. Manuel António de Moraes Frias . . .	Clínica obstétrica
Vaga	Fisiologia geral e especial
Vaga	Farmacologia
Vaga	Parasitologia e doenças parasitárias.

Professores Jubilados

Dr. Pedro Augusto Dias

Dr. Augusto Henriques de Almeida Brandão

A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.

(Art. 15.º § 2.º do *Regulamento Privativo da Faculdade de Medicina do Porto*, de 3 de Janeiro de 1920).

[REDACTED]

À MEMÓRIA DOS MEUS MORTOS QUERIDOS

[REDACTED]

A MEUS PAIS

Êste trabalho pertence-vos porque êle representa o vosso maior desejo.

A MINHA ESPOSA

E

A MEUS FILHOS

EMÍLIA

GUILHERME

E ANTÓNIO JOSÉ.

Companheiros da minha vida,
por vós e para vós trabalho.

AOS MEUS ÍNTIMOS AMIGOS

Ex.^{mos} SNRS.

JOSÉ MARQUES ALVES DIAS e ESPOSA

e

CORONEL JOÃO JOSÉ DA LUZ e ESPOSA

Estima e Respeito.

AOS MEUS CONDISCÍPULOS

Um abraço de despedida da nossa
vida de ilusões.



AOS MEUS AMIGOS

E

AOS MEUS COMPANHEIROS DE ESTUDO

ESPECIALMENTE AOS

DR. CONSTANTINO DE ALMEIDA CARNEIRO

DR. ANTÓNIO DE ALMEIDA E SOUSA

VICTORINO E SERAFIM LINO

MANUEL DE SOUSA RAMOS

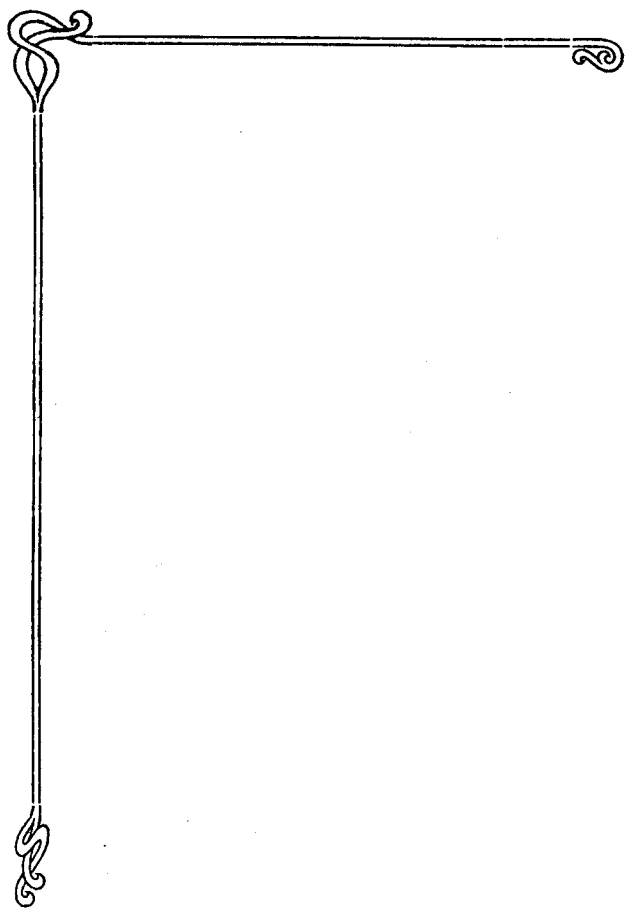
Recordação das horas de trabalho.

À FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

AO MEU ILUSTRE PRESIDENTE DE TESE

PROF. DR. ALBERTO DE AGUIAR

Homenagem e Gratidão.



SOU dos poucos que, longe de condenar a defeza de tese, me regosijo com ela porque dá logar a que se possa mostrar o trabalho de que se é capaz principalmente quando êste não se pôde evidenciar durante o curso, devido a muitos factores estranhos á vida de estudante.

Sem dúvida que êste trabalho, saído dum principiante, não pode ser perfeito, quer pela falta de mais conhecimentos que a prática e o estudo nos irão trazendo, quer pela falta de tempo, pois não é no curto espaço de dois anos que se pode esmiuçar bem um assunto tão complexo como êste, quer ainda pela falta de casos e de bibliografia vasta.

Consola-me porém o facto de ser laboratorial êste meu estudo e que, portanto, serão poucas as pessoas que se darão ao aborrecimento de o ler pois como já dizia um nosso colega na sua tese ¹: «se alguma coisa aproveitável cá encontrasses

¹ Dr. Aloisio Coelho — *Coração e esforço*. Pôrto, Tese, 1922.

poderias supô-la propriedade de toda a gente menos dêste teu amigo; cá para mim o resto, isto é, as muitas asneiras que, em tua opinião, por aqui devem existir.»

Quanto ao douto juri que o há de classificar, êsse será bastante benévolo para ver que se mais não fiz foi porque mais não pude.

*

*

*

Depois de muitas hesitações na escolha do assunto foi-me sugerido êste trabalho pelo ilustre Prof. Dr. Alberto de Aguiar.

Comecei a estudar o assunto e por várias vezes pensei em dele desistir pelas dificuldades que a toda a hora me surgiam. Começaram estas, e não pequenas foram, por não encontrar individuos hígidos que se prestassem a todas as provas que o meu trabalho precisava. Muitos se prestaram em principio mas a meio abandonavam-me, ou porque não deixavam

fazer uma punção venosa, ou porque se furtavam à injeção intra-muscular dos indicadores da permeabilidade renal ou ainda, e eram a maioria, porque desconfiavam que «tanta coisa lhes fizesse mal». Melhor que as palavras falam os factos: de 42 individuos em que principiei as minhas provas apenas as consegui fazer completas em 8 que são os que aqui menciono. E estes ainda porque eram pessoal de lavoura meu assalariado, sujeitando-me a gratificá-los e ainda a tê-los em minha casa para assim melhor os vigiar.

E não há que admirar pois que tendo em Novembro de 1924, terminadas as provas nestes individuos, quis tirar algumas conclusões em doentes, e, nos próprios Hospitais, encontrei dificuldades à realização das minhas experiências! Basta dizer que apenas consegui 3 doentes, um brightico, um cardio-renal e um tuberculoso-renal. O primeiro destes doentes foi pôsto à minha disposição pelo Snr. Prof. Tiago de Almeida e pelo Snr. Dr. Celestino Maia, o segundo pelo Snr. Dr. Azevedo Maia e o terceiro pelo Snr. Dr. Oscar Moreno.

Outra dificuldade com que lutei a principio foi a parte técnica principalmente da fenolsulfonoftaleína produto que me parece só ser teòricamente conhecido em Portugal. Êste produto foi mandado vir da casa Grùbler pelo Snr. Prof. Alberto de Aguiar que amàvelmente mo cedeu. Porém como obtê-lo em solução de modo a dar uma injeccão contendo 6 miligramas por centimetro cúbico como mandam os tratados? Ao fim de várias experiências, em que vi ser êste produto muito pouco solúvel na água, álcool, glicerina, etc., consegui arranjar a seguinte fórmula que dava o resultado desejado e que foi rigorosamente preparada na Farmácia do Instituto Pasteur desta cidade:

Fenolsulfonoftaleína	0gr.,210
Alcool absoluto	10c.c.
Glicerina	10c.c.
Água distilada.	15c.c.

Para 12 ampôlas contendo cada uma 1c.c.

Também se ressentia bastante este trabalho da falta duma bibliografia mais vasta porque além de se ter escrito pouco a este respeito, não consegui obter alguns trabalhos de que precisei pelo facto de estarem esgotados. Os poucos que cito devo-os principalmente ao Snr. Dr. J. Cottet, de Évian, e às bibliotecas da Faculdade e dos Snrs. Prof. Dr. Alberto de Aguiar e Dr. Oscar Moreno.

Para terminar cumpre-me agradecer a todos estes Senhores Professores a amabilidade com que sempre me atenderam especialmente ao Snr. Prof. Alberto de Aguiar, que me dá a honra de presidir à minha tese e me dirigiu com o seu grande saber e competência.

Quero também aqui manifestar os meus agradecimentos ao Dr. Ellisio Milheiro pela sua camaradagem de laboratório, ajudando-me com o seu saber e instigando-me a não desistir nos momentos de desalento.

12 de Fevereiro de 1925.

I

A FUNÇÃO RENAL

Como introdução a este trabalho vou resumir neste capítulo o que até hoje se conhece àcerca da função renal.

Os rins são órgãos glandulares muito vascularizados aos quais incumbe a importante função de segregar a urina (Testut).

São órgãos tão importantes que sem eles seria impossível a vida. Isto se compreende desde que se veja que eles representam com os pulmões os principais órgãos encarregados de desembaraçar a economia dos seus produtos de desassimilação contínua.

Poucos têm sido os progressos que a fisiologia renal tem realizado nos últimos tempos.

Várias teorias têm querido explicar a maneira como as diferentes substâncias passam do sangue para a urina. Para KÜSS e WITTICH seria o glomérulo de Malpighi que filtraria o sêro sanguíneo tal qual é, perdendo em seguida a sua albumina por absorpção nos tubos uriníferos. LUDWIG tinha também a noção que era o glomérulo que filtrava

todos os componentes da urina sem deixar porém passar a albumina do sangue. BOWMANN admite que os glomérulos deixam filtrar apenas a água e sais enquanto que os outros materiais da urina são especificamente eliminados pela porção ascendente da ansa de HENLE, tubos contornados e peça intermediária. Realmente já antes disso HEIDENHAIN e NUSSBAUM tinham demonstrado que as matérias extractivas da urina e certos sais eram elaborados ao nível destes pontos que têm uma estrutura histológica diferente da dos outros segmentos do tubo urinífero.

KORANYI admite que os glomérulos deixam passar água e cloreto de sódio, solução que se vai concentrando à maneira que caminha nos tubos uriníferos (*tubuli contorti*) que têm uma dupla acção: reabsorvem parte deste soluto levando para o sangue dos capilares renais parte do cloreto de sódio dando-lhes aquele em troca, molécula por molécula as outras substâncias que constituem a urina (ureia, fosfatos, etc.). Últimamente porém LAMY, MAYER e RATHERY, fundando-se em interessantes experiências, sustentam que nenhuma substância passa através dos glomerulos e que todos os materiais urinários passam pelas células altas dos tubos contornados. Para eles os glomérulos seriam apenas os órgãos pulsáteis que favoreciam a progressão da urina nos tubos uriníferos. Esta teoria, que se funda no facto de no decurso de diversas diureses salinas, não se verem modificações estruturais nos glomérulos, mas sim nas células dos tubos contornados, tem a contrariá-la entre outras, o

facto de nos diabéticos com poliúria abundante dar-se precisamente o contrário, mostrando-se os glomerulos bastante volumosos.

Modernamente tem-se pretendido explicar o mecanismo renal por teorias puramente físico-químicas.

Assim GURWITSCH atribue o principal papel aos granulos coloidais existentes no epitélío renal, aos quais dá o nome de *granulos colectores*.

Segundo êste autor, o mecanismo é o seguinte: os cristaloides entram nas células por simples difusão e, chegando ao contacto dos colectores, são por êles adsorvidos deixando, portanto, de fazer parte da solução em que se encontravam; em seguida os colectores com os cristaloides adsorvidos são impelidos para a periferia cedendo o lugar a novos colectores que se formam para os substituir; êsses novos colectores carregam-se por sua vez de cristaloides, são depois eliminados e assim sucessivamente.

É mais uma nova teoria cujo valor ainda está em discussão mas que não resolve o local onde se fazem as diferentes operações que indicamos atrás. Contudo, devemos salientar que ela explica o facto de as substâncias dissolvidas na urina existirem em maior concentração do que no sangue, donde provêm, não acompanhando, portanto, as lets da pressão osmótica.

A despeito destas diversas teorias mantemo-nos ainda bastante indecisos no mecanismo da fisiologia renal, mostrando-nos porém estas experiências que o rim tem uma acti-

vidade própria que só deixa de existir quando o seu epitélio está lesado. Sabemos também que a secreção renal está dependente dum certo número de condições. Além da actividade epitelial já atrás falada, também tem importância o sistema nervoso, a tensão osmótica do plasma sanguíneo tendendo sempre o rim a manter a concentração moléculas do sangue, a variação da composição química dêste e finalmente a pressão arterial. Quanto a esta última está averiguado que, se não há uma proporcionalidade entre a pressão arterial geral e a secreção, esta é porém influenciada bastante pelas variações da pressão e da velocidade do sangue nos capilares do rim.

Quando o rim está lesado a eliminação é anormal correspondendo-lhe uma urina de composição diferente. Neste caso dois factos se podem considerar quer isolados, quer simultâneos: passagem para a urina de substâncias que normalmente deviam ser retidas pelo rim ou retenção por parte dêste de substâncias que deviam ser eliminadas e que portanto vão impregnar as células dos diferentes tecidos dando lugar a uma intoxicação do organismo.

Sendo a urina o produto de secreção renal a sua análise tem um alto valor semiótico, tanto maior quanto é certo que ela hoje é bem conhecida na sua composição normal: sabemos, por exemplo, que o seu volume está em relação com a quantidade de bebidas ingeridas, que o volume emitido durante o dia é aproximadamente duas vezes o da noite, que esta é normalmente mais concentrada que aquela

e finalmente a qualidade e quantidade dos elementos que entram na sua composição ¹.

A semeiologia urinária dia a dia vai prestando maiores serviços à medicina, posto que, como diz o Snr. Prof. AGUIAR «ela não descobre doenças mas sim as perturbações nutritivas que toda a doença realiza».

¹ Abstracção feita do «não doseado orgânico» formado por substâncias que são actualmente indoseáveis ou mesmo totalmente desconhecidas, mas que parecem ter um papel muito importante na intoxicação do organismo.

II

PROVAS DE FUNCIONAMENTO RENAL ¹

Como mostro no capítulo anterior o rim eliminando um certo número de substâncias contidas no sangue representa um *filtro electivo* para essas substâncias, podendo, além disso, êle próprio elaborar produtos diferentes dos que recebe. Daqui a noção de *permeabilidade renal* por meio da qual se quis explicar toda a patologia do rim. Êste modo de ver foi sobretudo sustentado por BOUCHARD que explicava que «a uremia é a intoxicação por *todos* os venenos que normalmente introduzidos ou formados no organismo, deveriam ser eliminados por a via renal e disso são impedidos pela impermeabilidade dos rins.»

BARD e BONNET, L. BERNARD, WIDAL e outros em França e Maragliano e seus alunos em Itália, mostraram que esta noção era bastante exagerada pois que em certas nefrites a permeabilidade pode ser conservada ou até aumentada e

¹ Refiro-me apenas ao rim como glândula de secreção externa pois que a sua secreção interna ainda é mal conhecida.

que este excesso ou falta de permeabilidade tanto pode existir para os venenos como para as outras substâncias dissolvidas na urina.

Em 1897 ACHARD e CASTAIGNE propondo o azul de metileno para mostrar o grau de permeabilidade renal vieram provar que esta era um fenómeno mais complexo do que a palavra o indicava, pois que nas nefrites epiteliaes com edemas pronunciados devidos à retenção de água, os rins eram mais permeáveis ao azul que os rins normais.

Por aqui se vê quão erróneo é o termo de *permeabilidade renal*, pois que elle não corresponde a um processo unívoco, mas sim ao fenómeno, cuja sede muitas vezes ignoramos, de o rim se deixar atravessar melhor ou pior por uma dada substância. Como é um termo consagrado pelo uso e como não encontramos outro que vantajosamente o substituísse, eis a razão, porque, a-pesar-de não o acharmos muito próprio, o adoptamos para título deste trabalho.

Destas discussões nasceu mais tarde a noção de substâncias com limiar como o cloreto de sódio e substâncias sem limiar como a ureia.

Fundados sobre estas noções muitos têm sido os métodos para estudar o funcionamento renal ¹. Vou passar a

¹ Quando Bright assinalou a frequência da albumina nas doenças de rins julgou-se ter resolvido o estudo das funções renais. Porém esta noção depressa se deixou de adoptar desde que Dieulafoy demonstrou que a presença de albumina nem sempre tinha o valor diagnóstico e prognóstico que lhe attribuíam no mal de Bright.

expor os que, em meu conhecimento, até hoje se empregaram:

Divido-os em dois grupos:

1.º — Métodos fundados no valor do rim considerado como órgão de filtração electiva das substâncias contidas no sangue;

2.º — Métodos fundados no poder que o rim tem de elaborar produtos novos.

1.º GRUPO

Neste grupo temos a considerar os seguintes métodos:

1.º — DETERMINAÇÃO DO VALOR FUNCIONAL DOS RINS PELO EXAME DO SANGUE

GRÉHANT preconizou a *análise química do sangue* que por suas dificuldades técnicas foi posta fora da prática. Resolveu-se então estudar a *toxicidade do sêro sanguíneo* que saiu também do domínio da prática por obrigar a dificuldades experiências.

KORANYI propôs o estudo da *concentração molecular do sangue* nas doenças do rim fundando-se em que com o rim intacto a concentração molecular do sangue é constante e portanto tem um ponto de congelação constante ($\Delta = -0^{\circ},56$). Êste método deixou de ser pôsto em prática

desde que foi averiguado, além doutras conclusões de menos importância, que o Δ sanguíneo pode abaixar-se a $-0^{\circ},60$ e ainda mais independentemente de qualquer lesão renal como, por exemplo, nas afecções do coração não compensadas, diabetes, etc., (KÜSMEL e RUMPEL), e que o Δ sanguíneo normal não indica com certeza que a permeabilidade renal é suficiente (observações de ISRAEL, L. BERNARD e WIEBRECHT).

2.º — ANÁLISE QUÍMICA DAS URINAS

Este processo ainda é hoje um dos melhores para explorar as funções renais. Têm-lhe feito algumas objecções de valor sendo as principais de entre elas as seguintes: que a composição da urina varia segundo a alimentação do indivíduo e que um grande número de doenças não atingindo o rim podem modificar a sua composição, como seja o abaixamento da ureia nas doenças do fígado, a fostaturia nas doenças nervosas, etc.. São duas objecções de valor às quais se pode refutar pondo na primeira o doente a um regimen fixo e na segunda mostrando que em qualquer outro método podem-se ter os mesmos erros. Além disso este método tem ainda hoje a seu lado o facto de nos mostrar as lesões renais devido à presença na urina de elementos anormais como a albumina, glucose, etc., além de nos mostrar, como já atrás digo, as perturbações nutritivas que as doenças realisam.

3.º — VOLUME DA URINA DE 24 HORAS

Êste processo de investigar a função renal está pôsto de parte desde que se sabe que o volume das urinas depende de vários factores como sejam a quantidade de bebidas ingeridas, e o estado do indivíduo, diminuindo, por exemplo, com a sudação, estados nervosos, etc.

Tem valor junto com o método anterior pelo qual nós examinamos não só a quantidade mas também a qualidade da urina.

4.º — DENSIMETRIA

Êste método tem valor pois que a densidade está em relação com a concentração da urina: portanto pode-nos dar uma idea aproximada e rápida da qualidade da urina. Tem porém contra si o facto de ser em grande parte modificada pela quantidade de água urinada e êste factor é muito falível além de outras razões por algumas que já mencionei.

5.º — PESQUISA DA TOXICIDADE URINÁRIA

Deve-se a BOUCHARD êste método que consiste em vêr qual a quantidade de urina que é preciso injectar na veia marginal da orelha dum coelho para o matar. O poder tóxico da urina era expresso em unidades chamadas *urotóxias*.

Este método tem dado lugar a muitas discussões quer pelo seu *modus faciendi* quer ainda pelos resultados obtidos. Assim, enquanto que para BOUCHARD a toxicidade da urina normal é de 45, para GUINARD é de 132 e para L. BERNARD oscila entre 30 e 50. O Prof. AGUIAR, operando em urinas de portugueses, encontrou como média 47.

Por aqui se vê a pouca constância que se pode dar ao método, além das discussões que alguns autores como DASTRE e LOYE, JOFFROY e SERVEAUX, etc., mantiveram para provarem que a morte do animal é devida a outros factores tais como hipertensão, formação de coágulos, etc., e não à toxicidade urinária.

6.º — MÉTODOS CRIOSCÓPICOS

A crioscopia da urina fazendo conhecer a sua tensão osmótica e portanto a sua composição molecular teve durante algum tempo muitos defensores pois que por vários métodos pretendiam explorar a função glomerular e a função tubular. Tem contudo estes métodos o inconveniente de se fundarem sobre a hipótese da troca molécula por molécula da teoria de KORANYI, atrás citada.

Cito apenas de passagem os métodos crioscópicos mais importantes: o de Koranyi e o de Claude et Balthazard baseados apenas na crioscopia da urina, o de Küsmmel baseado na crioscopia do sangue e o de L. Bernard baseado na relação entre a crioscopia do sangue e a da urina.

7.º — MÉTODOS BASEADOS SOBRE
AS ELIMINAÇÕES PROVOCADAS

Êstes métodos estudam a eliminação pelo rim de substâncias introduzidas na economia em dose fixa. Por meio dêles determina-se a capacidade funcional do rim e seu poder secretório estudando a eliminação das diferentes substâncias.

O princípio do método da apreciação da permeabilidade renal fundado no estudo da eliminação urinária duma substância introduzida experimentalmente no organismo é conhecido há muito tempo.

Já em 1820 HAHN tinha notado que a urina dos gotosos não tinha o cheiro característico a violetas depois da absorpção da essência de terebentina.

Mais tarde GUILBERT (1836), RAYER (1837), CORLIEU (1856), de BEAUVAIS (1858), confirmavam a sua opinião chegando êste último à conclusão que a supressão completa das matérias odorantes na urina era um sinal patognomónico do mal de Bright.

A seguir TODD, CHARCOT, ROBERTS (1865) assinalam a intolerância dos doentes para certos medicamentos. BOUCHARD pôs em relêvo «o perigo dos medicamentos activos nos casos de lesões renais». Um seu discípulo CHAUVER (1877), estudou a eliminação do sulfato de quinino, brometo de potássio, ácido salicílico e da fucsina.

Outros observadores entre êles DEPRez (1884) e LEPINE (1885) baseados sôbre as experiências de BOUCHARD e CHAUVER tentaram explorar o estado dos rins, fazendo absorver o iodeto de potássio aos doentes. DUCKWORTH, estuda a eliminação do iodo, saes de potássio e carbonatos alcalinos.

Apesar disto foi só depois de 1897 quando ACHARD e CASTAIGNE, estudavam bem o modo de eliminação do azul de metileno que numerosos outros processos têm sido estudados e alguns dêles têm entrado na prática.

Vou mostrar resumidamente em que consistem alguns dêstes métodos.

a) *Prova da fucsina*. Foi a primeira das provas de eliminação córada devido ao prof. BOUCHARD, e por a achar interessante vou transcrever o processo como êle procedia:

•A fucsina era dada em pilulas e todas as micções eram em seguida recolhidas à parte.

O exame directo bastava muitas vezes para verificar a eliminação da matéria córante e suas variações de intensidade, mas um meio muito mais delicado e mais preciso consistia nisto: fazia-se mergulhar num mesmo volume de urina de cada micção um pincel de sêda branca; depois do tempo adoptado para a imersão lavava-se o pincel com água distilada e espremia-se entre duas folhas de papel mata-borrão e colava-se por suas duas extremidades, sôbre uma folha de cartão branco. Todas as amostras eram dispostas umas debaixo das outras e tinha-se pelas variações da côr rosea fixada pela sêda, a indicação do princípio da elimina-

ção, sua intensidade e duração. Êstes quadros guardavam-se durante anos».

Verificou-se porém que já depois do doente não urinar roseo se lhe dessemos salicilato de sódio os últimos vestígios da matéria córante apareciam na urina.

b) *Prova do azul de metileno.* Deixo-a por enquanto para a desenvolver mais adiante.

c) *Prova da rosanilina.* Foi proposta pelo prof. LEPINE, para substituir a do azul de metileno. Dava às urinas uma côr rósea. Não se generalizou.

d) *Prova do iodeto de potássio.* Proposta por LAFFAY em 1893, também não se generalizou.

e) *Prova do salicilato de sódio.* Foi posta de parte depois que GEKMAIN SÉE, mostrou os perigos que a administração dêste medicamento pode apresentar em certos doentes.

f) *Prova da fenolsulfonoftaleína.* Proposta em 1912 por ROWNTREE e GÉRAGHTY, sob o nome de «Phtalein teste» foi rapidamente adoptada nos Estados-Unidos. Adiante teremos ocasião de a desenvolver.

g) *Métodos relativos ao estudo da eliminação urinária do Cl Na* (substância com limiar). Várias provas se têm proposto tais como a da clorúria alimentar, experimental ou espontânea, a do ritmo da retenção cloretada estudada por WIDAL, JAVAL, etc. Êstes métodos, principalmente os modernos, mostram-nos a permeabilidade dos rins aos cloretos nas nefrites mas nada nos dizem sôbre o restante poder secretório do rim. Assim, por exemplo, nós sabemos que nas

nefrites hydropigenias, caracterisadas por uma diminuição da permeabilidade ao Cl Na , a eliminação de ureia e córantes pode ser normal e mesmo aumentada.

h) Métodos fundados na eliminação e retenção ureica. Deixo estas provas para tratar mais adiante.

i) Métodos fundados na eliminação da água. Fornecem-nos ensinamentos não só sobre a actividade secretória do rim mas ainda sobre a intervenção dos factores extra-renais que presidem à chegada da água aos rins.

Dêstes métodos existem na prática os seguintes: a *poliuria experimental* descoberta por ALBARRAN donde partiram mais tarde as duas provas que vou mencionar; a *prova da diurese provocada pela ingestão da água* proposta por VAQUEZ e COTTET e que adiante desenvolvo; a *prova-refeição da função renal* (Test-meals for renal function) proposta por MOSENTHL que não é mais que uma modificação da anterior e que serve para a confirmar, pois estuda o ritmo da eliminação urinária da água, cloretos e ureia.

j) Em 1923 EDUARDO REHN propôs-se a estudar o funcionamento renal pela reacção das urinas, baseando-se em que elas apresentam reacções várias, conforme as examinamos em jejum ou depois das refeições.

Consiste o seu método em injectar numa veia dum indivíduo, em jejum, (portanto com urinas de reacção ácida) 50 c. c. duma solução de bicarbonato de sódio a 4 % e vêr o tempo que leva a aparecer a reacção alcalina na urina.

k) Finalmente em 1924 JEANBRAN e CRISTOL (de Montpellier) propõem uma prova para exploração da função renal fundada na *avaliação do aumento da concentração em ions [H] da urina depois da ingestão do ácido fosfórico*.

Pelos resultados obtidos concluem que se devem considerar os rins normais quando p H é idêntico na urina dos dois rins e se abaixa notavelmente dos dois lados depois da ingestão do ácido fosfórico.

São mais dois métodos, cujo valor ainda está em discussão.

2.º GRUPO

Neste grupo temos a considerar as seguintes provas:

1.ª — FORMAÇÃO DE ÁCIDO HIPÚRICO

Sabemos que em presença do ácido benzoico e da glicocola, o rim forma o ácido hipúrico por simples desidratação. Quis-se lançar mão dêste meio para estudar a função renal mas, depois das pesquisas de SERTOLI em que se viu que o rim não é o único órgão onde se forma o ácido hipúrico e que as variações na sua eliminação estão mais em relação com a idade e caquexia que com as lesões renais, pôs-se êste método de parte.

2.^a — PROVA DA FLORIDIZINA

A floridizina é um glucosídeo da casca da raiz da macieira. Descobriu-se que a seguir a uma injeção sub-cutânea de floridizina aparecia glucose na urina num indivíduo normal e faltava nos nefríticos. Têm-se feito numerosos trabalhos tendentes a explicar este facto mas a significação da glicosúria floridizínica ainda está obscura. Hoje pensa-se que o seu mecanismo consiste no abaixamento do limiar de excreção da glucose.

Tendo assim passado em revista tudo o que até hoje, em meu conhecimento, se tem escrito para pesquisar o funcionamento renal, vou começar pelo estudo que fiz sobre a diurese provocada pela água, que representa o assunto principal deste trabalho. Mostrarei em seguida, para melhor destacar o seu valor, os resultados dalgumas outras provas sobre os mesmos indivíduos.

III

PROVA DA DIURESE PROVOCADA PELA INGESTÃO DA ÁGUA

Em 1903 ALBARRAN propôs um método para a exploração das funções separadas dos dois rins a que deu o nome de *poliuria experimental* e que, como êle mesmo explica, «consiste em explorar a função comparada dos dois rins antes e depois da absorpção duma certa quantidade de água, com o fim de estudar a marcha comparada da secreção de cada rim». Levou-o a descobrir esta prova o facto de que todos os processos até então adoptados para estudar o funcionamento separado dos rins se fundavam no estudo comparativo das eliminações de cada rim durante um certo espaço de tempo e, portanto, «seria tanto mais perfeito êste estudo quanto maior fôsse o espaço de tempo em que as urinas se recolham». Porém, como ALBARRAN demonstrou, a relação do trabalho dos dois rins varia de momento a momento e, portanto, os processos empregados para a análise de cada rim eram sujeitos a erros e não davam resultados capazes de nos mostrar a capacidade dêsse trabalho.

Então êle, fundando-se em inúmeras experiências que desde 1897 fazia, chegou à conclusão das seguintes leis que vieram elucidar muitíssimo a fisisiopatologia renal:

1.^a — O rim doente tem um funcionamento muito mais constante que o rim são e a sua função varia tanto menos de momento a momento quanto mais destruído é o seu parênquima;

2.^a — Quando somente um dos rins está doente ou mais doente que o outro, se a função urinária é perturbada, êle modifica a sua função menos que o outro: o afastamento entre as duas glândulas exagera-se sobretudo pelas variações da eliminação pelo rim são.

É sobre estas duas leis que se baseia a prova da poliúria experimental, cuja técnica resumida *grosso-modo*, é a seguinte: ao indivíduo em decubito dorsal recolhe-se separadamente a urina de cada rim e é apreciado o seu débito. Faz-se-lhe então ingerir 600 c. c. de água. Nestas condições ao fim de uma hora um rim normal tem eliminado uma quantidade de urina muito maior que a ordinária, podendo ir até ao sêxtuplo, ao passo que num rim doente não há modificação sensível. A constância ou uniformidade do débito dum dos rins designa o que é doente ou mais doente que o outro.

Foi êste método, que raras vezes teria utilidade para o clínico geral, devido à aparelhagem necessária para a separação de urinas, que fez pensar a VAQUEZ e COTTET

em o aplicar à exploração do funcionamento global dos dois rins, dando-lhe o nome que encima êste capítulo.

Porém enquanto que ALBARRAN com o seu método apenas quis estudar o funcionamento renal, êstes autores quiseram aproveitar a sua prova para discriminar, conforme as modalidades de eliminação a parte que cabe ao factor renal e aos factores extra-renais.

Realmente êles sabiam que o trânsito de líquidos no organismo se faz através duma série de aparelhos complicados, uns situados à entrada (aparelho digestivo e figado), outros intermediários (circulação e tecidos) e finalmente outros de saída (pele, pulmões, rins e intestino).

Se algum dêstes aparelhos fôr lesado haverá um retardamento no trânsito dos líquidos e sendo o rim o principal encarregado de os eliminar será êle que, pelas variações do seu ritmo urinário, melhor nos poderá esclarecer sôbre qual é o órgão lesado.

De mais a mais sendo a água o veículo comum de todas as substâncias que passam do sangue para a urina, pela maneira como se faz a sua eliminação podemos medir a elasticidade funcional do rim, isto é, o poder máximo que êle tem de concentrar e de diluir. Isto tem importância pois que as outras provas muitas vezes nos falsearão se por qualquer motivo de ordem extra-renal fôr impedida a chegada aos rins da água suficiente para o seu bom funcionamento.

Àlém disso esta prova vem mostrar-nos mais uma vez

que não devemos confundir a insuficiência renal com as perturbações da eliminação urinária.

Fundaram-se êstes autores no conhecimento não só do ritmo urinário normal que é bem conhecido, mas também nas variações que o ritmo urinário pode sofrer em certos estados patológicos e que muitos autores têm estudado.

Assim PÉHU em 1903 estudou nas afecções cardio-vasculares a frequência da poliúria nocturna a que deu o nome de *nictúria*. O professor GUILBERT viu que êsse mesmo sintoma aparecia nas afecções do fígado e deu-lhe o nome de *opsiúria*. LIROSSIER e LEMOINE, em 1903, continuando as observações feitas por ILJISCH em 1896, LASPEYRES e CERTOWITCH demonstraram que a *oliguria ortostática* (impedimento momentâneo e demora no trânsito dos líquidos devida à posição vertical) «era um bom sinal de filtração orgânica defeituosa».

Outros autores mostraram que esta oliguria ortostática existe mesmo no indivíduo normal bem que duma maneira mínima. COTTET explica-a «pelo facto que no ortostatismo a gravidade exerce sobre a circulação dos líquidos da economia uma acção contrariante, que é neutralizada pelo clinostatismo e que é tanto mais marcada quanto mais a hidráulica circulatória é perturbada».

Resulta destas noções que a ingestão da água em jejum torna-se um bom meio de diagnóstico excepto quando o doente está sob a acção de sudações, diarreias, vômitos, acções nervosas ou perturbações de evacuação dos reserva-

tórios da urina, casos êstes em que as outras provas também estão sujeitos a êrros.

Tendo o mais resumidamente possível expôsto o que levou a adoptar-se a prova da diurese provocada pela ingestão da água vou passar a descrever a técnica que empreguei.

TÉCNICA

A técnica que adoptei foi a empregada por VAQUEZ e COTTET, que é a seguinte ¹:

O indivíduo, que queremos estudar, faz 3 refeições por dia: às 9 horas da manhã toma 250 centímetros cúbicos de leite; às 12 h. e às 19 h. toma a sua refeição ordinária, tendo porém o cuidado de beber 400 c. c. de líquido a cada refeição. Êste líquido deve ser água simples, podendo ser substituído pela água do caldo, mas nunca por bebidas alcoólicas ou diuréticas que iriam mascarar os resultados. Além disso deve ingerir uma quantidade moderada e constante de cloreto de sódio, não sòmente durante a duração da prova mas, tanto quanto fôr possível, durante os 3 ou 4 dias que a precedem, de modo a estar em estado de equilíbrio cloretado.

¹ VIOLE e BERGOUIGNAN fizeram modificações a esta técnica que deixo de descrever por entender que não dão resultados tão amplos como esta.

Devo mencionar que apenas aos doentes adiante descritos, pude pô-los num regimen cloretado mais ou menos fixo, devido ao rigôr hospitalar, pois que nos indivíduos normais isso me foi completamente impossível.

Fora das refeições o indivíduo não toma qualquer alimento ou bebida.

A prova completa comporta quatro nictêmeros consecutivos e cada nictêmero três períodos durante os quais a urina é recolhida fraccionadamente. O 1.º período vai das 21 horas às 7 horas do dia seguinte; o 2.º das 7 às 9 e o 3.º das 9 às 21.

Ao principiar o 1.º período do primeiro nictêmero o indivíduo esvasia a bexiga, sendo essa urina regeitada. Depois colhe em vasos diferentes a urina de cada período, tendo o cuidado de esvasiar a bexiga no fim de cada um deles.

No primeiro dia o indivíduo levanta-se às 7 horas; no segundo às 9 horas; no terceiro bebe entre as 6 $\frac{1}{2}$ e 7 horas 500 c. c. ¹ de água simples e levanta-se às 7 horas e, finalmente, no quarto bebe os mesmos 500 c. c. de água simples entre as 6 $\frac{1}{2}$ e 7 horas, mas só se levanta às 9 horas. Deita-se todos êstes dias às 21 horas.

A urina de cada período é medida e recolhida num frasco que se marca para não dar lugar a confusões.

Nas minhas citações marcarei o 1.º período pela le-

1 Aqui afasto-me da quantidade que os autores mandam que é de 600 c. c.. Pois se os 500 c. c. já são tomados com má vontade...

tra N (noite), o 2.º pela letra M (manhã) e o 3.º pela letra D (dia).

Depois a urina é examinada sob o ponto de vista da sua densidade, coloração e cloretos.

Com o fim de vêr as modificações na quantidade de ureia eliminada fiz também a sua dosagem pôsto que êstes autores na sua técnica não se refiram a ela.

Praticamente a prova dos dois últimos dias chega, pois que a prova dos dois primeiros é apenas para ficar conhecendo o ritmo urinário habitual do indivíduo.

Não faz mal também que o indivíduo não urine à hora precisa, pois que uma demora de 5 ou 10 minutos não tem nenhuma influência, dando êrros insignificantes.

A densidade achei-a por meio do uro-densímetro de NIEMANN que tem a vantagem de nos mostrar ao mesmo tempo a leitura da temperatura da urina, permitindo-nos fazer a sua correcção para 15º para o que há tabelas como a de BOUCHARDAT. Houve porém as densidades da prova M do doente da enfermaria 3 que, devido ao pouco volume da urina emitida, tive de as achar por meio do picnometro.

Para dosear os cloretos usei o método de VOLHARD-CHARPANTIER por me parecer ser suficientemente rigoroso para o fim que se pretende. Além disso é êste o método mais ao alcance do clínico geral pois não precisa de fazer resíduos como no de MOHR. Passo a descrever a técnica que empreguei: medi 5 c. c. de urina para uma cápsula de porcelana; juntei-lhe umas gotas de ácido azótico a fim

de que o azotato de prata não precipitasse outras substâncias que não fôsem os cloretos; juntei-lhe em seguida 15 c. c. de azotato de prata $\frac{N}{10}$ de modo a ser em excesso. Adicionei-lhe algumas gotas de alumen de ferro amoniacal a $\frac{1}{10}$ e depois gôta a gôta o sulfocianeto de amônio, até obter um início de coloração vermelha. Usava então a seguinte fórmula:

$$Cr^0_{/00} = [V - (v - 0,2)] \times 0,00585 \times 200$$

em que V representa o volume empregado de azotato de prata, v o volume empregado de sulfocianeto de amônio sendo 0,2 a porção de sulfocianeto necessária para obter a coloração vermelha do sulfocianeto de ferro. Como operava em 5 c. c. de urina, e como $0,00585 \times 200 = 1,17$, simplifiquei sempre este cálculo multiplicando o primeiro factor por este produto.

Quanto ao processo que usei para dosear a ureia foi o do hipobromito de sódio, com o ureómetro do Prof. AGUIAR, cuja técnica é a seguinte:

Enchia o ureómetro de mercúrio até acima da torneira que divide os seus dois reservatórios a fim de lhe tirar com um bocado de algodão alguma água que o mercúrio arrasta adiante de si. Passava o mercúrio para o reservatório inferior (tubo gazogénio) e deitava no superior 1 c. c. de urina; juntava-lhe duas gôtas dum soluto de glucose, que está ave-

riguado ser um elemento adjuvante do completo desenvolvimento do *N* da ureia, e passava tudo para o reservatório inferior.

Lavava com alguma água o reservatório superior e passava-a para o inferior; deitava uns 2 c. c. de lexivia de soda e passava-a também; finalmente, deitava uns 8 c. c. apròximadamente dum soluto de hipobromito de sódio recentemente preparado e passava-o em grande parte para o reservatório inferior. Começava a desenvolver-se gás e então agitava o ureómetro. Substituía o mercúrio por água e passava ao fim de alguns minutos o ureómetro para uma proveta alta contendo água onde o deixava estar até completo equilíbrio de temperatura. Todas estas operações eram feitas tendo sempre o cuidado de obstar à entrada do ar no tubo gazogénio.

Lia o volume gazoso, a pressão atmosférica e a temperatura da água da proveta e reduzia o volume do gás a 0° e 760^{mm}, aplicando a conhecida fórmula:

$$V_o = \frac{V_t}{1 + \alpha t} \times \frac{H - f}{760}^1$$

¹ Para rapidez do cálculo, usava uma tabela de dupla entrada, na qual nas ordenadas lia a temperatura da água e nas abcissas a pressão atmosférica: no cruzamento lia-se coeficiente, pelo qual devíamos multiplicar *V_t* para nos dar o volume do gás corrigido a 0° e 760^{mm}.

Multiplicava em seguida Vo por 2,7¹ e tinha a quantidade de ureia por litro.

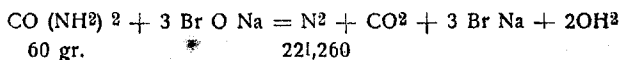
INDIVÍDUOS OBSERVADOS

Exposta a técnica da prova da diurese provocada pela ingestão da água vou mostrar os resultados que obtive em indivíduos normais e patológicos.

Examinei cuidadosamente todos os indivíduos que apresento como normais e nada encontrei de apreciável nem no funcionamento dos seus aparelhos nem nos seus antecedentes pessoais ou hereditários. Fiz-lhes também uma análise de urinas incidindo especialmente sobre os elementos que me parecem terem mais importância para o nosso caso.

Os resultados obtidos estão resumidos no Quadro I. Nota-se ser o volume da urina de 24 horas dos números

1 Este número era achado pela seguinte forma: sabemos pela conhecida equação



que 22.260 c. c. (221,26) de N correspondem a 60 gr. de ureia.

Logo 1 c. c. de N = $\frac{60}{22.260} = 0,0027$ de ureia. Como operamos com 1 c. c. de urina, para sabermos a quantidade de ureia por litro, não temos mais que multiplicar Vo por $0,0027 \times 1000$ ou 2,7.

2 e 8 um pouco baixo mas que julgo explicar pela pouca ou nula ingestão de bebidas que êstes individuos fizeram, pois que, como se verá adiante, o seu volume da urina de 24 horas foi sempre maior que o desta vez.

Medi-lhes também a tensão com o oscilómetro de PACHON por onde se vê que todos são normais ou levemente hipotensos ¹.

Passo agora aos doentes que examinei. Devido a serem diferentes as enfermarias em que cada um se encontrava, distingo-os pelos números dessas mesmas enfermarias.

Como êstes doentes estavam a cargo de professores e médicos distintos, para não alongar êste trabalho, não me detenho a descrever a sua sintomatologia e antecedentes limitando-me a enunciar o diagnóstico feito pelos respectivos clínicos assistentes, reservando-me para indicar algum sintoma que esja preciso para clareza do meu trabalho.

Enfermaria 1 (tabela n.º 577) — A. F. S., trabalhador rural. Doente do Sr. Dr. Oscar Morêno. Diagnóstico: tuberculose renal. — Era um leve hipertenso mínimo. Estava sob um regimen pouco cloretado.

Enfermaria 3 (tabela n.º 639) — M. C., trabalhador. Doente do Sr. Dr. Azevedo Maia. Diagnóstico: miocardite crônica com dilatação global do coração. Rim cardíaco. — Hipertenso.

¹ A tensão arterial para mim tinha uma certa importância pois que *todos* os trabalhos que tenho lido acêrca desta prova apenas se referem a doentes hipertensos.

Há 2 anos que tem dispnea de esforço e edêmas generalizados. *Nictúria*. Entrou a fazer 3.000 c. c. de urina por 24 horas que foi diminuindo até estar actualmente em 1.400 c. c.

Quero notar que êste doente devido aos seus grandes edemas estava sob um regimen de 2.000 c. c. de leite entre as 12 h. e as 19 h. que não modifiquei, deixando porém de lhe dar os 400 c. c. de água a cada refeição. O resto da prova foi feita com o necessário rigor.

Enfermaria 7 (Sala Espírito Santo, tabela n.º 959). — B. C. J., doméstica. Doente do Sr. Prof. Tiago de Almeida e assistente Dr. Celestino Maia. Diagnóstico: mal de Bright. — Hipertensa. Quando lhe fiz as várias provas estava com um regimen pouco cloretado.

A êstes doentes também fiz uma análise das urinas de 24 horas, tendo resumido os resultados obtidos no Quadro II.

RESULTADOS OBTIDOS

Os resultados que obtive com a prova da diurese provocada pela ingestão da água, estão resumidos no Quadro III para os normais e no Quadro IV para os patológicos.

Vou fazer o melhor que possa a leitura dêsses quadros, dividindo o estudo de cada um deles em duas partes: na primeira estudo o ritmo urinário e na segunda o valor da

poliuria experimental, isto é, da acção da ingestão da água de manhã em clinostatismo e em ortostatismo.

A — NORMAIS

a) *Estudo do ritmo urindrio normal:*

1.º — O volume da urina de $M + D$ é igual aproximadamente a $2 \times N$, portanto há poliuria diurna.

2.º — A densidade mostra-se sempre baixa em M , mostrando-se na maioria das vezes mais alta em D que em N ; varia proporcionalmente com o volume de urina emitida e com a sua concentração.

3.º — A quantidade de cloretos eliminados durante $M + D$ é muito superior à quantidade de cloretos eliminados durante N , portanto há hipercloruria diurna.

4.º — A quantidade de ureia durante $M + D$ é também muito superior à quantidade de ureia eliminada durante N .

5.º — Para o mesmo indivíduo com um regimen alimentar quasi fixo, os cloretos sofrem modificações muito grandes na sua eliminação, enquanto que a ureia eliminada num período dado se mantém com pequenas oscilações.

b) *Valor da prova da diurese provocada:*

1.º — O volume de M é sempre igual ou maior do que o volume da água ingerida.

2.º — O volume de M torna-se 3 a 6 vezes maior que fora da acção da água.

3.º — Êste aumento de volume é seguido duma brusca baixa de densidade, cloretos e ureia.

4.º — O volume de M difere segundo o indivíduo se encontra em clinostatismo ou ortostatismo, sendo menor neste, mas esta diferença é tão pequena que se pode desprezar.

5.º — Pode aumentar o volume de D, principalmente nas primeiras horas, como resultante ainda da poliúria de M.

B — DOENTES

a) *Estudo do seu ritmo urinário:*

A. S. P. — *Tuberculose renal:*

1.º — O volume de $M + D$ é sensivelmente igual ao de N, sendo por sua vez êste maior que D.

2.º — Como o doente está num regimen alimentar fixo, verifica-se que a eliminação dos cloretos e ureia nos diferentes períodos do dia é quasi fixa, variando paralelamente com a eliminação da água e com a densidade.

3.º — O seu ritmo urinário é pouco modificado de dia para dia, não tendo, como succede no normal, influencia notável a attitude.

M. C. — Cardio-renal:

1.º — O volume de N é maior que $M + D$, havendo portanto nictúria.

2.º — O volume das urinas emitidas em 24 horas não atinge a quantidade de bebidas ingeridas (2.250 c. c. de leite) no mesmo espaço de tempo.

3.º — O volume de M, já de si muito diminuto, é modificado pela atitude, diminuindo nitidamente em ortostatismo.

4.º — Enquanto que, a eliminação da ureia se apresenta quási normal, a densidade e os cloretos variam em sentido inverso, isto é, que a corresponder a uma baixa de cloretos a densidade se mantém ou se eleva.

B. C. J. — Mal de Bright:

1.º — O volume de $M + D$ é sensivelmente igual ao de N, sendo êste maior que o de D.

2.º — A densidade e a eliminação absoluta de cloretos e ureia mantem-se sensivelmente a mesma nos diferentes períodos do nictémero.

b) Valor da prova da diurese provocada:

A. F. S. — Tuberculose renal:

1.º — O volume de M torna-se 2 a 3 vezes maior que

fora da acção da água e é seguido dum aumento de volume em D e N.

2.^o—O volume de M é maior que a porção de água ingerida e, como no normal, é seguido de uma brusca baixa de densidade, cloretos e ureia.

3.^o—O volume de M varia com a atitude, sendo maior em ortostatismo que em clinostatismo; porém essa variação é relativamente tão pequena que se pode desprezar.

(Resumindo: a prova da água mostra-nos que neste doente a permeabilidade renal é quasi normal e que se trata apenas dum doente renal).

M. C. — Cardio-renal:

1.^o—O volume de M não sofre modificação em ortostatismo mas um aumento apreciável em clinostatismo.

2.^o—Êste pequeno aumento de volume não é seguido de nenhuma modificação sensível da densidade, cloretos e ureia.

(Resumindo: a prova da água mostra-nos que se trata dum doente com grandes perturbações no aparelho circulatório e algumas no aparelho renal pois a permeabilidade à água é diminuída).

B. C. J. — Mal de Bright:

1.^o—O volume de M sofre apenas uma pequeníssima modificação, aumentando levemente em ortostatismo, mas

ficando sempre muito inferior ao volume da água ingerida.

2.º — O volume de D e N são aumentados o que denota uma demora na eliminação da água.

3.º — O volume de M apesar de não sofrer modificação apreciável é contudo seguido de uma baixa brusca e paralela na densidade, cloretos e ureia, baixa esta que se faz notar ainda em D.

(Resumindo: a prova da água mostra-nos que se trata duma doente principalmente renal, em que há uma diminuição acentuada da permeabilidade para a água bem que a permeabilidade aos cloretos e ureia seja pouco modificada).

Como se vê a prova da diurese provocada pela água alia à simplicidade da sua técnica o facto de nos mostrar o grau da permeabilidade renal à água e aos outros elementos, pois, como é sabido, as substâncias com limiar e sem limiar são eliminadas segundo mecanismos diferentes, e, portanto, pode o rim ser permeável a umas e impermeável a outras.

Além disso está também demonstrado que se por qualquer motivo, fôr diminuída a chegada da água aos rins abaixo dum certo limite nenhuma prova dará resultados satisfatórios. Logo mostrando-nos esta prova se a água circula bem no organismo, julgo não errar tirando como conclusão que *ela tem sempre valor pois que, além de nos indicar o funcionamento renal, serve para nos ajudar na interpretação das outras provas que visam apenas a apreciar o poder secretório renal.*

QUADRO I

CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DE PÊSO, IDADE, TENSÃO ARTERIAL E CRASE URINÁRIA DOS INDIVÍDUOS
NORMAIS (PREPARATÓRIAS DA PROVA DA DIURESE PROVOCADA)

Números	NOMES	Pêso	Idade	Tensão arterial (1)		Urina de 24 horas					
				Mx	Mn.	Volume	Côr (2)	Densidade	Cloretos 0/00	Ureia 0/00	Elementos anormais
1	M. C.	56	22	12	8	1.580	amarelo pálido	1,020	12,870	14,7987	nenhuns
2	M. M. F.	56	29	11	7,5	850	amarelo claro	1,024	14,976	11,1572	»
3	A. F.	62	23	13	8	1.480	amarelo pálido	1,020	14,976	11,6761	»
4	M. A. V. S.	51	18	10	8	1.110	amarelo pálido	1,023	14,040	17,6439	»
5	B. B. L. P.	58	22	10,5	7	1.800	amarelo claro	1,017	7,839	15,1588	»
6	M. M.	45	16	11	8	1.580	amarelo pálido	1,024	17,550	14,1515	»
7	A. S. P.	84	24	13	8	2.070	amarelo pálido	1,022	13,572	14,6361	»
8	C. S.	65	22	12	8	970	amarelo claro	1,020	11,700	17,1350	»

QUADRO II

CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DE PÊSO, IDADE, TENSÃO ARTERIAL E CRASE URINÁRIA DOS DOENTES
(PREPARATÓRIAS DA PROVA DA DIURESE PROVOCADA)

Enfermarias	NOMES	Pêso	Idade	Tensão arterial (1)		Urina de 24 horas					
				Mx.	Mn.	Volume	Côr (2)	Densidade	Cloretos 0/00	Ureia 0/00	Elementos anormais
1	A. F. S.	61	30	14	9	2.250	amarelo pálido	1,014	9,992	8,5536	Albumina 0gr,5 por litro Nenhuns
3	M. C.	54	52	12	9	1.400	amarelo avermelh.	1,012	3,510	13,2329	
7	B. C. J.	39,500	49	14	9	1.500 (3)	amarelo pálido	1,0089	3,393	4,410	Vestígios de albumina

(1) Medida na radial esquerda com o oscilometro de Pachon.

(2) Segundo a escala de Vogel.

(3) Esta análise foi requisitada ao Lab.º Nobre pelo Sr. Dr. Celestino Maia. Dava grande baixa de todos os elementos (anal. n.º 3243)

QUAD

INDIVÍDUOS

PROVA DA DIURESE PROVOCADA

Números	Nictúmeros	Noite = 21 h. às 7 h. N.				Manhã M.	
		Volume	Densidade	Cloretos ‰	Ureia ‰	Volume	Densidade
1	1.º	565	1,020	11,349	16,532	130	1,017
	2.º	460	1,007	4,680	12,892	120	1,017
	3.º	305	1,0248	1,404	14,689	520	1,004
	4.º	450	1,022	18,720	12,792	630	1,005
2	1.º	440	1,027	16,263	15,033	160	1,0128
	2.º	405	1,028	10,296	15,785	260	1,010
	3.º	350	1,024	11,583	17,650	570	1,009
	4.º	400	1,024	10,062	24,530	690	1,008
3	1.º	600	1,020	11,700	16,903	300	1,018
	2.º	380	1,021	11,155	17,642	130	1,018
	3.º	420	1,017	7,254	10,988	600	1,009
	4.º	440	1,018	7,605	11,540	650	1,009
4	1.º	700	1,024	13,923	20,678	360	1,013
	2.º	530	1,025	13,023	18,661	140	1,023
	3.º	560	1,018	11,583	15,870	610	1,007
	4.º	650	1,017	10,413	24,546	640	1,011
5	1.º	150	1,019	14,859	13,365	500	1,023
	2.º	240	1,027	12,753	25,300	160	1,023
	3.º	390	1,022	11,700	17,642	520	1,008
	4.º	430	1,025	15,210	14,926	545	1,007
6	1.º	230	1,021	14,031	15,873	400	1,017
	2.º	350	1,017	7,254	12,793	160	1,019
	3.º	360	1,021	9,720	20,035	590	1,008
	4.º	410	1,021	9,810	20,678	620	1,009
7	1.º	300	1,028	13,572	22,191	160	1,024
	2.º	220	1,025	10,179	21,687	140	1,024
	3.º	270	1,033	11,464	26,563	380	1,014
	4.º	220	1,026	11,583	20,135	535	1,006
8	1.º	870	1,0238	9,711	16,787	420	1,0118
	2.º	490	1,0172	7,254	16,787	185	1,0172
	3.º	415	1,0198	8,307	20,044	340	1,0128
	4.º	510	1,0198	11,466	16,760	550	1,009

O III

ORMAIS

LA INGESTÃO DA ÁGUA

7 h. às 9 h.		Dia = 9 h. às 21 h. D.			
Cloretos ‰	Ureia ‰	Volume	Densidade	Cloretos ‰	Ureia ‰
12,168	13,988	750	1,024	13,023	15,870
8,892	2,062	620	1,0228	15,327	11,903
2,808	1,519	920	1,028	11,583	5,767
4,914	4,539	1.250	1,019	11,466	8,826
11,583	7,516	530	1,025	10,530	11,275
7,020	4,510	685	1,026	15,912	13,734
5,850	12,792	740	1,022	10,404	16,532
5,031	10,829	800	1,023	14,904	7,219
10,020	16,191	720	1,021	9,126	9,340
5,967	17,550	695	1,019	4,914	9,582
3,510	11,214	840	1,019	4,680	11,540
2,808	11,275	920	1,018	5,310	10,568
10,062	7,988	1.520	1,014	9,126	10,595
14,859	11,587	640	1,026	14,976	17,381
4,680	4,534	870	1,021	13,455	14,167
6,318	7,842	720	1,021	15,678	12,902
10,530	17,400	850	1,015	10,530	9,582
16,029	13,855	550	1,025	16,029	15,618
5,616	2,771	1.190	1,014	16,029	6,324
4,329	4,047	510	1,023	13,338	16,191
8,892	13,914	900	1,018	11,700	12,182
11,466	8,826	840	1,022	13,455	9,081
4,914	9,798	1.000	1,016	10,413	10,056
2,340	12,892	810	1,020	11,430	15,327
10,062	14,374	750	1,022	14,040	15,130
15,561	13,914	480	1,027	17,550	16,191
8,658	10,568	1.170	1,014	8,658	11,214
16,848	0,764	730	1,025	13,104	14,528
7,605	8,519	710	1,025	13,338	17,130
13,512	14,780	610	1,022	11,232	17,789
3,510	9,270	850	1,017	8,658	10,571
5,850	5,414	790	1,024	11,583	15,985

QUA

DOENT

PROVA DA DIURESE PROVOCA

Enfermarias	Nictêmeros	Noite = 21 h. às 7 h. N.				Manhã M	
		Volume	Densidade	Cloretos 0/00	Ureia 0/00	Volume	Densidade
1	1.º	925	1,014	8,424	11,404	250	1,015
	2.º	925	1,014	7,020	12,182	330	1,013
	3.º	1.200	1,014	7,722	11,700	975	1,006
	4.º	1.100	1,013	7,488	9,798	725	1,007
3	1.º	800	1,008	1,638	11,664	21	1,0155
	2.º	1.125	1,017	1,755	8,812	60	1,018
	3.º	900	1,010	2,340	13,260	60	1,0154
	4.º	900	1,009	1,170	7,219	225	1,015
7	1.º	850	1,011	5,967	10,056	375	1,013
	2.º	750	1,013	7,254	10,997	100	1,013
	3.º	560	1,013	4,797	14,789	200	1,006
	4.º	850	1,010	4,914	10,638	180	1,005

(1) Achadas por meio do picnometro.

O IV

ELA INGESTÃO DA ÁGUA

7 h. às 9 h.		Dia = 9 h. às 21 h. D.			
Cloretos ‰	Ureia ‰	Volume	Densidade	Cloretos ‰	Ureia ‰
10,530	8,294	850	1,017	8,073	13,478
10,179	8,035	875	1,016	8,307	13,260
4,680	4,160	1.060	1,015	7,605	11,345
4,563	2,578	925	1,015	7,839	11,087
4,792	19,440	450	1,016	7,722	20,217
4,446	21,772	1.050	1,016	4,095	19,500
4,797	22,360	1.100	1,010	2,223	12,376
3,744	21,659	1.020	1,009	2,106	11,603
8,190	10,829	550	1,012	5,382	10,997
9,945	10,897	800	1,014	7,020	13,751
2,691	7,005	1.175	1,009	4,446	9,340
3,159	5,448	1.000	1,009	4,095	9,081

IV

PROVA DO COEFICIENTE UREO-SECRETÓRIO

(CONSTANTE DOS DRS. AMBARD E MORENO)

A ureia $\text{CO}(\text{NH}^2)^2$ é a amida do ácido carbónico e é um composto característico da urina de tal fôrma que sob o ponto de vista quantitativo, se pode considerar esta como sendo uma solução de ureia ¹ e cloretos.

Posto que a ureia seja o termo final da desintegração dos albuminoides é um composto exclusivamente excremental, sem nenhuma utilidade fisiológica, sendo o rim a via quási exclusiva da sua eliminação.

Fundados nestas noções vários autores têm proposto diversos métodos para por seu intermédio avaliar o funcionamento renal.

¹ Não quero com isto dizer que a ureia só exista na urina, pois que ela se encontra também no sangue, suor, saliva, etc.

Seis métodos até hoje se propozeram que passo a enunciar:

- 1.º — Dosagem da ureia na urina.
- 2.º — Dosagem da ureia no sangue.
- 3.º — Constante de AMBARD e MORENO.
- 4.º — Prova da concentração máxima ureica.
- 5.º — Prova da azoturia alimentar.
- 6.º — Dosagem da ureia na saliva.

Vou rápida e resumidamente expôr cada uma destas provas deixando para o fim a 3.^a que foi a que empreguei nas minhas experiências.

Dosagem da ureia na urina.

Êste método tem um valor muito restrito porque êle não está dependente apenas do funcionamento renal, mas também do grau de alimentação azotada do indivíduo, do estado funcional dos órgãos uropoiéticos principalmente do figado e ainda do estado da nutrição geral.

Diz o Prof. AGUIAR: «a querer utilizar a urina para avaliar o estado renal, não basta sòmente dosear a ureia; o exame deve incidir não só sôbre a sua determinação mas sôbre a dos componentes mais importantes (resíduos, fosfatos, cloretos, etc.), e ainda sôbre a albumina e outros elementos anormais e sôbre o estudo histológico do rim.

Sendo assim, colhe-se um documento precioso para o estudo da função renal considerado em globo, documento que julgamos imprescindível para o diagnóstico preciso das lesões renais, *completando duma maneira notável as deduções*

semeióticas e prognósticas retiradas da apreciação do coeficiente úreo-secretório ».

O itático é meu; pu-lo para frizar que êste método só tem valor apreciável como complemento de outros métodos mais completos como úreo-secretório.

Dosagem da ureia no sangue.

Êste método foi proposto por WIDAL e JAVAL que lhe deram o nome de *azotemia*. Tem mais valor que o antecedente, mas não atinge o que estes autores lhe quizeram dar. Realmente esta prova teria o valor máximo se a um aumento de ureia no sangue correspondesse sempre uma lesão renal; porém é preciso não desconhecer que pode haver um aumento da quantidade de ureia no sangue devido à alimentação hiperazotada do doente ou ainda ao mau funcionamento dos órgãos uropoiéticos e da nutrição geral. WIDAL e JAVAL notaram êste inconveniente, pois dizem num dos seus trabalhos: «Nós temos verificado que *para uma mesma dose de albuminoides ingeridos, o gráu de retenção ureica no sangue se fixa a um número bastante constante* ¹. Êste número varia segundo a permeabilidade dos rins para a ureia».

Assim êles ao valor azotémico fizeram substituir a noção de *índice de retenção ureica* em que se relaciona a dose do N alimentar com a azotémia.

¹ O itático é meu.

Devido às variações que a intervenção dos órgãos uropoiéticos podem trazer, tende-se hoje a juntar à noção de azotemia a do *coeficiente azotúrico do sangue*, que representa a relação entre N total e o N do sangue e nos elucida sobre o grau de deficiência ureogénia destes órgãos.

A-pesar-de todas estas modificações, à azotemia ainda hoje se lhe dá o grande valor que WIDAL lhe notou para o prognóstico e tratamento das nefrites e que resumo a seguir:

Azotemia normal — de 0 gr.,20 a 0 gr.,50 ‰ — Mesmo com albuminúria o prognóstico é benigno podendo-se permitir uma alimentação rica em albuminoides.

Azotemia fraca — de 0 gr.,50 a 1 gr. ‰ — Prognóstico discutível mas não fatal; obriga a um regimen hipoazotado. Pode retroceder, estacionar ou progredir.

Azotemia forte — de 1 gr. a 2 gr. ‰ — Evolução fatal com morte dentro de 1 ou 2 anos.

Azotemia extrema — superior a 2 gr. ‰ — O doente não durará mais que algumas semanas.

Esta precisão parece ser bastante exagerada, pois como demonstraram AMBARD, LEQUEU e CHABANIER, fundados em dados clínicos e em várias autópsias «uma azotémia inferior a 0 gr.,50 pode corresponder a graves lesões do rim». Eles aconselham sempre que estejamos em face dum «azotémico normal» de determinar a constanle de AMBARD e MORENO que, como mostrarei, nos indica a quantidade de parênquima lesado.

Prova da concentração máxima ureica — Esta prova funda-se na afirmação feita por AMBARD, depois de inúmeras experiências feitas no homem e nos animais, de que existe uma *concentração máxima da ureia na urina*, isto é, que a ureia pode ser eliminada a uma percentagem inferior, mas nunca a percentagem superior, ao número achado para esta concentração máxima. AMBARD diz «que o poder de concentrar é o mais característico do trabalho renal».

Esta noção de concentração máxima não se aplica somente à ureia mas também aos outros compostos da urina. Ela deu origem a vários trabalhos, um dos quais obteve devido à amabilidade do seu autor Sr. Dr. O. MORENO, mostra-nos que há uma relação entre a concentração máxima e o volume das urinas de 24 horas, urinando normalmente o indivíduo a uma concentração muito inferior à que poderia urinar. Explica este facto não como sendo devido a que o rim não possa eliminar à sua concentração máxima (seria então o volume mínimo das urinas de 24 h. = 750 c. c.), mas porque «geralmente se ingere muito mais líquido do que aquele de que precisam os nossos rins para desempenhar a diurese».

Para se estabelecer a concentração máxima da ureia restringe-se ao mínimo a ingestão de água no indivíduo em experiência e procura-se elevar simultaneamente ao máximo a dose de albumina ingerida. Isto tem inconvenientes porque força o trabalho renal podendo transformar um rim são em doente.

Alguns autores têm achado para o valor da concentração máxima da ureia números muito aproximados. Assim AMBARD encontrou para o seu valor 50 ‰, admitindo a sua elevação até 56 ‰; o Dr. O. MORENO encontrou-lhe o valor de 54 ‰ e o Prof. AGUIAR, tomando como base milhares de análises realizadas no seu Laboratório, encontrou-lhe o valor de 50,8 ‰.

Esta prova tem mais um valor fisiológico que clínico pois que, como o Sr. Dr. O. MORENO mostra, em certas nefrites hidropigénias a concentração máxima da ureia fica elevada enquanto que a do cloreto de sódio é fortemente abaixada.

Prova da azotúria alimentar.

Foi proposta por ACHARD e PAISSEAU e funda-se sobre a eliminação provocada duma quantidade determinada de ureia. Consiste em estudar qual o ritmo de eliminação pela urina de uma dose de 20 gr. de ureia que se fez ingerir ao indivíduo. No estado normal a sua eliminação é rápida.

Esta prova obriga a termos o doente em equilíbrio azotado e o seu valor clínico ainda está em discussão.

Dosagem da ureia na saliva.

PHILIP HENCK e M. ALDRICH (de Rochester) propõem um *index ureico salivar* que nos diz o estado do rim. Fundam-se em 888 experiências que fizeram, encontrando êsse índice normal entre 30 e 50, aumentando com as lesões do rim.

Nada posso, porém, indicar sobre o valor dêste método,

pouco conhecido, e de cuja técnica os autores não dão pormenores.

Assinalam causas de erro devido a perturbações da boca, etc.

É um método ainda em discussão.

Coeficiente úreo-secretório.

Foi descoberto em 1911 pelos Drs. AMBARD e O. MORENO e consiste na relação constante que existe normalmente entre a ureia do sangue e a da urina. Esta comparação tinha já sido feita por GRÉHANT em 1904, empregando 100 gr. de sangue 100 gr. de urina, mas não lhe deu resultados fixos.

Partindo estes autores de factos já conhecidos,¹ chegaram à conclusão das seguintes leis:

1.^a—O débito ureico varia proporcionalmente ao quadrado da concentração da ureia na urina.

2.^a—O débito ureico é inversamente proporcional à raiz quadrada da concentração da ureia na urina, desde que fique constante a concentração da ureia no sangue.

3.^a—Quando as concentrações da ureia variam no sangue e na urina, o débito ureico varia em proporção directa do quadrado da concentração da ureia no sangue e

1 1.^o—Que a quantidade de ureia aumenta na urina sempre que aumenta a da ureia no sangue;

2.^o—Que a concentração da ureia na urina diminui quando aumenta o volume desta, embora aumente a totalidade da ureia eliminada.

em proporção inversa da raiz quadrada da concentração da ureia na urina.

Estas leis estão resumidas na seguinte fórmula:

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

Em que *Ur* indica a quantidade de ureia por litro no sangue (azotemia), *D* a quantidade de ureia eliminada pela urina em 24 h. (débito ureico), *C* a quantidade de ureia eliminada por litro na urina (concentração ureica) e *P* o peso do doente, representando 70 o peso médio dum indivíduo normal e 25 a concentração média da ureia por litro de urina.

O valor de *K* achado por estes autores foi $K = 0,065$ (com limites entre 0,050 e 0,075). Porém, este valor varia conforme os processos analíticos empregados e ainda conforme os autores empregando o mesmo processo analítico. Deixando de parte algumas estatísticas de autores estrangeiros, onde estas variações se notam, vou referir-me a duas que conheço, feitas sob o maior rigôr no Laboratório Médico do Sr. Prof. AGUIAR: a primeira é a do Sr. Dr. PEREIRA DE MAGALHÃES, que dá para *K* normal o valor médio de 0,150 (com limites entre 0,110 e 0,190); a segunda é a do Sr. Prof. AGUIAR que dá para *K* normal o valor médio de 0,091 (com limites entre 0,070 e 0,110).

Eu próprio, operando por processo analítico diferente do dêstes autores, encontro, como adeante mostro, para K normal a média de 0,085 (com limites entre 0,027 e 0,145!) em indivíduo que reputo normais. Acho que um método tão rigoroso como os clássicos o encontram, deveria ter para K um valor igual ou pouco diferente de autor para autor e os limites serem menores dos que acabo de citar.

Também em 1924 M. PANLESCO, G. MARZA e V. TRIFU (de Budapesth), seguindo os processos técnicos adoptados por AMBARD, chegaram a resultados muito diferentes dos seus. Assim êles fazendo inúmeras experiências, chegaram à conclusão que as duas primeiras leis devem ser substituídas pelas seguintes:

1.^a—O débito ureico varia em razão directa com a concentração da ureia no sangue.

2.^a—O débito ureico não é influenciado pela concentração ureica da urina, mas depende sòmente da quantidade de água de que dispõe o organismo.

Se isto fôr assim então tem de se modificar a sua fórmula, que sob outros limites ou outros valores, nos darão sempre uma constante de funcionamento renal da eliminação da ureia. Hoje ainda a maior parte dos autores admitem com pequenas variantes a fórmula de AMBARD e MORENO a que nos subordinamos.

Está também averiguado clinicamente que a constante pode falhar nos glicosúricos, edematosos, ascíticos, assistólicos e em todos os grandes oligúricos, poliúricos e febres.

A-pesar disto a constante tem bastante valor, pois por seu intermédio podemos saber qual a perda da actividade funcional do rim. AMBARD tinha estabelecido uma tabela de correspondência entre K e a perda da actividade funcional do rim. O Prof. AGUIAR tomando como coeficiente ureo-secretório normal português $K = 0,091$, substituiu essa tabela pela seguinte achada por êle:

Valores do Coeficiente	Perda da actividade funcional do rim
De 0,090 a 0,100	Nula
» 0,150 a 0,250	50 0/0 do normal
» 0,300 a 0,350	70 0/0 » »
» 0,400 a 0,450	90 0/0 » »
» 0,500 a 0,600	95 0/0 » »

Também os autores lhe dão um grande valor nas doenças cirúrgicas do rim, pois que, se o valor de K é normal ou pouco elevado, pode-se afirmar a integridade funcional do rim opôsto à lesão, pois que um só rim é capaz de satisfazer perfeitamente a tôda a depuração orgânica.

TÉCNICA

Seguindo a prevenção dos autores de «que a determinação da constante será tanto mais exacta quanto mais curto fôr o tempo que corresponde à colheita da urina e

quanto menos se fizer sentir a influência das refeições sobre as variações da composição sanguínea», fiz sempre a sua determinação de manhã uma ou duas horas depois do indivíduo ter tomado um pequeno almoço de leite.

Procedia da seguinte forma: mandava o indivíduo urinar tudo o que pudesse de modo a esvaziar a bexiga, não aproveitando esta urina. Notava a hora exacta.

Meia hora depois extraía-lhe por punção venosa uns 20 c. c. de sangue e ao prefazer uma hora recolhia a urina excretada, pedindo ao doente que, tal como acima, esvasiasse completamente a bexiga ¹. Multiplicava o volume da urina emitido nesta hora por 24 e tinha assim o volume correspondente a 24 horas sob êste débito. Doseava a ureia na urina pelo processo do hipobrómito que cito a pág. 54, achando a ureia por litro que me dava o valor C. Multiplicava êste valor pelo volume da urina de 24 horas e achava o valor D.

¹ A alguns dos indivíduos normais, renitentes a punções e a injeções, aproveitava a mesma ocasião para a prova da fenolsulfonoftaleína.

Para isso logo que êles esvasiavam a bexiga dava-lhes a injeção de fenolsulfonoftaleína, recolhia o sangue ao fim de 35^m e ao fim de 1 h, 10 mandava esvasiar completamente a bexiga. Media essa urina e aproveitava a metade para a fenolsulfonoftaleína e a outra metade para dosear a ureia. No cálculo para saber o volume da urina por 24 h. multiplicava o volume achado em 1 h, 10 (70 minutos) por 20,572.

Quanto ao resto procedia como indico.

Verifiquei anteriormente que a fenolsulfonoftaleína não desprendia nenhum gás em presença do hipobrómito.

Quanto ao valor Ur achei-o operando sobre o sôro do sangue usando o processo de Moos que consiste no seguinte: deitava num tubo graduado o sôro resultante dos 20 c. c. de sangue e juntava-lhe um volume igual de ácido tricloracético a 25 %. Agitava durante algum tempo para se fazer bem a mistura e em seguida filtrava. Recolhia 10 c. c. do filtrado, que correspondiam a 5 c. c. de sôro, e via pelo volume de N desprendido pelo processo do hipobrómito ⁽¹⁾ a quantidade de ureia existente no sangue por litro.

Depois de achados todos os valores resolvia a fórmula e assim encontrava o valor de K.

RESULTADOS OBTIDOS

Como se vê pelo Quadro V representando os resultados nos normais a azotemia conservou-se em todos os indivíduos dentro do normal pois a mais baixa é de 0,162 ‰ e a mais elevada é de 0,422 ‰. Deu-me como média 0,309 portanto um pouco mais baixa do que a achada pelo Prof. AGUIAR que foi de 0,462 ‰. Julgo ser esta diferença devida a termos empregados processos analíticos diferentes

¹ Como o líquido é ácido, juntavamos-lhe umas gotas de fenolftaleína para termos a certeza que com a lexívia de sôda ficava fortemente alcalino.

ou, talvez, o que é ainda mais provável, ao número excepcional de 0,162 que encontramos no indivíduo n.º 5.

Quanto ao valor de K normal deu-me 0,085, aproximado da média achada pelo Prof. AGUIAR que foi de 0,091.

Vêmos porém que os indivíduos n.º 3 e n.º 7 apresentam K muito elevado, enquanto que o n.º 8 apresenta K muito baixo. Devem-se considerar estes indivíduos patológicos sob o ponto de vista renal? Nem o exame clínico que lhe fiz, nem o de alguns outros médicos a quem pedi para os examinarem, encontrou qualquer coisa que justificasse esta hipótese. Será isto devido a uma alimentação hiperazotada nos dois primeiros e hipoazotada no terceiro? Neste caso nos dois primeiros parece que devia haver uma azotemia mesmo fraca o que não sucede. Haverá nestes dois casos alguma retenção urinária, isto é, esvaziamento incompleto da bexiga? Realmente o n.º 7 urinou apenas 45 c. c. numa hora, o que dá uma diurese de 1^l,080 por 24 horas, volume êste muito inferior ao que na realidade o mesmo indivíduo urina neste espaço de tempo. Se há retenção, não a pude investigar nem combater, fazendo o cateterismo vesical, que me dava a certeza do completo esvaziamento da bexiga, pois, como é sabido, esta operação, em si tão simples, não é fácil fazer fora da clínica hospitalar.

Quanto ao n.º 8 suponho que estivesse com uma alimentação hipoazotada e até hipocloretada na ocasião em que lhe fiz a constante. Portanto, se alimentação hipoazo-

tada lhe diminuia a constante, a hipocloretada mais a diminuiria ainda, pois, como demonstraram em 1922 NEGRO e COLOMBET, «a constante diminui com o regimen hipocloretado».

Tirando, porém, êstes três indivíduos do quadro dos normais encontro $K = 0,0649$ com limites entre 0,039 e 0,071.

Passando agora aos doentes, eis os resultados obtidos que resumo no Quadro VI:

Tuberculose renal— K um pouco elevado, pois o doente estava num regimen hipoazotado. A-pesar disto mostra-nos K que o doente pode ser operado do rim doente, pois que a perda da actividade funcional do rim são pode considerar-se quási nula, estando portanto apto a por si só manter a eliminação urinária.

Vê-se que K está em relação com a prova da diurese provocada pela água que nos mostrou uma permeabilidade quási normal.

Cardio-renal— K está elevado pois o doente há muito tempo que se encontra em regimen rigorosamente hipoazotado. Além disto nota-se-lhe uma azotemia fraca.

Esta prova, indica-nos como a da água, a existência de lesões do rim mas não tão nitidamente como aquela. Enquanto que a água nos mostra que se trata principalmente dum doente circulatório, esta nada nos diz a êsse respeito podendo até K ser mais elevado devido ao impedimento da circulação da água no organismo.

Mal de Bright — K muito elevado com azotemia fraca. Há portanto diminuição da permeabilidade do rim para a ureia como já se notou que também a existia para a água.

Podemos portanto concluir do que fica exposto que *há uma relação estreita entre a prova da diurese provocada pela água e a constante de AMBARD e MORENO, de tal forma que uma prova completa a outra dando-nos o valor funcional do rim para as duas substâncias a que êle é mais sensível: água e ureia.*

QUADRO V

INDIVÍDUOS NORMAIS

FENOLSULFONOPTALEÍNA E CONST. DE AMBARD E MORENO

Números	Fenolsulfono- ftaleína	Ureia do sangue ‰	Ureia de urina por 24 horas	Coefficiente azotêmico
1	44 ‰	0,25056	18,4583	0,0650
2	43 ‰	0,38920	19,1798	0,0968
3	40 ‰	0,34595	14,4099	0,1444
4	43 ‰	0,42201	48,2032	0,0710
5	20 ‰ (?)	0,16216	21,4218	0,0390
6	45 ‰	0,32433	30,8249	0,0531
7	40 ‰	0,37700	12,5971	0,1409
8	47 ‰	0,21037	46,8759	0,0270

QUADRO VI

DOENTES

FENOLSULFONOPTALEÍNA E CONST. DE AMBARD E MORENO

Enfermarias	Fenolsulfono- ftaleína	Ureia do sangue ‰	Ureia de urina por 24 horas	Coefficiente azotêmico
1	44 ‰	0,38880	17,4817	0,1073
3	33 ‰	0,51894	24,7534	0,0975
7	42 ‰	0,581	15,126	0,130 ⁽¹⁾

(1) Análise n.º 3262 do Lab.º Nobre.

V

PROVA DA FENOLSULFONOFTALEÍNA

Levou-me a querer experimentar o valor desta prova não só o facto de, em meu conhecimento, ninguém até à data a ter experimentado em Portugal, mas também as discussões que em todas as revistas e jornais de urologia via a seu respeito, uns combatendo-a e outros apoiando-a.

Como se verá pelo decorrer d'êste capítulo, não fui tão feliz como desejava nos meus resultados.

Antes de entrar na descrição da sua técnica quero referir-me um pouco à sua história.

Depois de ser proposta pelos dois autores americanos já citados, deu logo lugar em França a trabalhos importantes de WIDAL e de seus alunos A. WEILL e PASTEUR-VALLERY-RADOT ¹. Êstes autores chegaram à conclusão que

¹ Foi a tese d'êstes autores um dos livros que mais me empenhei por consultar, mas a despeito da minha boa vontade e da do bibliotecário da Faculdade Sr. Prof. PIRES DE LIMA não o consegui obter.

havia um paralelismo tão rigoroso entre esta prova e a da constante de AMBARD e MORENO que se podia por meio duma delas saber o resultado da outra. E assim êles apresentam um quadro mostrando que a uma dada percentagem de c  rante eliminado corresponde numa azotemia certa e um coeficiente ureo-secret  rio seguro.

JOSU   e PARTURIER mostraram que esta prova    como todas as outras susc  pt  vel de ser falseada pela interven  o dos factores extra-renais.

LEVY e FALCI sustentam que esta prova interpreta muito mais rigorosamente que as outras as perturba  es funcionais na tuberculose renal, chegando    conclus  o «que nenhuma nefrectomia dever   ser tentada nos doentes com les  es bilaterais dos rins, se o rim que tencionamos poupar n  o apresentar logo de princ  pio uma elimina  o ftale  nica vizinha de 50 % em 70 minutos».

CAMILE LIAN tamb  m mostra vantagens nesta prova.

Por  m outros autores mostram a sua falibilidade.    sua frente est   RAIMOLDI que no 2.   Congresso da Sociedade Italiana de Urologia em Roma (outubro de 1923) mostrou «que a prova da fenolsulfonoftale  na    not  velmente influenciada pela poli  ria e que muitas vezes esta prova    err  nia n  o correspondendo aos dados cl  nicos nem    evolu  o da doen  a».

Pela minha parte o defeito principal que lhe encontro, pondo de parte os resultados diferentemente obtidos devidos ao seu modo de prepara  o,    o de obrigar a um r  g  r

de técnica que tanto o médico como o doente involuntariamente podem falsear.

Passo a descrever esta substância, sua técnica e resultados obtidos.

A fenolsulfonoftaleína é uma substância alaranjada em meio ácido e vermelho carmim em meio fortemente alcalino. É duma inocuidade absoluta, não provoca nenhuma reacção renal e atravessa rapidamente o organismo sem sofrer nenhuma alteração.

Segundo os autores é tão difusível que, normalmente, faz a sua completa eliminação em 2 horas.

TÉCNICA

Mandava o indivíduo esvaziar completamente a bexiga e a seguir injectava-lhe na massa muscular sacro-lombar 1 c. c. duma solução esterelizada contendo 0^{gr}.006 de fenolsulfonoftaleína. Passada uma hora e dez minutos ¹ fazia urinar novamente o doente. Á urina obtida juntava a porção de água suficiente para prefazer 1.000 c. c. ². Neutralizava-a e juntáva-lhe 2 c. c. de lexivia de soda (d. — 1,33).

¹ *Papin* diz para a prova durar duas horas, recolhendo as urinas de 1/2 em 1/2 hora.

² Quando aproveitava ao mesmo tempo o mesmo indivíduo para a constante de *AMBARD* e *MORENO* operava só em metade de urina que diluía então até prefazer 500 c. c. o que dava os mesmos resultados.

Deixava-a repousar algum tempo e compará-a por meio do colorimento de DUBOSCQ com uma solução padrão ¹.

A solução padrão era preparada, juntando a 1 c. c. do mesmo soluto, contendo 6^{mgr.} de corante, a quantidade de água necessária para prefazer 1.000 c. c. que alcalinizava com os mesmos 2 c. c. de lexivia de soda ($d = 1,33$).

RESULTADOS OBTIDOS

Como se vê no Quadro V os indivíduos normais dão uma eliminação superior a 40 %.

O n.º 5 dá apenas uma eliminação de 20 %! Julgo explicar esta baixa, não por uma diminuição da permeabilidade renal, mas devido ao facto de, no momento da injeção, devido à irritação local que ela produz, o indivíduo se tornar irrequieto, fazendo com que se perdesse algum corante.

Contudo a percentagem de 40 % é muito inferior à que os autores mencionam que é de 50 a 60 %. Será isto devido à preparação do corante? VAQUEZ assinala num seu artigo que «a preparação e titulação da fenolsulfonoftaleína exigem cuidados muito particulares, tanto mais que *existindo numerosas amostras do produto nem todas dão resultados iguais* ². Ora, como menciono no princípio deste trabalho, não tendo

¹ A comparação das colorações tem neste caso um inconveniente bastante grande: a urina dá um tom amarelado à coloração, o que torna um pouco difícil compará-la com a solução padrão.

² O *italico* é meu.

encontrado nenhum livro nem alguém que me elucidasse àcerca da forma de dissolver êste produto, preparei-o como indico a pág. 26.

Julgo ser esta a única causa desta baixa, podendo portanto tomar como normal para a fenolsulfonoftaleína assim preprada a média de 40 a 50 %.

Quanto ao paralelismo, mencionado por WEILL e PASTEUR-VALLERY-RADOT, existente entre esta prova e a constante de AMBARD e MORENO, noto que na realidade algum existe mas não tão rigoroso como aqueles autores o afirmam, como mostro no seguinte quadro:

N.os	Fenolsulfonoftaleína	Constante de AMBARD e MORENO
8	47 %	0,027
5	20 %	0,039
6	45 %	0,053
1	44 %	0,065
4	43 %	0,071
2	43 %	0,096
7	40 %	0,140
3	40 %	0,144
Enf.as		
3	33 %	0,097
1	44 %	0,107
7	42 %	0,130

Verifiquei também que com o tempo a coloração da urina ia desaparecendo o que é um dos grandes inconvenientes da prova, pois que para ser rigorosa tem da coloração da urina ser examinada logo a seguir à sua emissão.

Como exemplo mostro as duas observações seguintes:

	Data da prova e análise	Resultado	Data	Resultado	Data	Resultado
Urina do indivíduo n.º 4	24-X-24	43 0/0	3-XI-24	32 0/0	8-XI-24	18 0/0
» » » n.º 5	25-X-24	20 0/0	»	15 0/0	»	15 0/0

A solução padrão também muda bastante a sua coloração, já não servindo para termo rigoroso de comparação passado três dias depois de preparada.

Quanto aos resultados obtidos nos doentes, menciono-os no quadro VI e resumo-os a seguir:

Tuberculose renal—Mostra-nos haver uma permeabilidade normal o que está em relação com as provas anteriores.

Cardio-renal—Mostra-nos haver ligeira diminuição da permeabilidade renal o que está também em relação com as provas anteriores.

Mal de Bright—Mostra-nos haver uma permeabilidade

normal para esta substância. Julgo ser devida esta discor-
dância ao facto de a doente ser portadora duma nefrite
epitelial, caracterizada, como é sabido, por uma retenção de
água e ureia e uma permeabilidade normal aos còrantes
(BARD e L. BERNARD).

Pelo que fica exposto concluo que *a prova da fenolsul-
fonoftaleína tem o grande inconveniente de obrigar a grande
rigôr na sua preparação e técnica, não lhe vendo vantagens
apreciáveis sôbre as restantes provas baseadas na eliminação
de còrantes.*

VI

PROVA DO AZUL DE METILENO

Esta prova foi proposta em 1897 por ACHARD e CASTAIGNE e mais tarde tratada magistralmente por CASTAIGNE na sua tese em 1900.

Muito se tem escrito a seu respeito, sendo todos de acôrdo que, a-pesar-de ter alguns defeitos, ainda é a que melhor auxilia o clínico geral entre as outras provas fundadas na eliminação de córantes.

CASTAIGNE mostra que muitos dos êrros atribuídos a esta prova são devidos a empregarmos córantes que nos vendem como sendo o azul de metileno mas que o não são. O azul de metileno que devemos empregar é o cloreto de tetrametiltionina que é facilmente solúvel na água e a sua introdução no organismo é inofensiva.

Esta substância distingue-se facilmente das suas congêneres, porque em solução muito diluída dá uma faixa de absorpção muito negra na côr vermelha do espectro, entre as riscas B e C de FRAUNHOFER; numa solução mais con-

centrada dá uma faixa muito menos carregada na côr alaranjada entre as riscas C e D.

Estas noções são importantes pois eu próprio já encontrei um médico que me afirmava não lhe terem dado as provas do azul de metileno resultados satisfatórios. Certamente êsses êrros devia-os atribuir a ter empregado um dos outros azuis, como o azul de trifenilmetano, derivado como o azul de metileno do alcatrão da hulha.

CASTAIGNE põe ao alcance de todo o clínico a maneira de verificar se trabalha com o verdadeiro córante, aconselhando: «basta injectar 1 c. c. da solução a $\frac{1}{20}$, a um indivíduo isento de taras renais; se as urinas são córadas em azul desde a primeira meia hora e ficam córadas durante mais de 50 horas concluir-se há que é o verdadeiro azul de metileno que se tem empregado». Parece-me ter êste conselho um valor mais teórico que prático, porém não quis passar sem o enunciar.

TÉCNICA

Mandava urinar o indivíduo e guardava uma parte dessa urina num tubo de ensaio para me servir de comparação. Depois injectava-lhe ¹ profundamente na nádega

¹ Os indivíduos n.ºs 2, 3 e 6 opposeram-se a que lhes desse a a injeccção de azul tendo portanto feito esta prova dando a cada um dêles uma hóstia contendo 5 centigramas de córante.

1 c. c. duma solução aquosa esterilizada de azul de metileno a 5 % (portanto 5 centigramas de corante). Depois recolhia em tubos separados as urinas emitidas todas as meias horas até ao fim de 3 horas, depois de hora em hora até ao fim de 6 horas e finalmente de 6 em 6 horas até não aparecer mais corante nas urinas.

As urinas emitidas eram examinadas o mais cedo possível, pois que a sua coloração podia ser modificada pelas fermentações.

Está demonstrado que os microorganismos ocasionam a formação dum *cromogénio de fermentação*, que, a-pesar-de ser bastante instável, pode-nos mascarar o exame da cor das urinas.

Sabendo que o azul de metileno ao atravessar o organismo se transformava num leuco-derivado incolor que aparece pelo seu aquecimento com o ácido acético, deitava sistematicamente em todos os tubos para a mesma quantidade de urina um mesmo número de gotas de ácido acético e aquecia. Imediatamente este cromogénio de eliminação se regenerava aparecendo uma coloração verde azulada que se ia sobrepôr à já existente.

Isto feito comparava entre si os diferentes tubos e conforme a intensidade de coloração de cada um deles assim ia marcando num gráfico, tendo por ordenadas as horas depois da injeção e por abcissas as diferentes intensidades de coloração, indicadas pelos termos: forte, média, fraca, mínima e nula.

RESULTADOS OBTIDOS

Os resultados obtidos nos indivíduos normais, vão indicados nos gráficos do Quadro VII.

Por êles se vê que nos normais as curvas de eliminação podem sêr policiclicas ao contrário do que se julgava antigamente. Êste facto é explicado desde que se averiguou que o fígado pode influenciar bastante a eliminação do azul.

Vê-se também que a aparição do azul na urina, se faz meia hora depois da injeção, com uma intensidade fraca ou média.

Nos indivíduos n.^{os} 2, 3 e 6, essa aparição só se faz ao fim de 1 h. e 30 m., devido à prova ter-lhes sido feita por ingestão e não por injeção, estando esta demora dependente da maior ou menor rapidez da absorção.

O máximo da eliminação é atingido em média ao fim de 1^h,30^m e demora-se nesse máximo em média durante 2 a 6 horas.

Quanto à duração da eliminação, vê-se sêr a média 54 horas (com limites entre 48 h. e 60 h.).

Os resultados desta prova nos doentes são os seguintes:

Tuberculose renal (Quadro VIII).—A aparição e máximo da eliminação é normal. A sua duração é um pouco prolongada, o que está em relação com pequenas modificações na permeabilidade renal.

Vê-se que neste caso as 4 provas concordam e se completam.

Cárdio renal (Quadro IX).—A aparição, duração e máximo da eliminação são normais.

Porém o máximo de eliminação mantém-se durante 28 horas, o que se explica pelo facto de se tratar dum cardíaco em assistolia, com urinas raras e concentradas, e, portanto, a eliminação da matéria còrante, parece fazer-se massivamente dando a êste gráfico um tipo especial. Êste facto parece indicar-nos um exagéro de permeabilidade renal; porém, como já o notou CASTAIGNE, esta coloração intensa é devida à concentração das urinas, pois que a dosagem do azul eliminado, mostra-nos que êle existe em menór quantidade nas primeiras 24 horas do que nas seguintes, devido às perturbações do aparelho circulatório.

Vê-se que esta prova condiz com as anteriores, mostrando-nos o ritmo especial da eliminação do còrante que se trata dum doente principalmente circulatório. Como vimos nos capítulos anteriores, de entre as três provas de eliminações provocadas que usamos, a da água é que nos evidenciou êste facto enquanto que a prova da fenolsulfonftaleína nada absolutamente nos mostrou.

Mal de Bright (Quadro X)—A duração da eliminação está diminuída, o que nos mostra um aumento da permeabilidade para esta substância, como acontece com a fenolsulfonftaleína. Isto vem-nos confirmar a suposição feita ao

tratarmos daquela prova, de que a doente era portadora duma nefrite epitelial.

Quanto à aparição e máximo de eliminação manteem-se normais.

Pelos resultados das minhas observações, vê-se que esta prova ainda conserva a sua supremacia sôbre a da fenolsulfonftaleína, pois não obriga aos rigores de técnica daquela, nem dá resultados tão erróneos em face das perturbações circulatórias.

Termino por concluir que o azul de metileno, quando empregado puro e com o devido rigôr de técnica, ainda se pode considerar um dos melhores auxiliares do clínico geral para investigar o funcionamento renal.

VII

CONCLUSÕES GERAIS

No decorrer do meu trabalho, expuz já as conclusões parciais deduzidas a respeito de cada um dos seus assuntos. Isto não dispensa porém, que resuma neste capítulo o resultado dos meus estudos nas conclusões gerais que passo a expôr.

Sintetizo-as nas seis conclusões seguintes:

1.^a—A-pesar-dos inúmeros processos até hoje propostos para estudar a função renal, não há nenhum que isoladamente corresponda com precisão a êsse desejo.

2.^a—Todas as provas para estudar o funcionamento renal, são susceptíveis de ser falseadas por factores extra-renais.

3.^a—Embora a prova da diurese provocada pela ingestão da água se iguale aos outros métodos na investigação da permeabilidade renal, deve-se-lhe dar valor maior, porque é a que melhor nos pode esclarecer àcerca da parte que cabe ao rim e aos factores extra-renais.

4.^a—Cada prova para o exame da função renal, não

tem por si própria senão um valor relativo, mas todas tomadas em conjunto permitem-nos chegar a uma exacta conclusão sobre o verdadeiro estado funcional do rim.

5.^a — Regeito a prova da eliminação da fenolsulfonofteína, porque pode ser vantajosamente substituída pela prova da eliminação do azul de metileno.

6.^a — As provas da diurese provocada pela ingestão da água, do coeficiente de AMBARD e MORENO e da eliminação do azul de metileno, completam-se por tal forma que se podem considerar como um síndrome analítico, que todo o clínico deverá investigar sempre que precise de conhecer rigorosamente o funcionamento renal.

VISTO

PODE-SE IMPRIMIR

Alberto de Aguiar.

Alfredo de Magalhães.

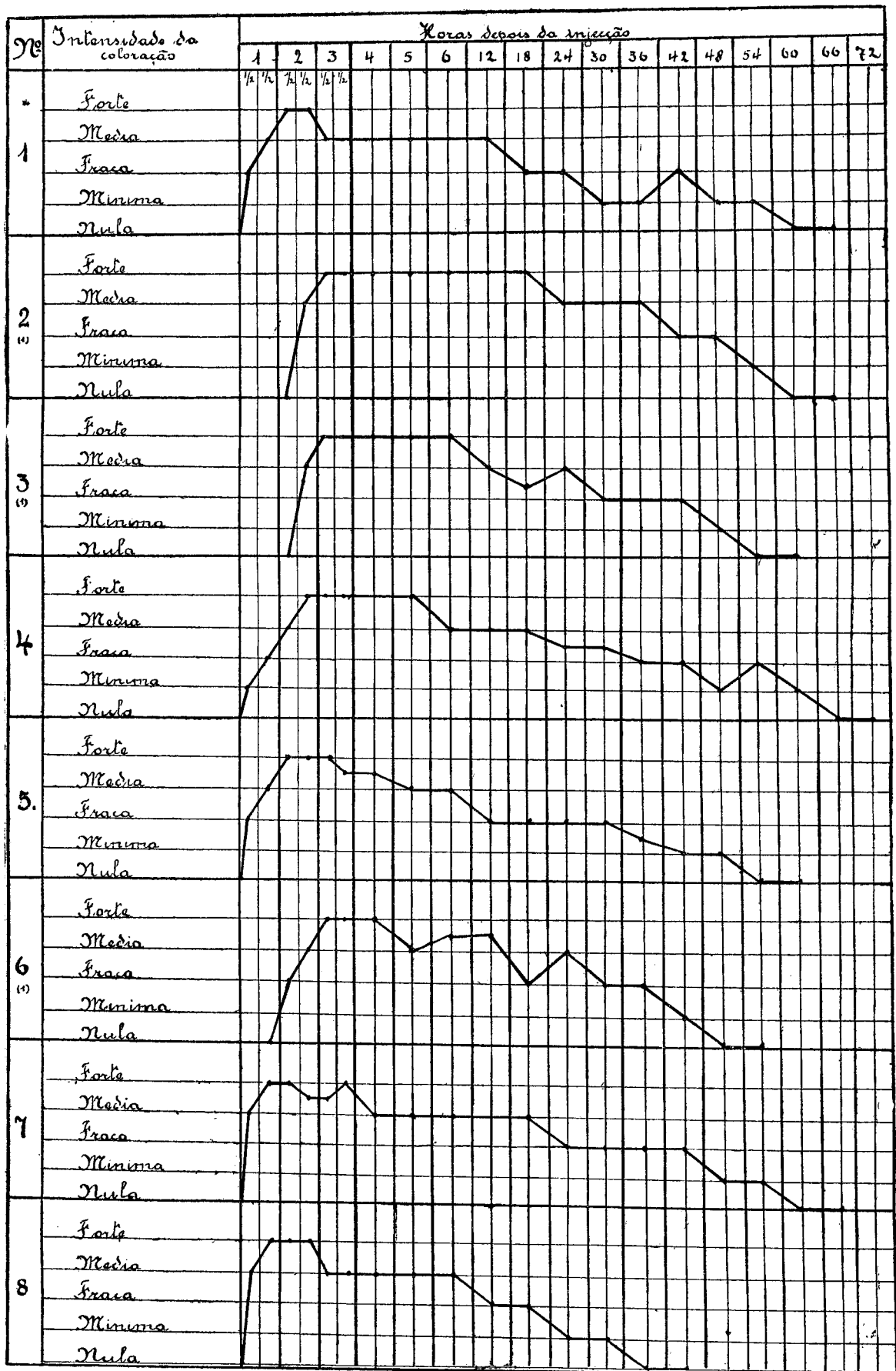
PRESIDENTE

DIRECTOR

QUADRO VII

INDIVÍDUOS NORMAIS

AZUL DE METILENO

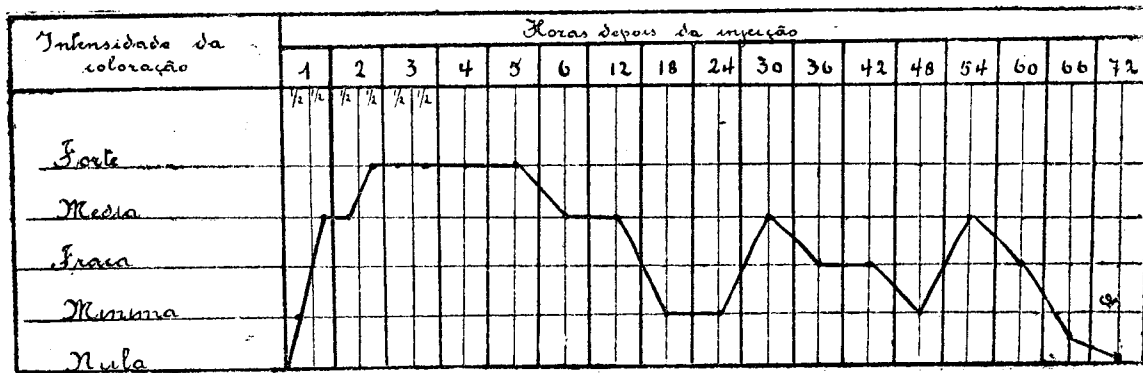


(1) Estes indivíduos tomaram o azul de metileno por ingestão numa hóstia, contendo 0gr,05 de corante.

QUADRO VIII

DOENTES

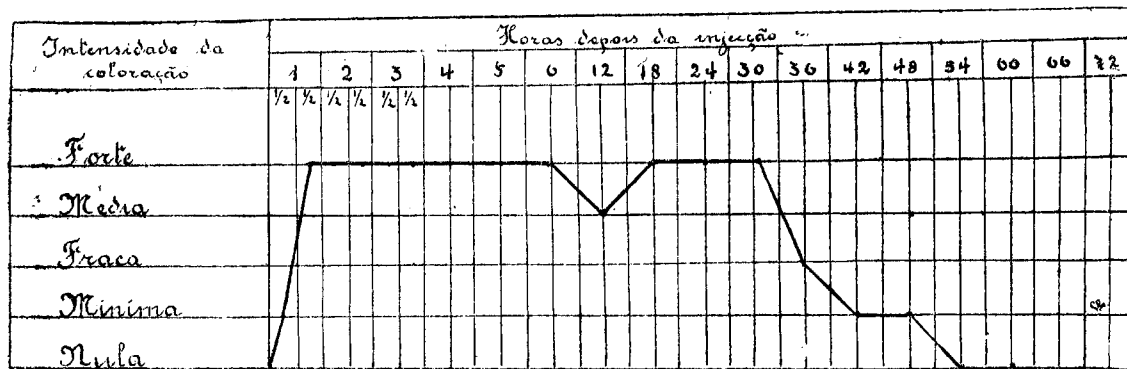
AZUL DE METILENO



QUADRO IX

DOENTES

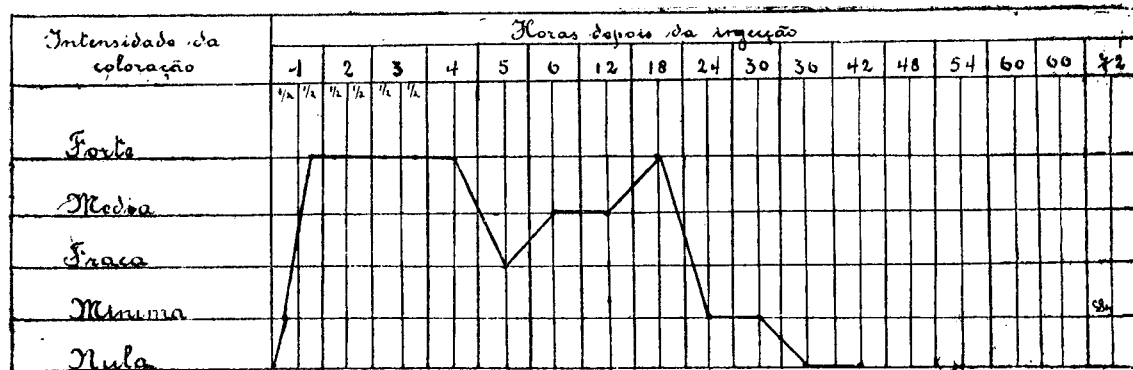
AZUL DE METILENO



QUADRO X

DOENTES

AZUL DE METILENO



Enf.ª 7

BIBLIOGRAFIA

- AGUIAR — Alguns capítulos de técnica urológica, 1.^a parte, 1903.
- AGUIAR — O coeficiente azotémico ou ureo secretório dos Drs. Ambard e Moreno — *Rev. Sem. Lab.*, 1916, pág. 299.
- AGUIAR — Dosagem da ureia no sangue — *Rev. Sem. Lab.*, 1916, pág. 343.
- AGUIAR — As leucomainas — *Dissertação inaugural*, Porto, 1893.
- AGUIAR — Questões de urologia, 1903.
- AGUIAR — Variantes da concentração urinária normal e patológica — *Rev. Quim. Apl.*, 3.^a série, 1924, pág. 136.
- ALBARRAN — Exploration des fonction rénales, 1905.
- AMBARD — Physiologie Normale et Pathologique des reins, 1914.
- AMBARD, LEGUEU e CHABANIER — Etude de la concentration máxima dans ses rapports avec l'azotémie — *Arch. Ur. Necker*, t. I, fasc. II, 1913.
- AMBARD e MORENO — Mesura de l'activité rénale par l'étude comparée de l'urée dans l'urine — *Extrait de La Semaine Médicale*, avril, 1911.
- ARTHÜSS — Précis de Chimie Physiologique, 1918.
- BALAVAIN e R. ONFRAY — Le coefficient Uréo-sécretoire des reins (modification et simplification de la formule d'Ambard) — *Pr. Med.*, 1912, pág. 786.
- BERGOUIGNAN — La valeur de filtration individuelle — *Arch. M. R. Gen. Ur.*, t. I, n.º 5, 1923, pág. 558.
- BOUCHARD — Leçons sur les auto intoxications, 1887.

CAMILE LIAN — Sur la valeur de la phenol-sulfone-phtaleine (discussion à la Soc. Française d'Urologie) — *In J. Ur.*, t. XIV, 1922, pág. 136.

CASTAIGNE — Diminution relative et trompeuse du taux de l'urée dans le sang par augmentation de l'hydrémie au cours des néphrites chroniques urémigènes — *Paris Medical*, t. XXV, 1917, pág. 308.

CASTAIGNE — Épreuve du bleu de méthylène et permeabilité rénale — *These*, Paris, 1900.

CASTAIGNE — Les maladies des reins, 1918.

CHABANIER e JOACHIMIDÉS — Hydremie et volumes urinaires — *Arch. Ur. Necker*, t. I, fasc. IV, 1914, pág. 411.

CHEVASSU — Les progrès dus a l'application de la constante d'Am-bard en chirurgie urinaire — *Paris Medical*, t. XIII, 1914, pág. 555.

COLLET — Précis de Pathologie Interne, t. I, 1920.

COTTET — Considerations cliniques sur la cure de diurese à Evian — *Revue de Medecine*, t. XXVI, 1906, pág. 582.

COTTET — Insuffisance rénale et fausses insuffisances rénales — *Extrait du Bulletin Médical*, n.º 31, 1924.

DEBOVE, ACHARD e CASTAIGNE — Manuel des Maladies des reins et des capsules surrénales, 1906.

DIEULAFOY — Manuel de Pathologie Interne, t. III, 1911.

EDUARD REHN — Zeitschrift für Urologisch Chirurgie, vol. XIII, 1923, pág. 230 — *In Arch. M. R. Gen. Ur.*, t. I, n.º 5, 1923, pág. 804.

EDWARD WEISS — L'épreuve de la concentration ureique dans le fonctionnement du rein — *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.* (de Chicago), vol. LXXVI, n.º 5, Jan. 1921 — *In J. Ur.*, t. XII, 1921, pág. 365.

ERNST JOEL — Klinische Kolloidchemie (1922) — *In Rev. Quim. Apl.*, 3.ª série, 1924, pág. 164.

FORGUE — Précis de Pathologie Externe, t. II, 1917.

GLEY — Traité elementaire de Physiologie, 1919.

HÉDON — Précis de Physiologie, 1914.

JEANBRAN e CRISTOL — Étude sur la concentration en ions pH des urines separées par le cathétérisme urétéral et épreuve de l'elimination acide provoquée (comunication à Assoc. Française d'Urologie, oct. 1924) — *In J. Ur.*, t. XVIII, 1924, pág. 427.

JEANSELME e WEILL.—Maladies des reins—T. XXI du Nouveau Taité de Med. et Therap. de Brouardel et Gilbert.

LABADIE e LAGRAM.—Urologie clinique et maladies des reins, 1888.

LAMBLING.—Précis de Biochimie, 1919.

LEGUEU, AMBARD e GRENEAU.—De l'exploration des fonctions rénales en chirurgie—*Arch. Ur. Necker*, t. I, fasc. IV, 1914, pág. 498.

LEGUEU e CHABANIER.—Étude critique de l'azotémie et de la constante uréo-secretoire—*Pr. Med.*, 1918, pág. 177.

LEGUEU e CHABANIER.—Du rôle de la constante uréo-sécrétoire en chirurgie—*Paris Medical*, t. XXV, 1917, pág. 305.

LEGUEU e PAPIN.—Précis d'Urologie, 1921.

LÉON BERNARD.—Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques—*These*, Paris, 1900.

LÉON BERNARD.—Les méthodes d'exploration de la perméabilité rénale, 1903.

LEVY e FALCI.—Les indications de l'épreuve de la P. S. P. dans le traitement des tuberculoses rénales bilaterales—*J. Ur.*, t. XIX, 1925, pág. 13.

MARAGLIANO.—Note cliniche, chemiche e sperimentali sulle nefriti—*La Clinica Medica Italiana*, 1902.

MAROULIS.—L'épreuve de la phénolsulfonephthaléine chez les cardiaques et les cardio rénaux—*These*, Paris, 1921—*In J. Ur.*, t. XII, 1921, pág. 199.

MARTINET.—Diagnostic clinique, 1922.

MARTINET.—Loi biologique générale de la diurese—*Pr. Med.*, 1912, pág. 857.

MERCKLEN e MIENVIELLE.—Exploration fonctionnelle des reins—*Le Monde Medical*, 1922, pág. 442.

MERCKLEN.—Recherches sur l'épreuve de la diurese provoquée, t. II, 1912, pág. 217.

MORENO e HEITZ-BOYER.—Volume des urines et concentration máxima—*Extrait de La Pr. Med.*, Mars, 1911.

NEGRO e COLOMBET.—Elimination de la fenolsulfonephthaléine et

constante d'Ambard en rapport avec le régime chloruré et achloruré — *J. Ur.*, t. XIV, 1922, pag. 467.

NESTOR GREHANT — Mesure de l'activité physiologique des reins par le dosage de l'urée dans le sang et dans le urine — *Journal de Physiologie et Pathologie General*, t. VI, 1904, pag. 1.

PANLESCO, MARZA e TRIFU — Les lois d'Ambard et sa constante uréo-sécrétoire sont erronées — *J. Ur.*, t. XVII, 1924, pag. 192.

PEREIRA DE MAGALHÃES — Breves considerações sobre a azotemia (Processo de Ambard e Moreno) — *Tese*, Pôrto, 1912.

PHILIP HENCK e M. ALDRICH — Un index salivaire de la fonction rénale — *The Journ. of the Americ. Med. Assoc.* (de Chicago), t. LXXXI, pag. 1997 — *In J. Ur.*, t. XVIII, 1924, pag. 101.

RAIMOLDI — Communication aux II^e Congrès de la Soc. Italienne d'Urologie (oct. 1923) — *In J. Ur.*, t. XVII, 1924, pag. 73.

RONCHÉSE — Guide pratique pour l'analyse des urines, 1921.

SERGEANT — Technique Clinique Médical et Semeiologie, 1922.

SERGEANT, DUMAS e BABONNEIX — Reins et organes génito-urinaires — *Traité de Path. Med. et de Ther. appliquée*, t. XIII, 1923.

TESTUT — Traité d'Anatomie Humaine, t. 4.^o, 1912.

VAQUEZ e COTTET — Epreuve de la diurèse provoquée et valeur semeiologique du rythme d'élimination urinaire de l'eau et des chlorures — *Pr. Med.*, 1912, pag. 993.

VAQUEZ e COTTET — Reflexions sur la base physio-pathologique de l'épreuve de la diurèse provoquée — *Pr. Med.*, 1924, pag. 113.

VAQUEZ e SARAGEA — L'épreuve de la diurèse provoquée comparée aux autres méthodes d'exploration rénale chez les sujets hypertendus — *Pr. Med.*, 1923, 2.^o sem., pag. 689.

VIOLE — L'épreuve de la diurèse fractionnée — *Pr. Med.*, 1923, pag. 1048.

WIDAL — La sécrétion rénale des chlorures chez les brightiques œdémateux — *Semaine Medical*, 1912, pag. 361.

ERRATAS

Devido à muita pressa que pusemos na impressão dêste trabalho, bastantes erros escaparam à revisão. Eis os que se nos afiguram de maior valor:

Pág.	Linha	Onde se lê:	Leia-se:
38	22	podem-se	se podem
40	17	pois que	que
42	7	estudavam	estudaram
42	13	devido	devida
49	12	outros de saída	outros à saída
57	16	esja	seja
60	17	A. S. P.	A. F. S.
73	5	como ureo-secretorio	como o ureo-secretorio
75	11	um dos quais obtive	um dos quais, que obtive
79	27	febres	febris
80	6	essa essa	essa
80	17	poisque	porque

Quanto aos outros erros que existem, alguns dos quais na pontuação, não merecem referência, porque facilmente serão reconhecidos.

ABREVIATURAS

<i>Arch. M. R. Gen. Ur.</i>	<i>Archives des Maladies des reins et des organes génito-urinaires</i>
<i>Arch. Ur. Necker</i>	<i>Archives Urologiques de la clinique de Necker</i>
<i>J. Ur.</i>	<i>Journal d'Urologie</i>
<i>Pr. Med.</i>	<i>Presse Médicale</i>
<i>Rev. Qui. Apl.</i>	<i>Revista de Química pura e aplicada</i>
<i>Rev. Sem. Lab.</i>	<i>Revista de Semiotica Laboratorial</i>