

Atividade plastica especifica dos amino acidos *

I — Amino acidos da cortex suprarenal

por

N. Botafogo Gonçalves, J. Veiga Soares e
Candido Botafogo Filho

O organismo animal tem como principal constituinte as proteínas, substancias de grande complexidade, reguladoras e intermediarias nos fenomenos vitais. Se bem que entre as varias especies animais não haja uma diferença essencial na composição das proteínas que integram órgãos semelhantes, cada organismo procura, por meio de reações bioquímicas, manter a individualidade de suas proteínas, já reagindo de modo muitas vezes violento, contra a intromissão de proteínas extranhas, já desfazendo em seus componentes elementares, pelo processo digestivo, as que lhe são fornecidas na alimentação, destinadas ao crescimento e renovação de seus tecidos. A reconstituição da materia proteica se faz pela escolha de aminos acidos obtidos pela decomposição das proteínas ingeridas.

Ao contrario do que acontece com seus outros dois constituintes, os hidratos de carbono e as gorduras, não armazena o organismo, de um modo apreciavel, os componentes da materia proteica. Pela administração de quantidades excessivas de proteínas, póde-se observar pequeno aumento de alguns órgãos. A deficiencia da alimentação proteica é coberta, durante algum tempo, pelas proteínas de certos tecidos, especialmente do tecido muscular e do glandular.

Por outro lado, notamos que os disturbios na absorção dos constituintes da materia proteica são frequentes, evidenciando-se pelas reações anafilaticas ou de sensibilização, de origem digestiva ou não, que revelam o protesto do organismo pela passagem através de sua barreira intestinal ou parenteral, de elementos nutritivos ou não, em fórmula inadequada.

Podemos assim atribuir os disturbios que se observam frequentemente em consequencia do máo funcionamento de certos órgãos, a deficiencias na reconstituição de seus tecidos, pela imperfeição ocasional no suprimento de elementos necessarios a esta reconstituição. Até agora

* Recebido para publicação a 5 de Junho de 1939 e dado á publicidade em Novembro de 1939.

têm merecido interesse mais particular os hormônios elaborados por órgãos de função glandular, denominação esta que abrange uma classe de produtos de constituição química a mais diversa e que agindo em quantidades mínimas como excitadores recíprocos dos órgãos, sintonizam o seu funcionamento.

Quando se nota deficiência na produção de um desses hormônios por parte da glândula produtora, supre-se essa deficiência administrando-se o hormônio correspondente elaborado por outro organismo. Com isto consegue-se restabelecer o equilíbrio rompido, favorecendo a recomposição do órgão de modo a poder retomar as funções que lhe são próprias.

Ultimamente, alguns pesquisadores russos, revivendo conhecimentos antigos, que se encontram nos trabalhos de Abderhalden, têm estudado de modo particular a ação terapêutica dos amino-ácidos obtidos por hidrólise dos tecidos de certos órgãos. Esses pesquisadores distinguem nessa mistura de aminoácidos totais dos tecidos, dois efeitos fisiológicos: um plástico geral e outro específico. Resalta desses trabalhos que as experiências clínicas realizadas têm posto em evidência, de um modo muito mais acentuado, o efeito plástico. Desse modo, parece ter-se generalizado na Rússia o emprego terapêutico de uma mistura de aminoácidos de diversos órgãos. O critério para escolha dos órgãos para fornecerem os aminoácidos dessa mistura permanece ainda obscuro. Constatado, pois, em um doente, o mau funcionamento de um ou mais órgãos, administra-se, por injeção subcutânea ou intramuscular, o conjunto de aminoácidos que são aproveitados por esses órgãos na reconstituição de seus tecidos. Por outro lado, a ação dos aminoácidos obtidos por hidrólise dos tecidos de um órgão, agindo de modo específico sobre o órgão semelhante, quando injetado em um doente por via subcutânea ou intramuscular, foi também observada pelos referidos pesquisadores, se bem que atribuem a esse efeito um papel inteiramente secundário.

Tivemos ocasião de apresentar, em artigo anterior, observações clínicas sobre o efeito específico dos aminoácidos sobre os tecidos dos órgãos dos quais se originam (*Ata Medica*, Maio de 1938). Nas nossas observações, já numerosas, notamos sempre o efeito específico de cada grupo de aminoácidos sobre o tecido do órgão semelhante. Nesse ponto diferem totalmente as nossas observações do que tem sido relatado pelos pesquisadores russos; enquanto estes põem em segundo plano o efeito específico dos aminoácidos, achando que eles atuam mais acentuadamente na morfogênese geral dos tecidos, as nossas observações são abso-

lutamente concludentes quanto á predominancia absoluta do efeito específico, sobre o efeito geral.

Ora, é sabido que os amino ácidos não se armazenam no organismo e que o excesso de amino ácidos nêle introduzidos desaparece prontamente do meio circulante, não só pela eliminação, especialmente sob a fórma de derivados, como também retidos no organismo depois de perderem seus grupamentos aminados, transformados em ácidos graxos e uma pequena parte, podendo provocar um aumento de certos tecidos, como o hepático e o muscular.

A quantidade que fixamos como terapêuticamente ativa, para o homem, é a de uma solução que contenha aproximadamente 200 miligramas de azoto amino ácido por cento ou seja 4 miligramas de azoto amino ácido em dois centímetros cúbicos, quantidade que empregamos em injeções subcutâneas ou intramusculares, diariamente. Evidentemente essa quantidade é excessivamente pequena, não podendo produzir uma sobrecarga notável de amino ácidos na circulação. No entanto, o que se observa, é uma influencia pronta, estimulante do órgão deficitário.

Se esse efeito já tem sido aproveitado no tratamento de certas anemias pela administração de tecido hepático ou estomacal, e pôde ser atribuído a determinados componentes que também são encontrados em outros tecidos, poder-se-ia atribuir ás nossas observações favoráveis, sobre o emprego de hidrolisados desses órgãos nessa molestia, um caráter de inespecificidade. O mesmo, porém, não se pôde dizer quanto ao emprego de outros produtos de hidrólise, como sejam os do tecido ovariano e os do tecido da cortex da glandula suprarenal, nos casos da deficiência clinica da função secretoria desses órgãos.

No que diz respeito aos amino ácidos provenientes da lise total de tecido ovariano, em fases diversas de desenvolvimento folicular, observamos que o seu emprego nos casos de amenorréa, restabelece a função menstrual. Nos distúrbios provenientes da deficiência luteinica, observamos pelo emprego do mesmo preparado, após o inicio da menstruação, em casos de regras dolorosas e abundantes, o restabelecimento da normalidade da função. Com nenhum outro lisado preparado com os tecidos de outros órgãos observamos qualquer influencia direta sobre a função ovariana.

Constitue objeto da presente comunicação o estudo dos amino ácidos totais obtidos por hidrólise ácida do tecido da cortex suprarenal.

I — GRUPO DE RATOS MEDIOS SEM SUPRARENAL

Rato N.	Peso inicial	Dias em experiencia	CC. injetados	Dóse diaria	Aumento de peso grs.	Aum. medio diario grs.	Observações
1	76	12	1,1	0,1	12	1	
	* 90	102	---	---	77	0,76	vivo em 2.5
2	90	29	2,8	0,1	47	1,6	
	* 78	83	---	---	65	0,78	« «
3	87	29	2,9	0,1	32	1,1	+ 67 Dias após oper.
	* 119	38	---	---	13	0,34	

II. GRUPO DE RATOS PEQUENOS SEM SUPRARENAL

a) não injetados

16	42	83	---	---	89	1,0	vivo em 2.5
17	42	10	---	---	6,5	0,65	+ 10º Dia
22	60	70	---	---	29	0,4	+ 70º Dia

b) injetados

18	48	18	0,95	0,05	1,5	0,008	+ 18º Dia
20	21	14	0,7	0,05	11,0	0,5	+ 14º Dia
23	34	8	0,35	0,05	1,0	0,12	+ 8º Dia
24	62	14	0,65	0,05	10	---	+ 14º «
25	55,5	43	0,75	0,05	4,5	0,10	+ 43º «
26	37,5	10	0,45	0,05	8,5	0,85	+ 10º «
27	36	29	9,75	0,05	17	0,58	+ 29º «

III. GRUPO DE RATOS TESTEMUNHAS NORMAIS

28	37	7	0,35	0,05	10	1,4	
	* 47	61	---	---	97	1,6	
29	38	7	0,7	0,1	10	1,4	
	* 48	36	---	---	59	1,6	
30	40	7	1,4	0,2	17	2,4	
	57	36	---	---	87	2,4	
31	38	7	2,1	0,35	12	1,7	
	50	15	---	---	27	1,8	
32	36	7	---	---	16	2,3	
	52	36	---	---	82	1,4	
33	38	7	---	---	18	2,6	
	56	36	---	---	65	1,8	

IV. GRUPO DE RATOS ADULTOS CASTRADOS E SEM SUPRARENAL

	Peso	Dias em experiencia	CC. injetados	Dóse diaria	Data da operação		Observações
					Castração	Suprarena- lisação	
4	122	14	2,2	0,2	24.1	7.1	vivo em 2.5
	* 154	83	---	---			
8	239	20	5.0	0,25	23.1	3.2	+ 24.2
9	300	19	5.0	0,3	24.1	27.1	+ 15.2
10	200	59	7.0	0,2	24.1	27.1	+ 28.3
11	261	36	8.0	0,25	26.1	30.1	vivo em 2.5
	* 230	50	---	---			
12	282	94	8.6	0,3	26.1	30.1	« « «
13	174.5	95	6.5	0,5	27.1	---	« « «

* Período em que os animais não ficaram submetidos a tratamento.

Apresentamos primeiramente experiencias realizadas em ratos brancos, tendo-os dividido em quatro grupos:

1.º Grupo — Ratos médios, machos, pesando de 76 a 90 grs. — Nestes ratos, após a retirada da suprarenal, administramos 0,1 cc. diariamente, de uma solução contendo 200 miligramas de azoto amino ácido por cento. Esses animais mostraram, todos êles, um aumento médio de peso, maior durante o periodo em que estiveram sob o tratamento, do que no periodo em que dêle estiveram privados. Um dêles veio a morrer 67 dias após a operação e 38 dias após a suspensão das injeções. Pensamos que se deve interpretar o resultado dessa experiencia como tendo agido as injeções de amino ácidos da cortex, no sentido de ativar as glandulas accessorias existentes. Essa ativação se traduziu pelo crescimento (indicado pelo aumento de peso) visinho da normal, enquanto os animais estiveram sob o tratamento. Uma vez suspenso este, houve uma diminuição de crescimento, mais notavel no rato 3, provavelmente possuidor de glandulas accessorias mais rudimentares, tanto assim, que veio a morrer dentro do prazo, ao passo que os ratos 1 e 2 sobreviveram.

2.º Grupo — a) animais não injetados — Ratos pequenos — pesando de 42 a 60 grs. Nestes animais as glandulas accessorias com função suplementar á cortex suprarenal, ainda não tinham atingido a um desenvolvimento suficiente que permitisse a sobrevida dos animais, após a retirada da suprarenal, excetuando-se o rato 16 que sobreviveu.

b) animais injetados — Ratos pequenos, machos, de 21 a 62 grs. de peso. A quantidade injetada nestes animais, apesar de ser 25 vezes mais forte, relativamente ao peso do animal, do que a quantidade estabelecida como dóse terapeutica ativa para o homem, foi incapaz de suprir a deficiencia do hormonio ou de estimular as glandulas accessorias incipientes, por isso, todos os animais morreram dentro do prazo e durante o periodo de tratamento.

4.º Grupo — Ratos adultos, castrados e sem suprarenal — Desse grupo o rato de n.º 4, bem como os de ns. 11 e 12, sobreviveram, provavelmente por não terem sido atingidas as glandulas accessorias pela operação de castração.

O de n.º 13 foi apenas castrado, servindo pois de testemunha para os efeitos dessa operação. Nesse grupo não se póde levar em conta a alteração de peso, para menos em todos os animais com exceção dos de n.º 4 e 13, um em periodo de crescimento e outro apenas castrado, porquanto os animais restantes já haviam atingido o desenvolvimento

maximo. As experiencias desse grupo demonstram que na maioria dos ratos, as injeções de amino acidos da cortex foram incapazes de substituir o hormonio produzido por esse tecido.

OBSERVAÇÕES CLINICAS

I Obs. — N. A. Casado, 42 anos de idade, côr branca. Na sua historia pregressa acusa sarampo, coqueluche e blenorragia. Ha cinco anos, depois de uma intoxicação alimentar, nunca mais gozou saude e uma dispepsia e astenia quasi diarias o dominavam. Com regimen e medicação adequada melhorou da dispepsia, sem melhorar no entanto da sua astenia. Fez uso de preparados á base de cola, glicerofosfatos, extratos hepaticos, etc., sem obter resultado. Aconselhamos o uso de amino acidos da cortex suprarenal, diariamente; já na terceira injeção começou a se sentir melhor e rapidamente readquiriu sua capacidade de trabalho que ha anos tinha perdido.

II Obs. — H. C. Côr branca, 32 anos, solteira, funcionaria publica. No passado teve sarampo. Ha alguns anos sente-se nervosa, com pouca disposição para o trabalho e disturbios catameniais. Com medicação adequada rapidamente se curou da dismenorréa. Continuou porém com o abatimento, tendencia a engordar, desanimo ao despertar e no trabalho. Tolerou mal a medicação tiroidiana. Foram-lhe administradas 30 injeções de amino acidos da cortex suprarenal, em injeções diarias, já na 5.^a injeção comunicou achar-se bem disposta e recuperada. Emagreceu 3 kilos durante o tratamento.

III Obs. — J. D. Português, casado, branco, 52 anos de idade. Teve as molestias da infancia, serviu no exercito português na Africa, aí adquirindo lues e blenorragia. Ha oito anos começou a sentir os primeiros disturbios circulatorios, consecuencia de um aneurisma em expansão, attingindo hoje a notaveis proporções, comprimindo o mediastino e o pulmão esquerdo e agravando cada vez mais seus padecimentos. Prostatico, com acentuadas crises de cistite, aos poucos foi se intoxicando, apresentando ora quadros renais, ora quadros hepaticos. Recentemente, após prolongada e abundante piuria acompanhada de hipertermia, caiu em invencivel astenia. Raramente abandonava o leito e as medicações adequadas ao caso não logravam melhoras; foi-lhe ministrado injeções de amino acido da cortex suprarenal e com surpresa geral, depois de uma semana de tratamento já se levantava para tomar suas refeições e um mês após já conseguia ir ao escritório onde havia anteriormente trabalhado, em visita a seus antigos camaradas. Aposentado em consecuencia das lesões organicas que o impedem de trabalhar, apela constantemente para as

injeções da solução de amino ácido da cortex, « por ser realmente seu unico remedio », como diz.

Obs. IV — N. S. Branca, brasileira, de 22 anos de idade, casada. Historia progressa sem interesse. Casada ha dois anos foi logo acometida de violenta infecção gonocócica que invadiu-lhe as trompas. Depois de 8 meses de tratamento teve alta julgando-se curada. Ficou grávida, a gestação foi normal, o parto laborioso e seguido de infecção puerperal.

Após dois meses de permanencia no leito restabeleceu-se, sendo levada para Petropolis, afim de convalescer. Bem alimentada e apesar da medicação reconstituente instituida, sentia uma invencivel fraqueza e constantes manifestações de lipotimia. Instituido o tratamento com injeções de amino ácido de cortex, rapidamente se restabeleceu.

Obs. V — J. C. N. Branco, de 32 anos de idade, viuvo. Contraindo tifo e sarampo na infancia. Ha tres anos adquiriu impaludismo, do qual custou a se desembaraçar por deficiencia de medicação. Daí para cá nunca mais sentiu-se bem, queixando-se de abatimento constante, apesar de exteriorisar saúde. Não sentia a menor disposição para o trabalho e seu desejo era constantemente procurar a cama. Fez medicação hepatica e tonica sem resultado. Com as primeiras injeções da solução de amino ácidos da cortex começou a sentir melhoras e após um mês e meio de tratamento, recuperou sua antiga atividade.

CONCLUSÕES

As experiencias acima parecem demonstrar que os amino ácidos obtidos por hidrólise do tecido da cortex suprarenal, agem sobre o tecido de órgão semelhante, como excitadores, provocando sua reconstituição plastica. Esse modo de ação é totalmente diverso do dos hormônios, porquanto, estes restabelecem o equilibrio funcional alterado, ao passo que aqueles favorecem diretamente a recomposição do órgão.

No estudo da ação fisiologica desses amino ácidos, verificamos primeiramente seus efeitos em doentes com sinais de deficiencia hormonal.

As experiencias em animais serviram para demonstrar que naqueles nos quais era de prever a existencia de glandulas accessorias com tecido identico ao da glandula principal, que foi retirada, injeções subcutaneas do mesmo tecido hidrolisado até a obtenção de amino ácidos, excitava esse tecido remanescente, de modo a suprir a glandula retirada.

Nos animais em que essas glandulas accessorias não tinham atingido a desenvolvimento suficiente, dose equivalente injetada, revelou-se incapaz de restabelecer a normalidade.

BIBLIOGRAFIA

NIKOLAJEW, M. P.

1936. Sobre as propriedades pharmacodynamicas dos histolysados segundo o Prof. Tuschnow.
Sobre a acção especifica dos histolysados provenientes das glandulas sexuaes, *in Chem. Centr.*, **2** : 1009.

GENESS, S. G. & CHAIMOWITSCH, L. A.

1936. A composição em azoto dos histolysados, *in Chem. Centr.*, **2** : 3141.

STAPPUN, O., GUBAREW, F. & YGAROWA, N.

1936. Os parahormônios como factores de actividade dos lysados, *in Chem. Centr.*, **1** : 3854.

KASAKOW, I. N.

1936. Mechanismo de acção dos Autoclave-lysados de baixo peso molecular, *in Chem. Centrbl.*, **2** : 4230.

STAPPUN, O.

1936. Addenda ao artigo de I. N. Kasakow, *in Chem. Centrbl.*, **2** : 4230.
Ver igualmente *Chem. Centrbl.*, **1** : 3854.

GALDBERG, L. L.

1936. Influencia dos lysados sobre as condições de funcionamento do Mesenchyma, *in Chem. Centrbl.*, **2** : 3136.

GORODETZKI, E. JE.

1936. Sobre a questão da activação inespecifica da insulina, *in Chem. Centrbl.*, **2** : 3135.

LEVIN, F. B. & NARYSCHKINA, M. A.

1937. A curva dos acidos aminados no sangue dos doentes do figado depois de sobrecarregada de amino acidos, *in Chem. Centrbl.*, **2** : 95.

GALWJALO, M. J.

1937. Sobre as características chimicas dos lysados segundo Tuschnow, *in Chem. Centrbl.*, **1** : 1717.

LARRAIN, A. R., ROBERTS, R. G. & KUNDE, M. M.

1937. Formação de uma substancia semelhante á adrenalina no autolysado da suprarenal. *Am. J. of Physiol.*, **115** : 662-4, *in Chem. Centrbl.*, 1937, **1** : 1967.

DAKIN, H. D., UNGLEY, C. C. & WEST, R.

1936. Observações sobre a natureza chimica de uma substancia hemato-poietica existente no figado. *J. Biol. Chem.*, **115** : 771-87, *in Chem Centrbl.*, 1937, **1** : 4524.

CARTLAND, G. F. & KUIZENGA, M. H.

1936. As provas biológicas dos extractos da capsula suprarenal. *Amer. J. of Physiol.*, **117** : 678-85, *in Chem. Centr.*, 1937, **1** : 4810.

ROFFO, A. H. & VILLANUEVA, J.

1927. A acção de hydrolysados de órgãos e tumores sobre as cellulas neoplasticas. *Bol. Inst. Med. Experm. Buenos Aires*.
1932. Mario Rigoni. II — Valor hematopoiético dos hydrolysados de hemoglobina introduzidos por via parenteral. *Bull. Soc. Ital. Biol. Experm.*, 1932 (7) : 1000-3.

LEWENSSON, J. A. & AGOL, M. I.

1938. Acção continua dos productos de hydrolyse da albumina e da histamina sobre a secreção do estomago, *in Chem. Centr.*, **1** : 112.

SMIRNOWA, M. W. & GEORGI JEWSKI, S. I.

1938. Sobre a conservação de hormonios nos hydrolysados preparados diferentemente, *in Chem. Centr.*, **1** : 920.

ARSENJEV, A. F. & CHLEBNIKOW, N. I.

1938. Acção dos productos de hydrolyse da albumina em autoclave, sobre o crescimento de frangas, *in Chem. Centr.*, **1** : 924.

ÓJUBOWZOWA, K. D. & GLEBOWA, M. S.

1938. Contribuição ao conhecimento da composição chimica e das propriedades hormonaes do extracto do chorion humano, *in Chem. Centr.*, **1** : 920.

JUDELESS, A. L.

1938. Reacção physiologica da introdução dos ácidos aminados no organismo, *in Chem. Centr.*, **1** : 929.
-