

JOSÉ MARIA PENTEADO QUEIROZ ABREU

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA FUNÇÃO HIPOFISO-SUPRA-RENÁLICA
NA RETINOPATIA DIABÉTICA. TESTE DO METIRAPONE.

JOSÉ MARIA PENTEADO QUEIROZ ABREU

"CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA FUNÇÃO HIPOFISO-
SUPRA-RENÁLICA NA RETINOPATIA DIABÉTICA.
TESTE DO METIRAPONE".

Tese de Doutorado, apresentada à
Faculdade de Medicina da Universidade
de de Campinas.

Campinas - São Paulo

1970

UNIVERSIDADE DE CAMPINAS

REITOR - Prof.Dr.Zeferino Vaz.

COORDENADOR GERAL DA UNIVERSIDADE - Prof.Dr.Paulo Gomes Romeo.

COORDENADOR GERAL DAS FACULDADES-Prof.Dr.Antonio Augusto de Almeida.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DIRETOR - Prof.Dr.Sílvio dos Santos Carvalhal.

GENÉTICA MÉDICA - Prof.Dr.Bernardo Beiguelman.

FARMACOLOGIA - Prof.Dr.Oswaldo Vital Brasil.

ANATOMIA PATOLÓGICA - Prof.Dr.José Lopes de Faria.

CLÍNICA MÉDICA - Prof.Dr.Sílvio dos Santos Carvalhal.

DERMATOLOGIA - Prof.Dr.Raimundo Martins Castro.

DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS - Prof.Dr.Vicente Amato Neto.

OTORRINOLARINGOLOGIA-Prof.Dr.Gabriel de Oliveira da Silva Pôrto.

OFTALMOLOGIA - Prof.Dr.Antonio Augusto de Almeida.

ORTOPEDIA-Prof.Dr.João Delfino Michelino Batista Alvarenga Rossi.

PSIQUIATRIA - Prof.Dr.Anibal Cipriano Silveira.

MEDICINA LEGAL - Prof.Dr.Manuel Pereira.

MEDICINA PREVENTIVA E SOCIAL-Prof.Dr.Miguel Ignácio Tobar Acosta.

PEDIATRIA - Prof.Dr.Carlos Eliseo de Castro Correa.

TOCOGINECOLOGIA - Prof.Dr.José Aristodemo Pinotti.

NEUROLOGIA - Prof.Dr.Oswaldo de Freitas Julião.

NOTA: A Faculdade não aprova nem reprova as opiniões exaradas nas
teses que lhe são apresentadas.

À memória de minha Mãe

A meu Pai

À minha Espôsa

A meus Filhos

HOW UNFIT AND HOW UNWORTHY A CHOICE I HAVE
MADE OF MYSELF, TO UNDERTAKE A WORK OF THIS
MIXTURE, MINE OWN REASON, THOUGH EXCEEDING
WEAK, HATH SUFFICIENTLY RESOLVED ME.

Sir W. Raleigh

Prefácio "History of the World".

AGRADECIMENTOS

Seja embora a realização de uma tese, tarefa difícil, sinto-me règiamente pago, pela oportunidade que a presente criou, de revelar-me os mais nobres aspectos da alma humana, consubstanciados na amizade, auxílio, compreensão e apoio. Assim, pois, torno públicos os meus agradecimentos:

Ao Professor Dr. Antonio Augusto de Almeida de quem recebi estímulo e inspiração.

Ao Professor Dr. Bernardo Beiguelman

Aos Doutores Manoel Penteado Queiroz Abreu

Roberto de Freitas Leitão

Edson Azenha

José Martins Filho

Masami Katayama e

Luiz Gonzaga Nalini

E, na pessoa dêsses, a todos aquêles que, desinteressada e bondosamente, contribuíram para a realização de meu trabalho.

ÍNDICE

Abreviaturas, Convenções e Sinonímia	1
Introdução	2
Revisão Bibliográfica	6
Casuística e Métodos	14
Resultados	27
Análise Estatística	37
Discussão	48
Conclusões	68
Bibliografia	69

ABREVIATURAS, CONVENCÕES E SINONÍMIA

- PAS - Periodic Acid Schiff: método de coloração usado -
em técnica histológica.
- R.D. - Retinopatia diabética.
- 17 KS - 17 - Ceto-Esteróides.
- 17 OH - 17 - Hidroxi-corticóides.
- ACTH - Hormônio Adreno Córtico Trófico ou Corticotrofina.
- g - Grama.
- mg. - Miligrama.
- Kg. - Quilograma.
- DCA - Acetato de Desoxi-Corticosterona.
- m² - Metro quadrado.

SINONÍMIA

O medicamento, denominado METIRAPONE, é conhecido por duas outras designações, quais sejam: METOPIRAPONE e METOPIRON (nome comercial), bem como pela denominação de COMPOSTO SU - 4885. É um corticostático de síntese, usado para avaliar a reserva hipofisária em ACTH.

RESSALVA

As abreviaturas supra, somente foram utilizadas, por motivos de composição gráfica, nas tabelas e figuras. No restante do trabalho, prescindi das mesmas, optando pela forma completa.

INTRODUÇÃO

Este, mais do que todos os trabalhos precedentes, que defi
nem minha modesta contribuição à literatura da especialidade -
que pratico, pede, exige mesmo, uma palavra introdutória, uma
palavra de justificativa.

O tema Diabetes é complexo, extensíssimo. Constitui-se num
ponto de intersecção, onde os campos de ação de várias especia-
lidades se encontram, se interpenetram. A linha divisória é ne
bulosa, ausente por vêzes.

Doença de elevada incidência, cosmopolita e ecumênica, mo
tivou avultada literatura especializada. Seria supérfluo insis-
tir em sua freqüência nos cadastros nosográficos mundiais (en-
tre 1, 4 e 1,7% da população do mundo ocidental), da qual deri
va sua relevância nos estudos de Medicina Preventiva, bem como
nos trabalhos de Saúde Pública.

Assunto de inúmeras facetas, polimorfo em sua essência, ra
ramente comporta uma declaração dogmática, de resto sempre pe-
rigosa e sujeita a contestação. Aceite-se, contudo, que, dados
os progressos da Diabetologia, da Farmacologia e de outros ra-
mos afins, os problemas de diagnóstico e contrôle da doença, -
"sensu strictu", estão, senão resolvidos, ao menos muito bem en
caminhados. O mesmo, contudo, não se pode dizer das complica-
ções do Diabetes, reflexos tardios da angiopatia, do quadro de
disfunção endócrina e desnutrição tecidual, que lhe ensombram
o prognóstico e toldam o porvir dos portadores dessa insidiosa
e tenaz afecção. No contexto dessas complicações, avulta, pela

sua gravidade e crescente incidência, a retinopatia diabética.

É fato incontestado que a retinopatia diabética alcançou posição prioritária, no quadro dos problemas oftalmológicos.

Mooney (1963), define sucintamente sua importância: 97% dos diabéticos desenvolvem a retinopatia, dependendo da longevidade. Na Dinamarca, já é a causa principal de cegueira; na Inglaterra, responde por 11,3% desses casos, contra 4,6% devidos ao glaucoma. A incidência de retinopatia diabética tem aumentado constantemente, na dependência de fatores diversos e, ainda, incompletamente estudados. Wagener & col. (1921), estimavam-na em 8,3% do total de diabéticos. Em trabalho subsequente, Wagener & cols. (1934), admitiam a taxa de 17,7% e, finalmente, ainda, Wagener & cols. (1945), estimavam a referida incidência como da ordem de 29,6%. Trabalhos em escala ampla, realizados por Dollfus (1954), e Kornerup (1955), davam respectivamente 681 casos de retinopatia entre 1303 diabéticos não selecionados (52,4%) e 601 sobre 1285 (47%), respectivamente. Finalmente, atualizando por completo o assunto, convém mencionar Caird, Pirie & Ramsell (1969), os quais, ao cabo de seu inquérito sobre cegueira diabética, dizem textualmente: "a prevalência calculada de cegueira por retinopatia diabética na população geral, é de 12 por 100.000. Do total de diabéticos, 1,9% são cegos só pela retinopatia e 2,7% por todas as causas. Estas taxas de prevalência correspondem respectivamente a 10 e 13 vezes à da prevalência de cegueira por todas as causas na população geral, que é de 0,19%."

Esses autores acrescentam que: "o diabetes é a mais importante doença sistêmica causadora de cegueira e esse fato é

especialmente verdadeiro para as mulheres". Se acrescentarmos a êsses números, as concepções modernas sôbre o estado pré-retinopático e a sobrevida crescente que os progressos da medicina têm trazido aos diabéticos, poderemos realizar, em nossos espíritos, uma imagem da problemática vigente.

Dizer do interêsse e do volume dos estudos que êsse magno problema suscitou, escapa aos limites desta breve introdução. Traçando, contudo, largas coordenadas de pensamento, podemos entrever duas linhas mestras de pesquisa: de uma parte, a busca de um mecanismo patogênico (sexo, idade, raça, hiperglicemia, aumento de colesterol, lípidos totais, lipoproteínas, hipovitaminoses P e B₁₂, tipo de contrôle do diabetes, etc.); de outra, os estudos meticolosos à luz da microscopia eletrônica, identificando pericitos, alterações da membrana basal, etc., na linha de procura de modificações estruturais, iniciada por Mackenzie & Nettleship (1877), prosseguida por Ballantyne & Loewenstein (1943) e continuada nos dias de hoje, por Ashton (1949), (1951) e (1953), Cogan & cols. (1961), Bloodworth (1962) e Oliveira (1966). A essa última linha de pensamento, vinculam-se os estudos de histoquímica dos exsudatos lipídicos e do material PAS positivo, encontradiço nas paredes dos micro-aneurismas e dos vasos retinianos alterados pela retinopatia diabética.

Grande, como tem sido o trabalho realizado, importantes, que são as conclusões já alcançadas, pode-se afirmar que, no momento, a causa primeira da retinopatia diabética segue sendo desconhecida e as perspectivas de tratamento são uniforme e indisfarçavelmente desalentadoras.

Pessoalmente, sempre tive particular interêsse na retinopatia diabética e, por diversas vêzes, só, ou como colaborador de Almeida (1957), analisei o problema.

De há muito, alimento o desejo de obter um perfil, um corte endocrinológico do diabético portador de retinopatia.

Acredito que um estudo da função hipofiso-supra-renálica dos pacientes diabéticos retinopatas, se justifica pelos seguintes aspectos:

1 - pela existência de uma controvérsia na literatura médica, no que tange as funções hipofiso-supra-renais na retinopatia diabética;

2 - pela inexistência de trabalhos similares na literatura oftalmológica nacional.

As condições técnicas dos laboratórios clínicos nacionais, impossibilitam, no momento, a obtenção de um perfil que inclua os resultados dos exames referentes a todos os hormônios produzidos por um doente. É-me facultado, todavia, analisar o eixo hipofiso-supra-renálico, nas suas frações, 17 ceto-esteróides e 17 hidroxi-corticóides, bem como o hormônio adreno-corticotrófico, pela resposta ao Metirapone.

Proponho-me na presente tese a:

1) - Estudar a função córtico supra-renálica de pacientes diabéticos portadores de retinopatia, através da eliminação urinária de 17-hidroxi-corticóides e 17-ceto-esteróides.

2) - Estudar a reserva hipofisária em ACTH, pelo aumento da eliminação urinária de 17-hidroxi-corticóides, consecutivo à administração de um corticostático de síntese, no caso o Metirapone.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica que ora apresento, tem essencialmente dois objetivos. O primeiro é o intrínseco, de verificar as opiniões vigentes na literatura mundial para orientação e confronto. O segundo é de demonstrar, em abono das justificativas apresentadas no capítulo introdutório da presente tese, de uma parte a existência de uma controvérsia no que tange aos aspectos hormonais da retinopatia diabética, de outra, a utilidade do emprêgo do Metirapone nesse estudo. Êsses objetivos serão perseguidos sob o ponto de vista didático, em três tópicos:

I - Retinopatia Diabética e disfunções endócrinas.

II - Estudos realizados com o Metirapone no Diabetes Mellitus.

III - Desdobramentos terapêuticos da concepção endócrina da patogenia da retinopatia diabética.

I - Retinopatia Diabética e disfunções endócrinas.

Muito embora a demonstração de que as glândulas supra-renais exercem influência sobre o Diabetes date de 1936, com os trabalhos de Long & col. e, considerando, ainda, que o papel-diabetogênico da Hipófise tenha sido assinalado já nos idos de 1930 e 1931 pelos trabalhos de Houssay & col., corroborados por Young (1937), creio ser de justiça adjudicar a Poulsen (1953, 1966) a prioridade dos estudos clínicos, definindo a inter-relação Hipófise-retinopatia diabética. Refiro-me ao clá

sico trabalho no qual se relata a dramática regressão de uma retinopatia diabética em senhora acometida de Síndrome de Sheehan. A partir dêste estudo, uma parcela ponderável de pesquisadores passou a buscar nas alterações hormonais, a chave da retinopatia diabética. Mais que isso, a ablação da hipófise, a hipofisectomia actínica e a adrenalectomia, entraram, talvez algo intempestivamente, na prática médica.

Ora, o ponto "princeps" a estabelecer é comprovar se, de fato, ocorre uma hiperfunção, seja da hipófise, seja da supra-renal, seja de ambas, nos pacientes portadores de retinopatia diabética. Estranho como possa parecer, a matéria é ainda controvertida, seja no campo oftalmológico, conforme se depreende da leitura dos tratados de Duke-Elder (1967) e Caird & cols. (1969), seja no campo endocrinológico, conforme demonstrarei a seguir.

Os relatos sôbre a função supra-renal no Diabetes Mellitus são conflitantes. O debate sôbre a matéria foi aberto com os trabalhos de Becker (1952) e Becker & cols. (1953, 1954), que mediram a excreção urinária de vitamina B₁₂, asseverando que, nos diabéticos com retinopatia, havia um aumento da referida excreção, indicativo de hiperfunção córtico-supra-renal. Tratava-se pois, de uma evidência indireta, corroborada por trabalhos precedentes de Jacobs (1949) e McMannus (1949). Constituiu-se, assim, uma corrente de opiniões, que postulava a ocorrência de uma hiperfunção supra-renal no Diabetes. Shadaksharappa & cols. (1951), Gordon (1951) e El Mahallawy & cols. (1960), sugeriram que pacientes portadores -

de nefropatia diabética, tinham supra-renais hiperfuncionantes. Keinding & col. (1955), referem aumento da excreção urinária de hidroxí-esteróides no diabetes complicado. Pasleau (1961), sobre 14 diabéticos com retinopatia, verificou que 5 excretavam quantidades excessivas de corticóides na urina. Lente & col. (1964), estudaram 9 diabéticos com complicações (neuropatia periférica e retinopatia) e 6 diabéticos sem complicações, concluindo que a excreção urinária de hidroxí-esteróides era mais elevada no primeiro grupo. Esse último trabalho é defendido por Beckett & col. (1964), os quais acreditam que a excreção urinária de hidroxí-esteróides é, efetivamente, mais elevada nos diabéticos retinopatas do que nos contrôles, informando, todavia, que não puderam encontrar comprovação estatística para essa assertiva, em razão da elevada dispersão de valores individuais.

A existência de uma hiperfunção supra-renálica é, de outra parte, negada por numerosos pesquisadores. Com efeito, Sauer & col. (1957), Rifkin & cols. (1958) negam a existência de um aumento da excreção urinária de esteróides. Convém aduzir que o trabalho de Rifkin & cols. (1958), apóia-se em outros precedentes de Wolfe & col. (1952), Mortimore & cols. (1956) e Maengwyn-Davies & cols. (1956). Todos esses autores, repito, negam a existência de um hipercorticismismo no Diabetes complicado ou mais especificamente, na retinopatia diabética. Tese similar é defendida por Jakobson (1958), apoiado em estudo estatístico e, mais recentemente, por Oosterhuis & cols. (1963), que não encontraram aumento da excreção urinária de hidroxí-este-

róides em pacientes diabéticos retinopatas, uma vez confronta dos seus resultados com aquêles de diabéticos sem retinopatia. Dentro dessa ordem de idéias, cabe lembrado o trabalho de Dan-
caster & col. (1963), os quais, partindo da raridade da retino
patia diabética em bantus, realizaram um estudo interracial, de 54 diabéticos de 3 grupos raciais: europeus, "coloured" e bantus. Não verificaram discrepâncias entre a excreção urinária - de 17-ceto-esteróides e 17-hidroxi-corticóides entre êsses 3-grupos de diabéticos considerados, nem tampouco entre cada um dêsses grupos e os contrôles não diabéticos.

No que tange à hipófise, vale referir inicialmente o hormônio do crescimento. A literatura que versa sôbre os estudos de correlação entre a produção do hormônio somatotrófico e a re
tinopatia diabética, é parca e inconclusiva. Ehrlich & col. - (1961), encontraram níveis séricos elevados dêsse hormônio, me
didos por imuno-ensaio, em diabéticos não tratados e em 8 de - um total de 17 diabéticos retinopatas. Em diabéticos bem controlados e sem complicações, encontraram níveis normais, como de resto, também, o verificaram Glick & cols. (1963). Todavia, está estabelecido atualmente, que a hipoglicemia estimula e a hiperglicemia suprime a secreção do hormônio somatotrófico, con
forme demonstraram Roth & cols. (1963) e (1964). Assim sendo, - torna-se difícil interpretar os níveis plasmáticos de hormônio de crescimento em diabéticos e, pouca significação tiveram os estudos iniciais acima referidos.

No concernente ao ACTH, seu estudo cabe perfeitamente nos limites do tópico segundo, do presente capítulo.

II - Estudos realizados com o Metirapone no Diabetes Mellitus

A capacidade hipofisária de secretar o ACTH, pode ser determinada pela dosagem dos esteróides urinários após a administração do Metirapone, um inibidor da 11 - Beta-Hidroxilase. Trata-se do 2 Metil-1, 2 Di 3' - Piridil Propan 1 - um, preparado de síntese, comercializado pela casa Ciba, sob o nome de Metopiron ^{MR}. Seja-me permitido enfatizar, que o assunto é de atualidade. Com efeito, somente a partir do volume correspondente a 1966, do Cumulated Index Medicus, começam a aparecer contribuições clínicas referentes ao emprêgo do Metirapone, classificadas sob título próprio. Duas questões merecem analisadas com respeito ao Metirapone: a primeira, refere-se aos trabalhos com essa droga na retinopatia diabética; a segunda, diz respeito à sua ação farmacológica, doses e métodos de administração.

Por conveniência, limitar-me-ei no momento, à primeira, a fim de que me não divorcie da linha de exposição que venho seguindo. A segunda terá, pois, seu estudo diferido para o capítulo subsequente que versa sobre casuística e métodos.

Jersild & col. (1961), estudaram 22 diabéticos: 4 não responderam ao Metirapone e, em 12 dos restantes, a resposta estava diminuída. Todavia, os referidos autores não fornecem quaisquer dados clínicos sobre os mencionados pacientes e, em particular, sobre o grau de controle glicêmico dos mesmos.

Mirouze & cols. (1962), estudaram 19 diabéticos, dos quais 14 apresentavam complicações. Trata-se de um grupo bastante heterogêneo eis que 12 apresentavam retinopatia diabética (5 dos

quais com lesões renais evidentes), hemocromatose é referida em 2 doentes e disfunções tireoideanas em 4.

Lentle & col. (1964), administraram Metirapone a 9 diabéticos com complicações, com idade média de 52 anos e tempo médio conhecido de duração do Diabetes, de 10 anos e a 6 diabéticos sem complicações, com idade média de 54 anos e tempo de prevalência conhecido, da doença, de 7 anos. Concluíram - que a resposta ao medicamento foi baixa e mesmo ausente em alguns casos, no grupo de Diabetes complicado. No grupo de Diabetes não complicado, a resposta estava dentro dos limites normais. Lembrando que êsses autores admitiram ocorrer hiperfunção adrenálica (hiperplasia das supra-renais) nos pacientes - portadores de complicações diabéticas, e que êsses mesmos pacientes reagiram, pouco ou nada, à administração do Metirapone, resultou difícil aos mesmos interpretar a causa da hiperplasia, por isso que não foram detectadas, ao teste do Metirapone, evidências de uma hipersecreção de ACTH. Isto pôsto, formularam a hipótese de que a referida hiperplasia provinha antes de uma lesão hipotalâmica, do que de uma excessiva secre-ção de ACTH.

III - Desdobramentos terapêuticos da concepção endócrina da patogenia da retinopatia diabética

Na revisão que venho empreendendo, não me cabe julgar da validade ou não, da referida concepção. Cabe-me, tão sòmente, registrar sua existência e aduzir que, como decorrência dela,

diversos métodos de tratamento cirúrgico da retinopatia diabética foram propostos, estando o capítulo em franca florescência. Cabem lembrados, os seguintes procedimentos:

1ª - adrenalectomia, introduzida por Malins (1962) e Graef & col. (1962);

2ª - ablação da hipófise, baseada nos trabalhos experimentais clássicos e na sugestão feita por Luft & cols. (1954), de que o Diabetes humano e suas complicações poderiam ser beneficiados pela hipofisectomia.

Diversas técnicas foram propostas e executadas:

a) irradiação externa, preconizada por Lawrence & cols. (1963);

b) irradiação intersticial com Yttrium 90, por Beringer & cols. (1960);

c) hipofisectomia cirúrgica trans-frontal, introduzida por Luft & cols. (1955);

d) hipofisectomia cirúrgica trans-esfenoidal, advogada por Lundbaek & cols. (1962) e Sjögren (1962);

e) crio-cirurgia trans-etmoidal, entrevista por Rand & col. (1967);

f) secção da haste pituitária, idealizada e executada por Gordon & col. (1962).

Da revisão bibliográfica que venho de realizar, alguns pontos merecem assinalados:

1 - ocorre uma controvérsia ainda não superada entre duas correntes de opinião, postulando uma, a existência de um estado de hipercorticismismo que teria papel patogênico na retinopa-

tia diabética, outra, negando tal assertiva.

2 - a literatura referente aos estudos com Metirapone no Diabetes e em particular na retinopatia diabética é pequena e inconclusiva.

3 - não ocorrem na literatura brasileira, trabalhos sobre o teste do Metirapone na retinopatia diabética.

Ocorreu-me pois, que uma contribuição similar, teria o mérito de permitir um estudo conjunto e simultâneo do eixo hipo-fiso-supra-renálico em suas frações ACTH, 17 ceto-esteróides e 17 hidroxí-corticóides, possibilitando, inclusive, uma avaliação dinâmica da função supra-renálica.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

A fim de ordenar a exposição dos métodos que utilizei para minhas observações clínicas, dividirei a presente secção em 4 sub-títulos:

I - Casuística. Descrição da rotina seguida na realização do trabalho.

II - Metirapone. Dados clínicos e farmacológicos.

III - Classificação das retinopatias diabéticas.

IV - Método estatístico.

I - Meu trabalho traz o relato das observações obtidas pelo estudo de 26 pacientes, com idades compreendidas nos limites de 40 e 80 anos. Não ocorriam em qualquer deles, ^(do presente) evidências de doenças endócrinas outras que o Diabetes Mellitus. A grande maioria dos clientes estava em regime hospitalar, inclusive os contrôles. Os pacientes diabéticos tiveram sua glicemia controlada "a priori", a um nível considerado razoável, em função da gravidade de cada caso considerado individualmente. Os pacientes que apresentavam azotemia elevada, foram excluídos, em obediência às instruções de Kellie & cols. (1957) e Englert & cols. (1958), os quais mostraram que, nos pacientes com insuficiência renal, a quantidade de esteróides na urina pode dar uma deficiente indicação da função adreno-cortical. Os 26 pacientes foram divididos em 3 grupos:

GRUPO A - Incluindo 6 indivíduos normais, com idade média de 50 anos. Foram submetidos a uma prova glicêmica de sobrecar-

ga, tendo sido verificada a glicemia em jejum e a glicemia 2 - horas após a administração oral de DEXTROSOL, na dose de 0,75-g/Kg para os pacientes de peso inferior a 60 Kg e 1,0g/Kg de peso, para aqueles com peso superior a 60 Kg. Dos referidos pacientes, 3 eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino.

GRUPO B - Incluindo 5 pacientes diabéticos: 2 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Suas idades variavam entre 41 e 73 anos. A idade média do grupo era de 56 anos. Foram submetidos a controle glicêmico prévio e verificação da azotemia. Nenhum desses pacientes apresentava retinopatia diabética. Todos possuíam visão igual a 1 em ambos os olhos, exceto o paciente Nº 1, que perdeu a visão do OE. em acidente cirúrgico de operação de catarata, tendo sem embargo, visão normal no olho congênera. Não ocorria, ademais, nefro ou neuropatia aparentes em qualquer desses pacientes. Selecionei pacientes de grupo etário semelhante ao dos grupos A e C, bem como pacientes portadores de Diabetes de gravidade similar àquela dos pacientes do grupo C, ao menos sob os critérios de glicemia e necessidades dietético-medicamentosas.

GRUPO C - Incluindo 15 pacientes diabéticos: 7 homens e 8 mulheres, todos portadores de retinopatia diabética de média e grande gravidade. As idades variavam entre 44 e 80 anos. A idade média do grupo era de 60,2 anos.

A glicemia dos pacientes foi aferida pelo método de CRECELIUS-SEIFFERT cujos valores normais vão de 90 a 120mg/100ml. As dosagens foram realizadas no Laboratório do Dr. Francisco José-Monteiro Salles.

Segue-se a apresentação dos quadros referentes aos grupos

acima enunciados.

TABELA I

DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES DO GRUPO A (NORMAIS)

Nº	NOME	SEXO	IDADE	PÊSO	ALTURA	PROVA SOBRECARGA	
						A	B
1	J.G.	M.	55	57	1m70	87,3	106,7
2	E.O.M.	M.	49	91	1m97	87,3	130,9
3	J.F.O.	M.	49	68	1m68	97,0	87,3
4	A.V.Z.A.	F.	57	56,8	1m62	116,4	121,2
5	C.B.	F.	44	52,3	1m65	87,3	106,7
6	M.A.C.B.	F.	46	45	1m58	95,0	*
Médias			50	61,6	1m70		

VALORES NORMAIS PARA A PROVA DE SOBRECARGA:

90 a 120mg/100ml (Glicemia em jejum) - A

90 a 140mg/100ml (Glicemia pós-prandial) - B

* Intolerância gástrica ao Dextrosol.

TABELA 2

DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES DO GRUPO B. (DIABÉTICOS SEM RETINOPATIA)

Nº	NOME	SEXO	IDADE	DURAÇÃO		PÊSO	ALTURA	GLICEMIA	TRATAMENTO EM ADIÇÃO	
				* DM					À	DIETA
1	C.D.	F.	73	15	78	1m59	175	Insulina 20u/dia + Fene- tilbiguanida 3 x 25mg		
2	I.F.	F.	57	12	65	1m52	153	Insulina 25u/dia + Clor- propamida 125mg Fenetilbiguanida 30 x 2		
3	J.F.S.	M.	64	20	54	1m60	135	Insulina 50u/dia.		
4	F.G.C.	M.	41	1	108	1m82	105	Insulina 40u/dia + Clor- propamida 250 x 2.		
5	J.D.S.	M.	45	1	77	1m70	138	Insulina 20u/dia + Clor- propamida 125mg Dimetilbiguanida 25mg x2		
Médias			56	8,1	63,6	1m64				

* Duração conhecida do Diabetes em anos.

TABELA 3

DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES DO GRUPO C (DIABÉTICOS COM RETINOPATIA)

Nº	NOME	SEXO	IDADE	DURAÇÃO		PÊSO	ALTURA	GLICE MIA	TRATAMENTO EM ADIÇÃO À DIETA	
				DM*	RD**					
1	J.S.P.	M.	66	22	4	59	1m65	180	Clorpropamida	500mg/ dia.
2	D.S.	M.	59	13	2	70	1m61	85	Insulina 40u/dia + Clorpropamida	500mg/dia.
3	C.A.S.	M.	53	18	4	75	1m66	114	Clorpropamida	500mg/ dia.
4	A.J.R.	M.	56	1/2	3	56,6	1m64	101	Clorpropamida	250mg/ dia.
5	J.A.C.	M.	80	30	3	70	1m70	126	Insulina 30u/dia + Clorpropamida	250mg/dia.
6	C.K.	M.	59	9	3	67	1m64	154	Insulina 40u/dia. Metil Benzeno-Sulfonil-Butilureia	1g/dia.
7	R.B.	M.	55	15	4	75	1m68	123	Insulina 30u/dia. Clorpropamida	250mg/dia.
8	M.R.O.	F.	44	7	4	74	1m57	153	Insulina 20u/dia. Clorpropamida	250mg/dia.
9	M.S.S.	F.	63	21	4	78	1m66	125	Insulina 25u/dia. Clorpropamida	500mg/dia.
10	T.B.	F.	62	9	2	51	1m50	185	Acetoexamida	500mg/dia
11	O.N.C.	F.	53	14	3	75	1m60	93	Insulina 40u/dia. Acetoexamida	500mg/dia.
12	N.A.	F.	66	18	1	58	1m56	108	Acetoexamida	1g/dia.
13	M.A.S.	F.	68	20	2	96	1m70	118	Insulina 40u/dia. Clorpropamida	250mg/dia.
14	D.T.M.	F.	66	14	3-4	83	1m51	114	Clorpropamida	500mg/ x 2/dia.
15	I.R.S.	F.	54	15	4	68,5	1m55	147	Insulina 40u/dia. Clorpropamida	500mg/dia.
Médias			60,2	15		70,4	1m61			

DM* Duração do Diabetes, conhecida em anos.

RD** Grau de retinopatia diabética.

ROTINA DE TRABALHO - Na 1a. fase, procedeu-se a colheita da urina, segundo o método clássico, a saber: às 8 horas da manhã, o paciente urinava e desprezava a urina. Depois, toda a urina eliminada até às 8 horas da manhã seguinte, era guardada, inclusive a última. O material era, então enviado ao laboratório, para dosagem.

Na 2a. fase, o paciente ingeria um total de 16 comprimidos de Metirapone, à razão de 2 cada 6 horas, iniciando às 8 hs. da manhã, imediatamente após o término da colheita da urina. Uma vez ingerido o total de 4g de Metirapone, no decurso de 48 horas, procedeu-se a colheita da 2a. amostra, de maneira idêntica à 1a. e representando o volume urinário de 24 horas, obtido após a administração de Metirapone.

Obtive, pois, 2 amostras:

Amostra 1 - representa a eliminação basal de hormônios.

Amostra 2 - representa a eliminação influenciada pela administração de Metirapone.

O material foi enviado ao Laboratório de Análises Clínicas, S.P., secção de Hormonologia, serviço do Dr. Luiz Nora - Antunes.

Em ambas as amostras, procedeu-se a dosagem dos 17-ceto esteróides e dos 17-hidroxi-corticóides.

Os métodos empregados foram:

a - para os 17 K S (17 ceto-esteróides): dosagem química pela reação de Zimmermann, segundo o método de Holtorff & Koch, com leitura espectro-fotométrica e padrão de dehidro-epiandrosterona.

b - para os 17 O H (17 hidroxí-corticóides): dosagem pela reação de Porter & Silber, segundo o método de Reddy modificado.

II - Nesta secção do trabalho, impõe-se o estudo do Metirapone cujo teste é, com efeito, uma das partes fundamentais - desta tese. A breve resenha que se segue, subdivide-se nos seguintes itens:

1º) - Estudo Farmacológico.

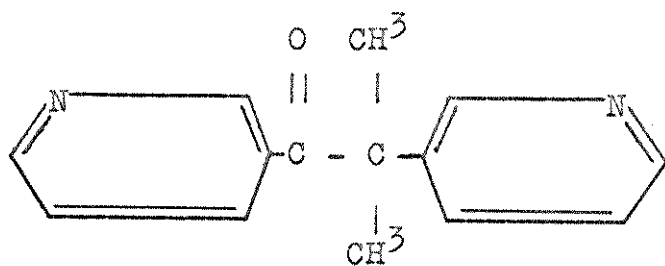
2º) - Padronização do teste.

3º) - Descrição e justificativa da variante do teste, por mim adotado.

1º - Estudo Farmacológico (segundo Goodman & col.(1965) e Cutting (1967)).

Metirapone é o composto SU - 4885, sintetizado por Bencze & col. (1958-1959). Quase que imediatamente após, Chart & col. (1959), verificaram que êle suprimia a produção de certos esteróides, pelo córtex adrenal.

O Metirapone é o 2-metil-1,2-bis(3piridil)-1-propanona, cuja fórmula estrutural é a seguinte:



É apresentado sob a forma de tabletes para uso oral, contendo 250mg da substância-base e sob a forma de ditartarato - (100mg/ml, equivalente a 43,8 mg/ml, de substância-base) em ampolas de 10ml para uso intra-venoso.

A ação farmacodinâmica do Metirapone se faz pela inibição da 11-Beta-hidroxilação adrenal. Dessa forma, a biosíntese do cortisol é impedida ao nível de 11-desoxicortisol, um composto praticamente destituído de ação inibitória sobre a liberação de ACTH. Assim, no indivíduo normal, ocorre um aumento da liberação e da secreção de ACTH, que determina uma produção aumentada de 11-desoxi-cortisol (substância S) e cortisol. Disso resulta um aumento dos 17-hidroxi-corticóides (17 OH) totais urinários, pelo fato da substância S também apresentar, como o cortisol, uma cadeia lateral dihidroxiacetona, a ser medida como 17-OH. O processo prossegue até que os níveis de cortisol sejam restaurados ao normal. A normalização do cortisol é assim obtida e mantida, somente à custa de produção aumentada de ACTH e dos precursores do cortisol. Portanto, o aumento da excreção urinária de 17-hidroxi-corticóides só pode ocorrer, se a hipófise e as adrenais tiverem uma reserva capaz de secretar quantidades maiores do que as basais, dos seus respectivos hormônios.

Análises cromatográficas da urina revelaram, que o aumento da excreção urinária de 17 OH deve-se ao aumento do conteúdo urinário de 11-desoxi-metabólitos, permanecendo virtualmente inalterado o teor de 11-oxi-metabólitos. Para efeitos clínicos, admite-se que a dosagem dos 17-hidroxi-corticóides na-

urina, é um índice adequado para evidenciar o aumento da liberação de ACTH, consecutivo à administração de Metirapone, conforme demonstraram Dominguez & col. (1963) e Lazarus & cols. (1963).

No teste do Metirapone, intervêm pois, hipófise e supra-renais, estando implícita a participação hipotalâmica. Evidentemente, a reação positiva somente será evidenciada, se as supra-renais e a hipófise forem responsivas. Por isso que as supra renais constituem-se no efetor periférico da mencionada reação, sua atividade basal deve ser determinada previamente. Os valores basais serão, posteriormente, cotejados com aqueles obtidos após a administração do Metirapone.

Os valores mais elevados de 17 OH na urina, ocorrem nas 24 horas que se seguem à administração oral do medicamento e surgem no mesmo dia, caso se utilize a via intra-venosa.

Dentre os efeitos colaterais cabem lembrados: vertigens, gastrite, náuseas e vômitos.

2º Padronização do teste

Liddle & cols. (1959), padronizaram o teste por via oral. Após prévio contrôlo, representado por uma ou mais dosagens de hidroxí-corticóides na urina de 24 horas, a droga é administrada na dose de 750mg de 4 em 4 horas, num total de 6 doses em 24 horas, totalizando 4,5g de substância ativa. Procede-se após à colheita da urina nas 24 horas que se seguem à administração da droga e os 17 OH são novamente dosados nesse material. Os AA. consideram que o teste é normal, i.e., que a reserva pituitária em ACTH é normal, quando ocorrer aumento igual ou superior a 100%, na quan

tidade de 17 OH excretados na urina de 24 horas (2a. amostra), tomando, por termo de comparação, o valor basal.

O produto pode também ser empregado por via intra-venosa, aplicando-se 2 ampolas de 10ml em solução salina, gôta a gôta, num período de 4 horas. Nesses casos, a colheita de urina se faz nas 24 horas que se seguem à administração.

Não é, contudo, o método de Liddle, o único adotado em estudos com o Metirapone. Com efeito, Ditzel (1965) acentua que existem várias maneiras de utilizá-lo, com doses diversas empregadas por diversos autores.

Cita, a propósito, os trabalhos de:

Buus & cols. (1962), que estudaram 7 indivíduos sadios, tendo preferido a dose de 250 mg, administrados de 2 em 2 horas por 24 horas.

Gold & cols. (1960), preferem a via intra-venosa, como segue: 30mg de ditartarato de Metirapone por Kg de peso corporal, dissolvidos em 1000 ml de solução salina a 0,9%, injetados num período de 4 horas. A aplicação gôta a gôta, iniciava-se entre 8 e 10 horas da manhã.

Arguelles & cols. (1962), preconizam doses totais de 4 a 4,5g, administradas de 4 em 4 horas.

Lentle & col. (1964), preferiram administrar 250mg de 2 em 2 horas, por 3 dias.

Metcalf & col. (1968), adotam a dose de 1g de 6 em 6 horas por 48 horas.

Na literatura nacional, tenho conhecimento de trabalhos sobre o teste do Metirapone subscritos por Wajchenberg & cols.

(1961) que adotam o método de Liddle e analisaram a reserva pituitária em ACTH, de 4 pacientes submetidos a tratamento prolongado por esteróides, 4 controles normais e 2 pacientes portadores de hipopituitarismo e Ludwig & col. (1965) que estudaram 5 pacientes: 2 deles normais e 3 portadores de disendocrinias diversas e propõem a realização do teste pela dosagem direta dos 11-desoxicorticosteróides (composto S), ao invés do método clássico da dosagem dos cromogênios de Porter Silber.

Concluindo, diria que Ditzel (1965), considera normal um aumento de 80% na excreção urinária de 17-hidroxi-corticóides, nas 24 horas que se seguem à administração do corticostático.

Verifica-se, pois, que, prevalecendo embora a técnica clássica defendida por Liddle & cols. (1959), o medicamento é usado de formas variadas, tanto no que se refere à dose total, quanto ao tempo de administração e quanto à via escolhida.

3º - Descrição e justificativa da variante do teste por mim adotada

Por isso que verifiquei serem diversas as maneiras de utilizar o Metirapone em clínica, considerando as possibilidades de ocorrerem problemas gerais em meus pacientes, todos eles submetidos à aplicação de medicamentos diversos para controle do Diabetes, atentando para os níveis basais baixos de hidroxi-corticóides em diversos pacientes, resolvi adotar um método mais prudente na administração do Metirapone.

O ponto central de meu raciocínio foi pesquisar a sensibi

lidade dos pacientes ao Metirapone. Nessa ordem de idéias, e, apoiado na multiplicidade das técnicas adotadas, optei pela variante seguinte do teste: a cada paciente, administrei 4,0g de substância-base (ao invés de 4,5g), num período mais longo (48 horas ao invés de 24). Cada paciente ingeriu 500mg de 6 em 6 horas, totalizando 16 cápsulas contendo 4,0g de substância-base.

Assim, tendo optado por uma dose menor (4g ao invés de 4,5) administrada num período mais longo (48 horas ao invés de 24 horas), promovi um quadro de inibição supra-renalica que, teoricamente, deve ser inferior àquêle obtido por Liddle, circunstância que deve ser levada em consideração na análise dos resultados.

III - Classificação das retinopatias diabéticas

Conforme se observa na coluna subordinada à abreviação RD da tabela 3, adotei uma classificação para as retinopatias. Optei pela de Muller & cols. (1954), que consideram 4 graus de retinopatia:

Grupo 1 - sinuosidade e alargamento das veias e presença de micro-aneurismas;

Grupo 2 - manchas de cor esbranquiçada e cor de cera, além de pequenas hemorragias;

Grupo 3 - alargamento e dilatações varicosas das veias (macro-aneurismas?);

Grupo 4 - ocorrência de retinopatia proliferante, hemorragias no vítreo.

Não pretendo, no momento, discutir os demais métodos de

classificar as retinopatias diabéticas. São diversos, com efeito, e alguns possuem algumas vantagens, se analisados sob o prisma patogenético. A classificação acima, adotada em nosso Instituto, e que não pode ser substituída abruptamente, sob pena de determinar a perda do vasto material clínico que vem sendo coletado há quase duas décadas, é simples, bastante clara sob o ponto de vista clínico; comporta poucas dúvidas de conceituação e já se encontra, em parte, no domínio dos médicos internistas, a cujos interesses atende satisfatoriamente.

IV - Método Estatístico

Foram utilizados programas de análise de variância de experimentos em delineamento de blocos ao acaso e inteiramente ao acaso, teste t e parâmetros de equação linear e programa para análise de variância, com números de diferentes repetições. Os dados foram perfurados em cartões e analisados em computador IBM 1130, do Departamento de Matemática e Estatística da Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba, S.P.

RESULTADOS

No intuito de tornar clara e objetiva, a apresentação dos resultados, resolvi dividir a presente secção em 2 partes:

Parte 1a. - apresentação dos quadros de resultados, para cotejo com aquêles incluídos na secção precedente.

Parte 2a. - representação gráfica dos resultados referentes aos quadros acima, permitindo rápida verificação visual - da casuística e dos resultados. Serão exibidas duas composições gráficas para cada grupo:

a - resultados das dosagens de 17 OH (17 hidroxí-corticóides), realizadas antes e depois da administração de Metirapone.

b - resultados das dosagens de 17 KS (17 ceto-esteróides), realizadas antes e depois da administração de Metirapone.

Parte 1a.

Apresentação dos Quadros

Recordemos, antes, os valores normais para os 3 quadros:

MÉTODO PORTER & SILBER (1950) Mod. REDDY -

para dosagens dos 17 hidroxí-corticóides:

Homens: 8 a 13 mg em 24 horas.

Mulheres: 6 a 10 mg em 24 horas.

REAÇÃO DE ZIMMERMANN (1935)

segundo método de HOLTORFF & KOCH

para dosagens dos 17 ceto-esteróides:

Homens: 12 a 20 mg em 24 horas.

Mulheres: 8 a 12 mg em 24 horas.

TABELA 4

RESULTADOS DAS DOSAGENS HORMONAIS

PACIENTES DO GRUPO A (NORMAIS)

ANTES DO METIRAPONE						APÓS METIRAPONE			
Nº	NOME	SEXO	17OH	17KS	VOL. <u>A</u>	URINA <u>D</u>	17OH	17KS	AUMENTO 17OH
1	J.G.	M.	5,1	8,2	690	1130	8,7	10,2	70,5%
2	E.O.M.	M.	10,5	19,5	1950	1160	11,5	12,8	9,5%
3	J.F.O.	M.	6,8	9,6	1180	1190	7,7	10,6	13,2%
4	A.V.Z.A.	F.	6,0	11,7	690	1310	14,9	21,0	148,3%
5	C.B.	F.	4,4	12,9	1080	1630	7,5	15,6	70,4%
6	M.A.C.B.	F.	5,2	7,8	1100	1730	10,4	12,8	100,0%
MÉDIAS			6,3	11,6			10,1	13,8	68,6%

A - Volume urinário antes do Metirapone.

D - Volume urinário após o Metirapone.

TABELA 5

RESULTADOS DAS DOSAGENS HORMONAIS

PACIENTES DO GRUPO B (DIABÉTICOS SEM RETINOPATIA)

ANTES DO METIRAPONE						APÓS METIRAPONE			
Nº	NOME	SEXO	17OH	17KS	VOL. <u>A</u>	URINA	AUMENTO		
						<u>D</u>	17OH	17KS	17OH
1	C.D.	F.	9,1	26,3	2020	1350	12,0	28,3	31,8%
2	I.F.	F.	5,3	7,3	950	1610	11,3	13,0	113,2%
3	J.F.S.	M.	9,7	17,2	1560	1100	13,4	18,7	37,5%
4	F.G.C.	M.	8,8	16,7	1700	1600	9,0	19,2	2,2%
5	J.D.S.	M.	9,4	12,3	2240	2320	10,0	13,9	4,2%
MÉDIAS			8,4	15,9			11,1	18,6	37,7%

A - Volume urinário antes do Metirapone.

D - Volume urinário após o Metirapone.

TABELA 6

RESULTADOS DAS DOSAGENS HORMONAIS

PACIENTES DO GRUPO C (DIABÉTICOS COM RETINOPATIA)

Nº	ANTES DO METIRAPONE					APÓS METIRAPONE			
	NOME	SEXO	17OH	17KS	VOL. <u>A</u>	URINA <u>D</u>	17OH	17KS	AUMENTO 17OH
1	J.S.P.	M.	2,3	9,8	1640	1760	6,7	15,0	191,3%
2	D.S.*	M.	4,1	20,3	4050	5300	9,5	21,2	131,9%
3	C.A.S.	M.	4,2	15,1	1160	870	10,8	17,4	157,1%
4	A.J.R.	M.	6,5	24,0	1500	1420	13,5	23,1	107,6%
5	J.A.C.	M.	6,7	8,5	957	800	12,8	7,7	91,1%
6	C.K.*	M.	6,9	13,3	4100	2540	8,2	14,7	18,8%
7	R.B.	M.	2,3	6,1	800	840	2,7	7,9	17,3%
8	M.R.O.	F.	5,0	6,2	1990	2000	10,0	5,6	100,0%
9	M.S.S.	F.	6,3	9,8	1240	1480	15,8	12,1	150,7%
10	T.B.	F.	4,7	14,7	1810	2560	7,2	17,9	53,1%
11	O.N.C.	F.	5,8	14,9	1350	1650	12,4	18,2	113,7%
12	N.A.	F.	4,6	6,3	1340	2320	11,1	8,1	141,6%
13	M.A.S.	F.	7,7	10,1	1720	2000	10,0	11,0	29,8%
14	D.T.M.	F.	5,2	9,0	1280	1940	10,7	9,7	105,9%
15	I.R.S.	F.	4,5	12,8	1680	2600	6,0	17,9	33,3%
MÉDIAS			5,1	12,0			9,8	13,8	96,2%

* Vide discussão.

A - Volume urinário antes do Metirapone.

D - Volume urinário após o Metirapone.

TABELA 7

RESUMO. MÉDIAS

				17OH	17KS	AUMENTO 17OH*
		17OH	17KS			
GRUPO A	6,3	11,6	10,1	13,8	68,6%	
GRUPO B	8,4	15,9	11,1	18,6	37,7%	
GRUPO C	5,1	12,0	9,8	13,8	96,2%	

* Após administração do Metirapone.

Parte 2a.

Representação Gráfica dos Resultados.

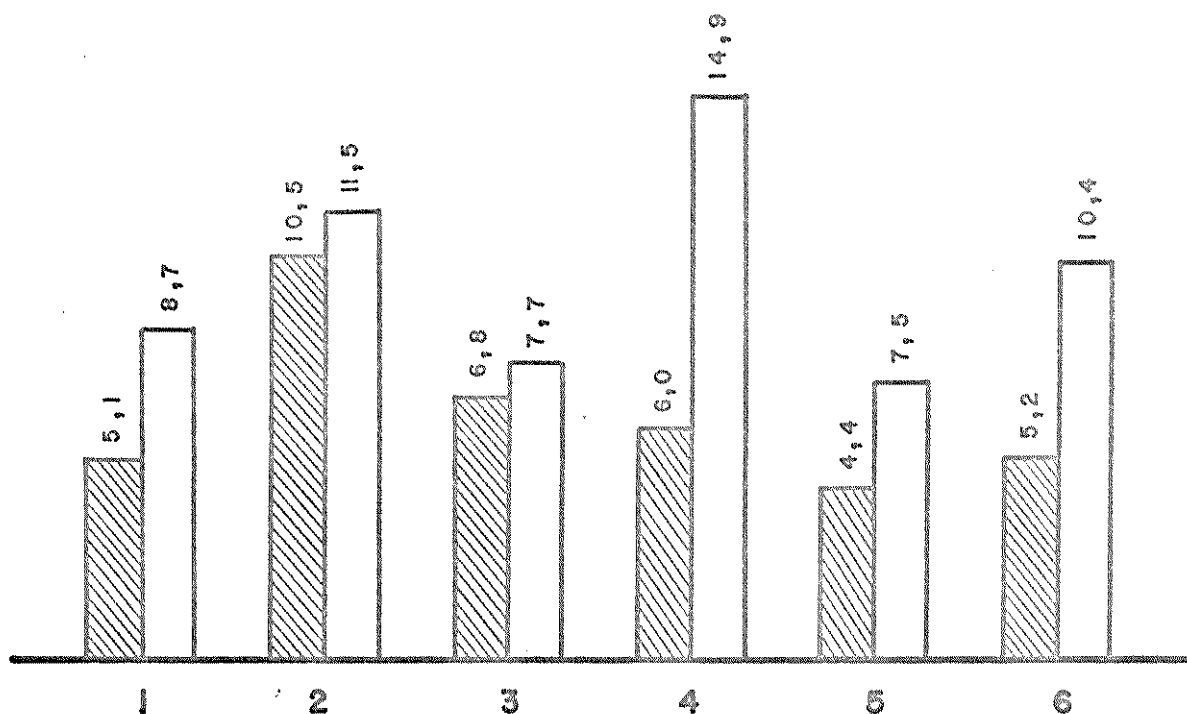


FIGURA 1 - EXCREÇÃO URINÁRIA DE 17 OH DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO A (NORMAIS) EXPRESSA EM mg/24 h.

 ANTES DO METIRAPONE
  APÓS O METIRAPONE

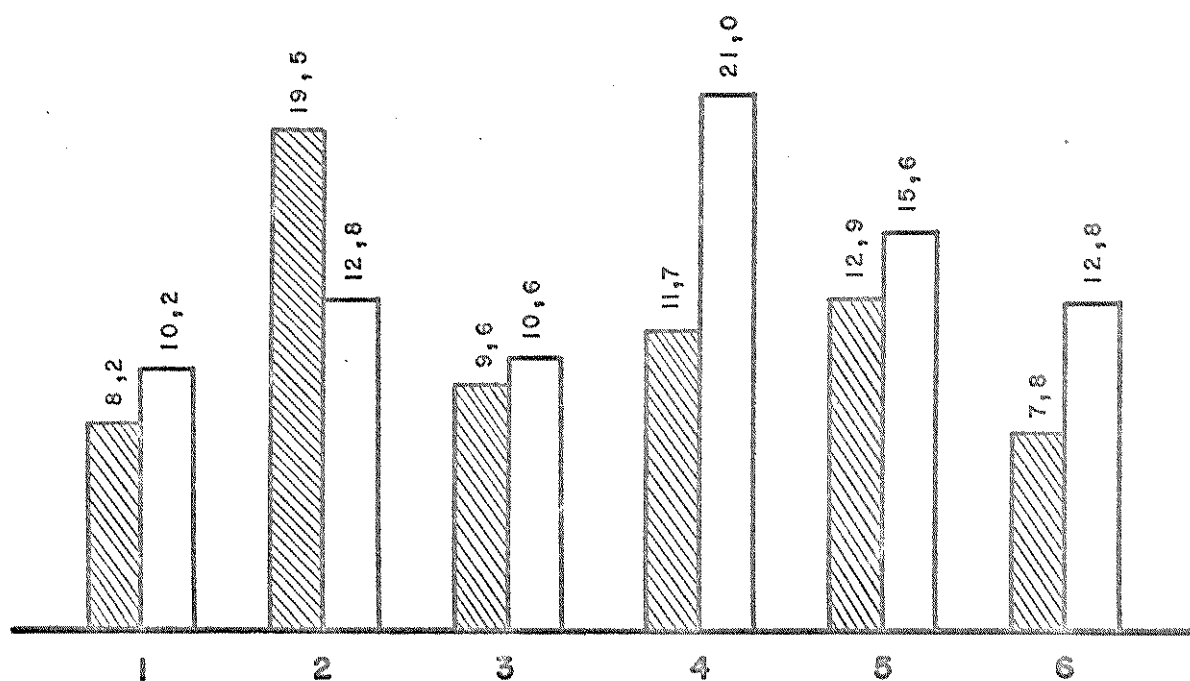


FIGURA 2 - EXCREÇÃO URINÁRIA DE 17 KS DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO A (NORMAIS) EXPRESSA EM mg/24 h.

 ANTES DO METIRAPONE
  APÓS O METIRAPONE

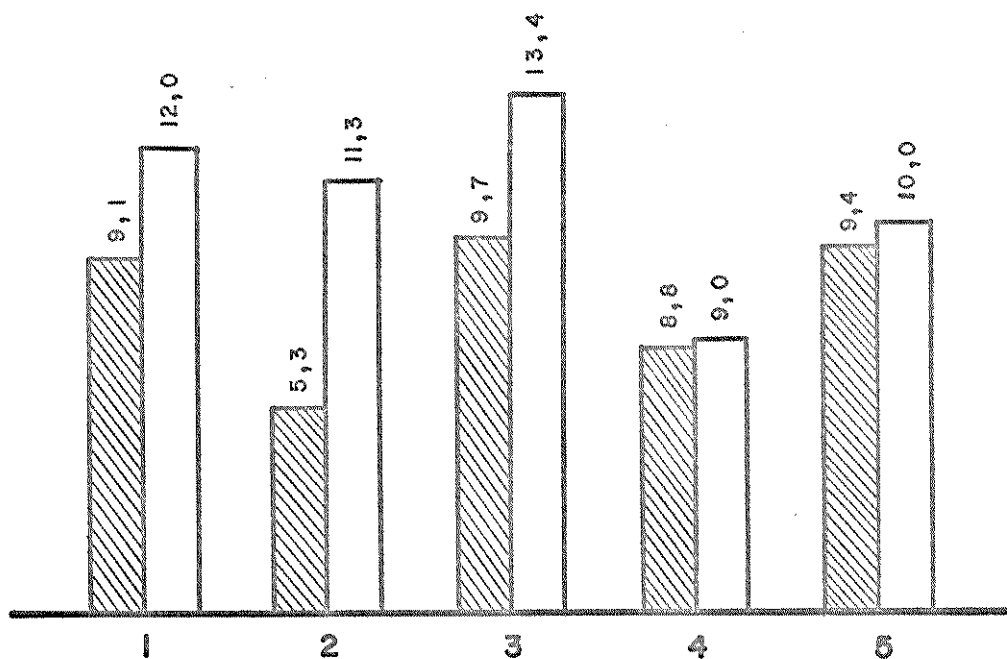


FIGURA 3 - EXCREÇÃO URINÁRIA DE 17 OH DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO B (DIABÉTICOS SEM RETINOPATIA) EXPRESSA EM mg/24 h.

 ANTES DO METIRAPONE  APÓS O METIRAPONE

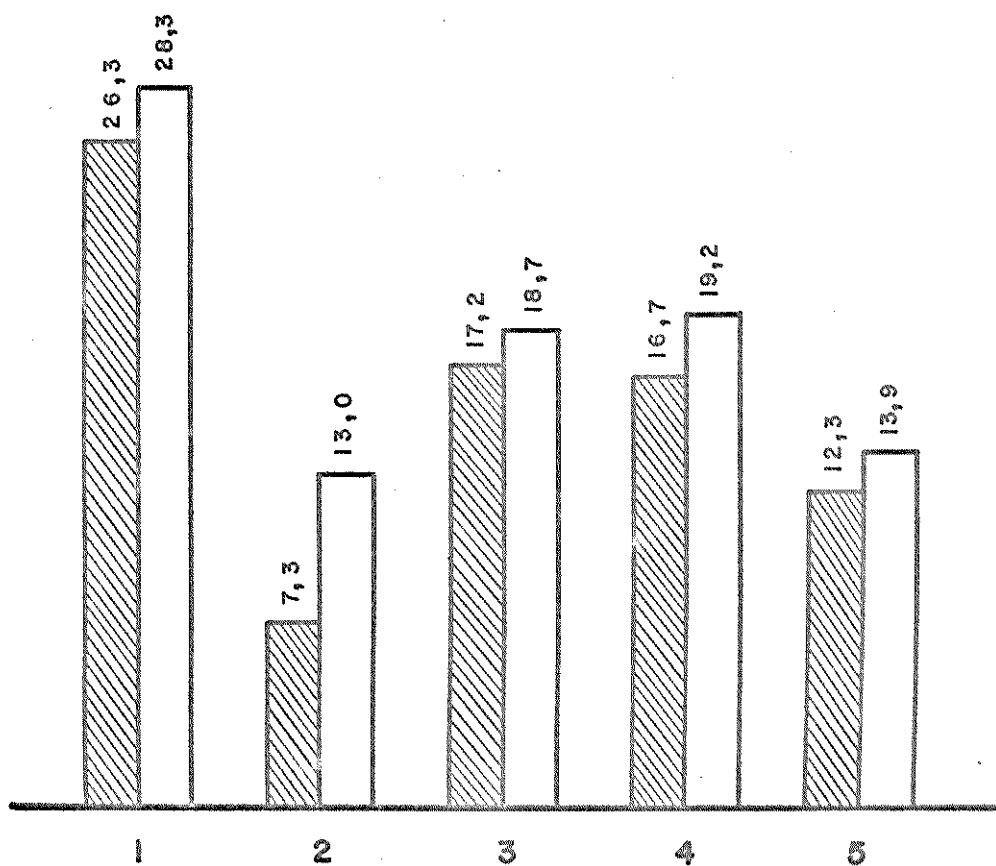


FIGURA 4 - EXCREÇÃO URINÁRIA DE 17 KS DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO B (DIABÉTICOS SEM RETINOPATIA) EXPRESSA EM mg/24 h.

 ANTES DO METIRAPONE  APÓS O METIRAPONE

FIGURA 5 - EXCREÇÃO URINÁRIA DE 170H DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO C (DIABÉTICOS RETINOPATAS) EXPRESSA EM mg/24h:

 ANTES DO METIRAPONE
 APÓS O METIRAPONE

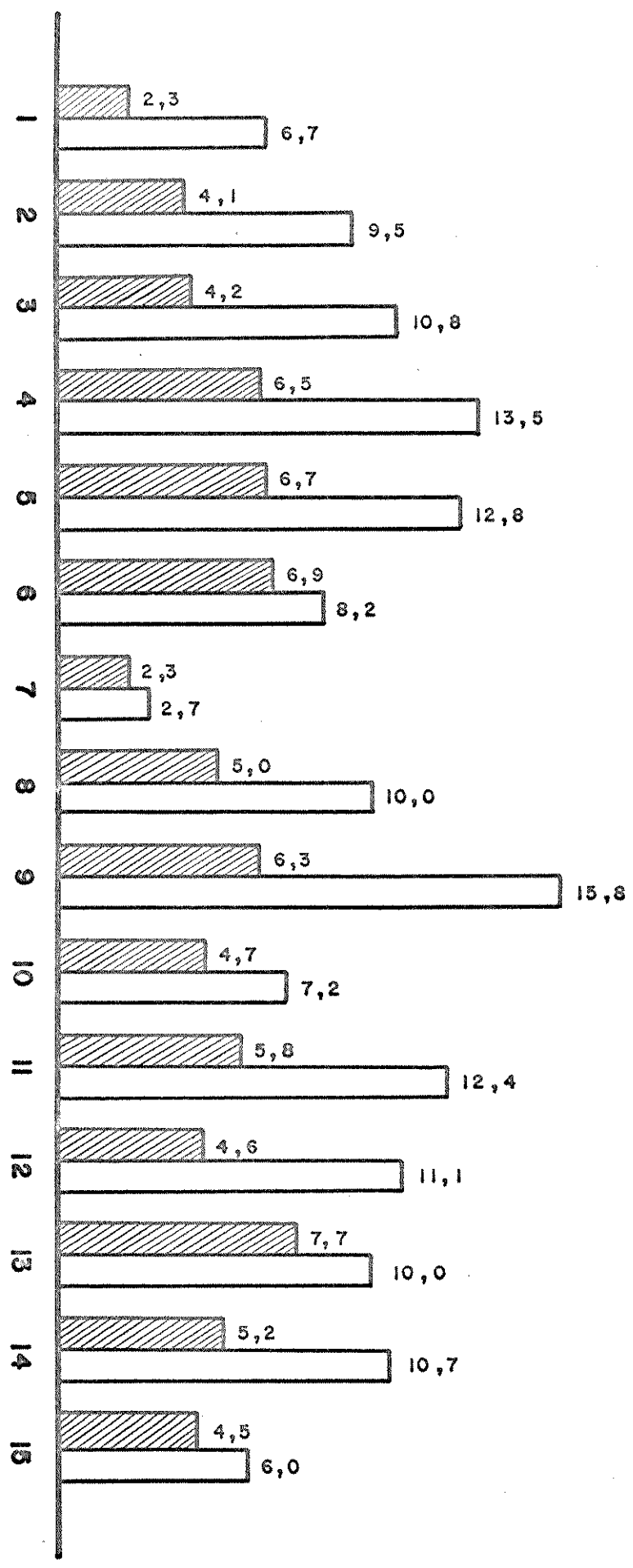
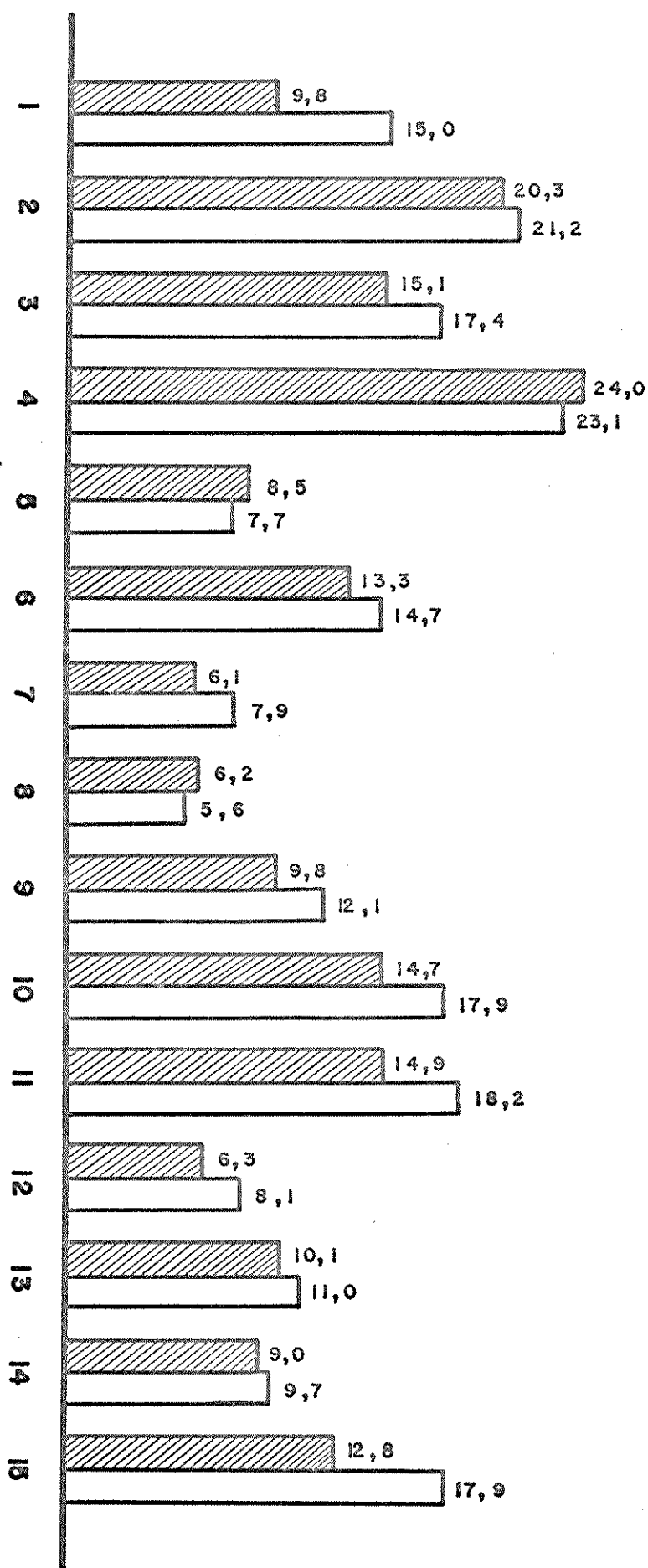


FIGURA 6 - EXCREÇÃO URINÁRIA DE 17 KS DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO C (DIABÉTICOS)
RETINOPATAS) EXPRESSA EM mg/24 h:

■ ANTES DO METIRAPONE
□ APÓS O METIRAPONE



Eis, pois, cumprida a tarefa a que me propus na presente secção, qual seja, aquela de apresentar os quadros ilustrativos dos resultados das dosagens hormonais, pré e pós administração de Metirapone. *V. Brant*

Obviamente, é dos resultados obtidos com as experimentações, que devem ser extraídas as indicações que irão instruir a discussão, bem como proporcionar as conclusões.

Se atentarmos para os quadros apresentados, bem como para suas representações gráficas, algumas indicações parecem surgir. Com efeito, analisando o quadro 4, que reúne as médias obtidas, verifica-se:

1 - A excreção de 17 OH é menor no grupo C (Diabéticos - retinopatas), sendo mais alta no grupo B (Diabéticos sem retinopatia).

2 - A excreção urinária de 17 KS é no grupo B maior do que em seus congêneres A e C.

3 - A resposta ao Metirapone é sensivelmente maior no grupo C, por isso que atinge 96,2% de aumento.

Releva notar contudo, que os grupos são pequenos, e ocorre dispersão importante nos resultados intra-grupos. Isto posto, antes de avançar qualquer conclusão, resolvi submeter os resultados a exame ou antes a uma análise estatística. Esse, com efeito, será o objeto da secção seguinte da presente tese.

Para efeitos de discussão e para o enunciado das conclusões, louvar-me-ei, tão somente dos dados fornecidos pelo estudo estatístico.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

No intuito de estabelecer coordenadas firmes e válidas - para experimentação futura e, considerando o alto custo inerente à realização do presente trabalho, circunstância que torna muito difícil, seja em nosso meio, seja no exterior, obter séries grandes para estudo, resolvi submeter os resultados a tratamento estatístico e, louvar-me tão somente nos laudos fornecidos por essa análise, para a apresentação das conclusões.

Nessa seqüência de idéias, optei por duas linhas básicas de orientação:

1ª - Submeter os resultados obtidos a tratamento estatístico, grupo por grupo, para detectar eventuais diferenças significativas entre êles.

2ª - Submeter aqueles resultados a tratamento estatístico, considerando o sexo dos pacientes.

Assim, teria, ao menos teoricamente, a possibilidade de verificar se a excreção de hormônios córtico-supra-renálicos - (17 OH e 17 KS) em condições basais e sob influência do Metirapone, apresentava diferenças estatisticamente significantes, entre os grupos já por mim especificados e que me permito recordar aqui: normais, diabéticos sem retinopatia e diabéticos com retinopatia. Poderia, outrossim, verificar se o perfil hormonal dos pacientes desses grupos, apresentava diferenças no que tangia ao fator sexo. Esse último tópico, com efeito, é de máxima importância, conforme poderá ser observado no capítulo seguinte.

Isto pôsto, apresentarei nas linhas que se seguem, os resultados das análises estatísticas realizadas.

Parte primeira

Análise das taxas de 17 OH e 17 KS em pacientes normais, diabéticos sem retinopatia e diabéticos com retinopatia, antes e depois do tratamento com Metirapone.

A metodologia empregada na análise dêste tópico, foi aquela descrita no item IV do Capítulo referente a Casuística e Métodos.

I - Foi feita a análise de variância, comparando as taxas de 17 OH e 17 KS antes do tratamento com Metirapone, entre as 3 categorias de pacientes

M - 1 (normais), correspondendo ao grupo A.

M - 2 (diabéticos sem retinopatia), correspondendo ao grupo B.

M - 3 (diabéticos com retinopatia), correspondendo ao grupo C.

TABELA 8

17 OH (Antes do Metirapone) - Análise de Variância

Variação	G.L.	Q.M.	F = 6,7979; P < 0,01
Tratamentos	2	21,24774555	
Resíduo	23	3,12560511	
Total	25		

Há diferença significativa ao nível de 1% de probabilidade

de entre:

1 - 17 OH de pacientes normais, antes do Metirapone.

2 - 17 OH de pacientes diabéticos sem retinopatia, antes do Metirapone.

3 - 17 OH de pacientes diabéticos com retinopatia, antes do Metirapone.

TABELA 9

17 KS (Antes do Metirapone) - Análise de Variância

Variação	G.L.	Q.M.	$F = 1,1427; P > 0,05$
Tratamentos	2	33,16358195	
Resíduo	23	29,01982884	
Total	25		

Não há razão para se afirmar que os tratamentos sejam diferentes entre:

1 - 17 KS de pacientes normais, antes do Metirapone.

2 - 17 KS de pacientes diabéticos sem retinopatia, antes do Metirapone.

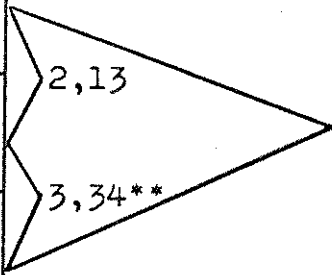
3 - 17 KS de pacientes diabéticos com retinopatia, antes do Metirapone.

II - Tendo sido, pois, demonstrado que ocorria diferença estatisticamente significativa entre os resultados das dosagens de 17 OH, entre os 3 grupos, os dados foram submetidos ao teste de Tukey, a fim de comparar as 3 médias.

TABELA 10

Teste de Tukey para os resultados de 17 OH

(Antes do Metirapone)

AMOSTRAS	MÉDIAS EM mg/24 hs.	COMPARAÇÕES
NORMAIS	6,33	
DIABÉTICOS SEM RETINOPATIA	8,46	
DIABÉTICOS COM RETINOPATIA	5,12	

** $P < 0,01$

Há, pois, diferença significativa (ao nível de 1% de probabilidade), na taxa de 17 OH, entre pacientes diabéticos sem retinopatia e pacientes diabéticos com retinopatia.

Uma vez evidenciado, que a excreção urinária de 17 OH é menor nos pacientes diabéticos com retinopatia M-3 (Grupo C), - do que nos pacientes diabéticos não retinopatas M-2 (Grupo B), passou-se à análise dos resultados obtidos com o Metirapone.

III - Foram realizadas análises de variância, entre as - taxas de 17 OH e 17 KS, após o tratamento com Metirapone, entre as 3 categorias de pacientes, como segue:

TABELA 11

17 OH na amostra de indivíduos normais, antes e após
o tratamento com Metirapone. - Análise de Variância.

Variação	G.L.	Q.M.	
Tratamentos	1	42,94092570	$F = 6,7303; P < 0,05$
Resíduo	10	6,38018895	
Total	11		

TABELA 12

17 KS na amostra de indivíduos normais, antes e após
o tratamento com Metirapone. - Análise de Variância.

Variação	G.L.	Q.M.	
Tratamentos	1	14,74121286	$F = 0,8453; P > 0,05$
Resíduo	10	17,43823628	
Total	11		

TABELA 13

17 OH na amostra de indivíduos diabéticos sem retinopatia an-
tes e após o tratamento com Metirapone. - Análise de Variância.

Variação	G.L.	Q.M.	
Tratamentos	1	17,95630269	$F = 5,8195; P < 0,05$
Resíduo	8	3,08552599	
Total	9		

TABELA 14

17 KS na amostra de indivíduos diabéticos sem retinopatia, antes e após o tratamento com Metirapone. - Análise de Variância.

Variação	G.L.	Q.M.	F = 0,4098; P > 0,05
Tratamentos	1	17,68896870	
Resíduo	8	43,16260538	
Total	9		

TABELA 15

17 OH na amostra de indivíduos diabéticos com retinopatia, antes e após o tratamento com Metirapone. - Análise de Variância.

Variação	G.L.	Q.M.	F = 24,7965; P < 0,01
Tratamentos	1	166,14773601	
Resíduo	28	6,70044041	
Total	29		

TABELA 16

17 KS na amostra de indivíduos diabéticos com retinopatia, antes e após o tratamento com Metirapone. - Análise de Variância.

Variação	G.L.	Q.M.	F = 0,8418; P > 0,05
Tratamentos	1	23,59277729	
Resíduo	28	28,02385716	
Total	29		

Os resultados expressos nas tabelas 11 a 16 permitem, pois, concluir que só houve significância, no aumento da taxa de 17 OH após a administração de Metirapone. A significância foi ao nível de 5% nos grupos M-1 (Grupo A, normais) e M-2 (Grupo B, diabéticos sem retinopatia) e ao nível de 1% no grupo M-3 (Grupo C, diabéticos com retinopatia). Quanto à taxa de 17 KS, não houve significância.

IV - Como última etapa, estudaram-se as variações das taxas de 17 OH e 17 KS, após a administração de Metirapone, para verificar se havia diferença estatisticamente significativa, no comportamento dos grupos M-1 (Grupo A), M-2 (Grupo B) e M-3 (Grupo C), em relação ao medicamento

TABELA 17

Aumento de 17 OH (3 tratamentos) - Análise de Variância.

Variação	G.L.	Q.M.	F = 1,1490; P > 0,05
Tratamentos	2	8,04183376	
Resíduo	23	6,99897098	
Total	25		

TABELA 18

Aumento de 17 KS (3 tratamentos) - Análise de Variância.

Variação	G.L.	Q.M.	F = 0,2059; P > 0,05
Tratamentos	2	1,79526928	
Resíduo	23	8,71895448	
Total	25		

Pode-se pois verificar, através dos resultados apresentados nas tabelas 17 e 18, que não ocorre diferença significativa entre o aumento da taxa de 17 OH nos 3 grupos de pacientes, o mesmo ocorrendo para a taxa de 17 KS. Em outras palavras: embora o Metirapone eleve a excreção urinária de 17OH, o efeito é o mesmo, tanto para indivíduos normais, como para diabéticos sem e com retinopatia, não parecendo haver, nos dois pacientes, uma diferença estatisticamente significativa de reação ao medicamento.

Parte segunda

Análise das taxas de 17 OH e 17 KS, em pacientes normais, diabéticos sem retinopatia e diabéticos com retinopatia, antes e depois do tratamento com Metirapone, segundo o sexo.

No intuito de verificar se ocorriam diferenças estatisticamente significantes nos resultados obtidos, considerando o fator sexo, solicitei a colaboração do Departamento de Genética Médica da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa de seu titular, o Professor Bernardo Beiguelman.

Seja-me dado informar inicialmente que, neste capítulo, onde os sexos são estudados, na aplicação do teste de t , para amostras de tamanhos diferentes e variâncias semelhantes, usou-se a fórmula:

$$t = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{(n_1 + n_2)(SQ_1 + SQ_2)}}$$

onde $\bar{X}_1$ e $\bar{X}_2$ representam as médias amostrais, n_1 e n_2 os tamanhos das amostras e SQ_1 e SQ_2 as somas dos quadrados.

Os pacientes, após a separação dos sexos, foram divididos em:

1º - Retinopatas (diabéticos).

2º - Não retinopatas (normais + diabéticos sem retinopatia).

Esta linha de raciocínio, prende-se ao fato de que focalizo, no momento, minha atenção no fator sexo, com o fito de pesquisar a ocorrência de diferenças de comportamento dos sexos, em relação às quantidades de hormônios excretadas, antes e após a administração de Metirapone (tabela 19).

TABELA 19

Retinopatas (diabéticos) X não Retinopatas (normais + diabéticos)

Antes do Metirapone

Nº		17 OH		17 KS	
RETINO-PATAS	S/RETINO-PATIA	F	t	F	t
7	6	1,03; $P > 0,05$	3,26; $0,001 < P < 0,01$	1,87; $P > 0,05$	0,21; $0,80 < P < 0,90$
8	5	2,78; $P > 0,05$	0,65; $0,50 < P < 0,60$	5,12; $P < 0,05$	2,80; $0,01 < P < 0,02$

Os resultados apresentados na tabela 19, permitem as seguintes interpretações:

1º - A excreção urinária de 17 OH em indivíduos do sexo masculino, portadores de retinopatia diabética é significativamente menor, ao nível de 1%, do que a excreção de 17 OH em indivíduos do mesmo sexo, sem retinopatia. Essa significância não ocorre quando comparamos indivíduos do sexo feminino.

2º - A excreção urinária basal de 17 KS em indivíduos do sexo feminino, portadores de retinopatia diabética é significativamente menor, ao nível de 2%, do que a excreção de 17 KS em indivíduos do mesmo sexo, sem retinopatia diabética. Essa significância não ocorre quando comparamos os resultados obtidos em indivíduos do sexo masculino.

Procedeu-se, em seguida, à análise estatística das variações induzidas na excreção urinária de 17 OH e 17 KS, após a administração de Metirapone, ainda dentro de cada sexo.

TABELA 20

Retinopatas (diabéticos) X não Retinopatas (normais + diabéticos)

Após Metirapone

Nº		17 OH		17 KS	
RETINO-PATAS	S/RETINOPATIA	F	t	F	t
7	6	3,20; P>0,05	0,51; 0,60 < P < 0,70	2,33; P>0,05	0,37; 0,70 < P < 0,80
8	5	1,27; P>0,05	0,50; 0,60 < P < 0,70	1,70; P>0,05	1,74; 0,10 < P < 0,20

De acôrdo com os resultados apresentados na tabela 20, é permissível concluir que não há diferença significativa, nem no concernente ao 17 OH, nem no que se refere ao 17 KS, seja para o sexo masculino, seja para o feminino.

Numa 3a. etapa, desejei esclarecer se, dentro de cada se xo e, segundo a presença ou não de retinopatia, o tratamento - com o Metirapone tinha efeito de elevação de 17 OH e 17 KS. É o assunto da tabela 21.

TABELA 21

Antes X depois do tratamento com Metirapone

HORMÔ NIO	SEXO	RETINOPATAS		SEM RETINOPATIA	
		Nº	t	Nº	t
17 OH	M.	7	4,50; $P < 0,01$	6	2,62; $0,02 < P < 0,05$
	F.	8	5,15; $P < 0,01$	5	4,79; $0,001 < P < 0,01$
17 KS	M.	7	1,80; $0,10 < P < 0,20$	6	0,22; $0,80 < P < 0,90$
	F.	8	14,75; $P < < 0,001$	5	3,83; $0,01 < P < 0,02$

Os resultados sumariados na tabela 21 sugerem pois, que, tanto nos homens quanto nas mulheres, independentemente de serem ou não retinopatas, o Metirapone aumenta a excreção urinária de 17 OH. Contudo, no que tange aos 17 KS, só as mulheres apresentaram aumento, independentemente de serem ou não retinopatas.

DISCUSSÃO

O problema das disfunções endócrinas não pode ser encarado com superficialidade, inépcia ou leviandade. Nenhuma declaração dogmática deve ser aceita ou formulada.

Em primeiro lugar, desejo enfatizar e, para tanto, chamo com insistência a atenção dos leitores, para o caráter em extremo limitado, da presente comunicação. A casuística é, embora maior do que aquela de muitos trabalhos congêneres, é, dizia, pequena. O estudo hormonal limitado a três das frações secretadas pelas glândulas endócrinas. Tudo, no trabalho presente, convida, solicita, impõe uma ampliação dos estudos. Deixo a outros mais capacitados e melhor armados, o legado de traçar um perfil endócrino completo dos pacientes portadores de retinopatia diabética, para definir-lhe os limites com total exatidão.

A meu ver, três pontos merecem considerados nesta discussão para ordená-la, para torná-la objetiva e para permitir que se obtenham coordenadas claras de raciocínio e exposição. Esses pontos dizem respeito:

I - à controvérsia reinante entre os pesquisadores, alguns defendendo a existência de uma hiperfunção córtico-supra-renalica, outros negando-a;

II - à realização de uma crítica de meu próprio trabalho para ajuizar de sua validade;

III - minhas considerações finais e sugestões para pesquisas posteriores.

I - Já, no capítulo introdutório da presente tese porém, - com especial ênfase, no capítulo de revisão bibliográfica, trouxe ao conhecimento de meus leitores, aquêles que, a meu ver, é o aspecto central do problema, qual seja, a controvérsia existente entre distintos autores. É claro que essa controvérsia formou-se ao longo da história e inclui trabalhos que não resistem aos avanços técnicos da medicina. É preciso buscar uma explicação para a diversidade de resultados encontrados.

Coloco-me, pois, em atitude imparcial e transcrevo opiniões de Bastenie (1956). Esse A. recorda Fraser & cols. (1945), Miller & col. (1945), Venning & col. (1947) e Horstmann (1950), que encontraram em diabéticos, taxas normais ou baixas de 17 - ceto-esteróides. Relembra, ainda, que, pelas dosagens realizadas por Talbot & cols. (1950) e (1951), os diabéticos se colocariam entre os pacientes que apresentariam as eliminações urinárias de corticóides hidrossolúveis (redutores) mais baixas: - 0,025 a 0,08 mg dêsses hormônios, por m^2 de superfície corporal e por 24 hs.

Ora, já me estendi, em demasia talvez, sobre os autores - que perfilham a tese do hipercorticismismo, entre os quais se inclui o próprio Bastenie. Tenho referido mesmo, que a aceitação dêsse critério, motivou a adoção de uma terapêutica cirúrgica da retinopatia, alicerçada sobre o conceito do hipercorticismismo e dirigida para a resseção das supra-renais e da hipófise.

Sabe-se hoje, após os trabalhos de Tagnon (1953), Klein & cols. (1955), Wallace & cols. (1955), Jakobson (1958) e Uete - (1961) que hiperglicemia, hipoglicemia e cetose, podem determi

nar aumento da excreção urinária de esteróides.

Por outro lado, Kellie & col. (1957) e Englert & cols. (1958), demonstraram que pacientes, com lesão renal grave, eliminam quantidades menores de 17-hidroxycorticóides na urina. Por conseguinte, a medida da excreção urinária de hormônios, em pacientes portadores de azotemia elevada, não fornece um índice adequado da função córtico-supra-renálica.

Temos, pois, aqui, duas explicações para justificar os resultados controvertidos encontrados pelos diversos autores: diabéticos não controlados, ou controlados com doses excessivas de insulina, apresentariam níveis urinários elevados de 17 hidroxí-corticóides, enquanto que os pacientes em insuficiência renal tê-los-iam baixos.

Embora tenhamos uma explicação, convincente e lógica, sobre essa discrepância, nem por isso contudo temos a chave da verdade. Sabemos que a insuficiência renal, consecutiva à glomérulo-esclerose-intercapilar de Kimmelstiel-Wilson (1936), é ocorrência comum no diabetes antigo. Sabemos ademais, que existem retinopatias diabéticas relativamente benignas e estacionárias e outras altamente graves e rapidamente progressivas. Dessa forma, é necessário que um oftalmologista colabore ativamente na realização dêsse tipo de experiências, porquanto o que nos interessa a todos, é o estudo das alterações hormonais na retinopatia diabética grave e incapacitante.

Creio, pois, ter apresentado explicações que me satisfazem, sobre os motivos das discrepâncias observadas em trabalhos precedentes, baseadas essas explicações em especial, sobre pro

blemas clínicos de controle do Diabetes e comemorativos de lesões renais, traduzidos por hiperazotemia. Se essas explicações não forem capazes de esclarecer "in totum" a raiz das discrepâncias, servem, sem dúvida, para atenuar significativamente sua importância. Fatores outros, de natureza puramente individual - não há dois diabéticos iguais - e mesmo, por que não dizê-lo? - circunstâncias meramente ocasionais, o acaso, podem também ter sua parte de responsabilidade. Fatores alimentares e raciais também merecem citados. Encerro pois, essa primeira parte da discussão, na qual procurei uma justificativa para as opiniões discrepantes, dizendo ser minha impressão que as referidas divergências se originam do estudo de pacientes sob controle deficiente, ou sob "stress" insulínico, ou ainda, em insuficiência renal. Um outro elemento, o fator sexo, merecerá - consideração especial.

II - Chegado que sou ao segundo tópico a que me propus versar, cabe-me detalhar as razões que, a meu ver, justificam a validade de minha comunicação. Sem dúvida, não vejo necessidade de discutir os resultados, analisados que foram de acordo - com os melhores preceitos da técnica estatística. Cabe-me, tão somente, dar explicações que sirvam para demonstrar que minha experimentação é aceitável sob o prisma clínico.

Faço-o, seja dito, com modéstia, porém com absoluta convicção.

Meu interesse sobre os aspectos endócrinos da retinopatia diabética, data de longos anos. De fato, com Almeida (1957) publiquei nota prévia, com a súmula dos estudos de dosagens hor-

monais que havíamos realizado nos anos de 1956 e 1957, analisando a função hipofiso-supra-renálica de 19 pacientes portadores de retinopatias graves (grupos 3 e 4). Foram feitas dosagens de gonadotrofinas, 17 KS e corticóides expressos em DCA e cortisona. Chamou-nos a atenção, a existência de diversos casos, nos quais ocorria uma excreção insuspeitadamente baixa de corticóides. O trabalho, igual que outros realizados em época-similar, apresentava algumas falhas: não se deu ênfase ao controle prévio da glicemia, nem tampouco foi verificada a azotemia. De outra parte, as variações fisiológicas da secreção e ulterior excreção das gonadotrofinas, tornam o problema de difícil interpretação. Ficou, contudo, bem claro em nossos espíritos, a idéia de que esses pacientes pareciam ter uma excreção diminuída, sub-normal, de metabólitos do cortisol. Disso, resultou o desejo de empreender, em época posterior e sob melhor controle clínico, um novo estudo.

Conforme referi na seção Casuística e Métodos, resolvi analisar na presente oportunidade a função adrenálica, pela medida da excreção urinária de 17 hidroxycorticóides e 17 cetosteróides e a reserva hipofisária em ACTH, pela administração de um corticostático. Meu objetivo era demonstrar a inexistência de um estado de hipercorticismo nos diabéticos portadores de retinopatia.

Minha linha de raciocínio foi a seguinte:

1 - se ocorre, conforme diversos autores postulam, uma hiperfunção adrenálica como elemento causal da retinopatia diabética, algumas ou todas as eventualidades seguintes deveriam o-

correr:

a - a adrenalectomia deveria ter efeito curativo sobre a retinopatia. Ora, temos visto que isso não ocorre. Deixando de parte a agressão evidente infligida por essa intervenção em organismos já debilitados, bem como a necessidade de uma terapêutica de manutenção nem sempre satisfatória, as observações de Malins (1962), Graef & col. (1962), Oosterhuis & cols. (1963), revelam que a adrenalectomia foi abandonada como ineficiente, para o tratamento da retinopatia.

b - ainda, supondo que a retinopatia diabética era causada por um hipercorticismismo, essa mesma retinopatia deveria melhorar na eventualidade de uma falência adrenal espontânea que viesse a ocorrer. Busquei pois, na literatura médica, relatos que evidenciassem melhoria da retinopatia, na eventualidade de ocorrer concomitantemente a doença de Addison (1885). Revendo a prática e moderna exposição de Netter & cols. (1965), verifica-se que a doença é rara nos Estados Unidos da América: 4 mortes por 1000. É causada em 55% dos casos, por uma atrofia supra-renal destrutiva, de causa desconhecida, possivelmente ligada a fatores de auto-imunidade, em 40% dos casos por tuberculose e em 5% dos casos por causas diversas inclusive câncer metastático, histoplasmose, trauma, etc. Só se torna clinicamente manifesta, após superada e utilizada toda a enorme reserva funcional das supra-renais, ou seja, quando 9/10 do tecido cortical se tornou irresponsivo. Existem, com efeito, diversos casos registrados na literatura, referindo a existência simultânea de Diabetes e Doença de Addison, tendo a segunda apareci-

do em paciente já portador de Diabetes. Trabalhos dêsse teor, foram subscritos por Simpson (1949), Yersild (1953), Baird & col. (1953) e Mendell (1966). Esse último trabalho, conquanto, em síntese, nada difira dos precedentes, merece referência especial, por isso que o autor observou uma paciente durante onze anos e coletou, na literatura mundial, 113 casos dessa associação de doenças. Feita essa ressalva, direi que as descrições são concordes em que: o diabetes melhora, as necessidades de insulina decrescem e a tolerância glicídica se eleva. Nenhuma referência, contudo, à existência de retinopatia. Finalmente, localizei trabalho de Beaven & cols. (1959), no qual se relata o caso de um paciente que apresentava simultâneamente, falência adrenal espontânea e retinopatia diabética. Há, ainda, um caso, em que a retinopatia diabética progrediu, após a adrenalectomia bilateral total, Lourie & cols. (1962).

c - Busquei, então, a contra-prova: se a retinopatia é causada pelo hipercorticismismo, será, evidentemente, nos estados de hiperfunção adrenal comprovada, ou seja, na Síndrome de Cushing, que iremos encontrar as mais graves retinopatias. Ora, não existe nenhuma retinopatia específica da Síndrome de Cushing (1932). Além disso, o diabetes que ocorre nessa condição, foi muito bem analisado, inclusive na Clínica Mayo, onde, sobre 50 casos de Síndrome de Cushing, Sprague & cols. (1953), encontraram 10 casos de Diabetes, os quais apresentavam caracteres semelhantes àqueles do diabetes esteroideano experimental de Ingle (1938), quais sejam: estado nutritivo satisfatório, resistência à insulina, balanço azotado negativo, melhora do diabetes

pelo jejum. Em adendo, cabe lembrar que micro-aneurismas e raros exsudatos foram referidos por Warren & cols. (1966), na retina de pacientes portadores de diabetes e Síndrome de Cushing. Casos benignos, contudo, que, em nada, podem justificar o papel etiológico das supra-renais na retinopatia diabética.

Uma vez alicerçada na observação da literatura, minha suposição de que não existe papel etiológico imputável às supra-renais na gênese da retinopatia diabética, prossigo com o enunciado de minha linha de raciocínio, da qual abordei o primeiro tópico, analisando o seguinte.

2 - Pretendi, pois, apresentar minha contribuição pessoal à matéria, fazendo-o dentro do maior rigor. Assim, selecionei três grupos: normais, diabéticos sem retinopatia e diabéticos-com retinopatia, conforme especifico na secção correspondente.

Tenho já mencionado em linhas precedentes, que tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia e a cetose podem determinar aumento da excreção urinária de esteróides. Assim sendo, estando eu a demonstrar tese oposta, qual seja, a de que não ocorre hiperfunção adrenálica na retinopatia diabética, teòricamente a ausência de contrôle eficiente viria antes em desfavor do presente trabalho. Sem embargo, para que se não opusessem restrições aos meus resultados e ao estudo estatístico que pretendia realizar, ênfase foi dada ao controle glicêmico antes da colheita do material. Utilizou-se para tanto, dieta, insulina e diversos medicamentos assinalados nas tabelas 2 e 3. Evitou-se, contudo, e aqui adoto a terceira pessoa, por isso que dessa tarefa ocuparam-se médicos internistas, forçar um abaixamento ex

cessivo da glicemia, eis que tratávamos de doentes em mau estado visual e nos quais temíamos hemorragias intra-vítreas, de resto já prevalentes em alguns. Assim, em dois dêles, tolerou-se glicemia máxima de 180 e 185, em outros dois, 153 e 154 mg %, variando os demais entre 85 e 147.

A presença de uma azotemia, dentro dos limites de normalidade, foi condição primeira. Os casos em que ocorria hipera^zotemia foram excluídos, com exceção do paciente C.K. (nº 6), que, ao exame inicial, apresentava 51 mg% (valores normais para o método - urease-espectrofotométrico: 25 a 45 mg%) e que estava descompensado: glicemia 400 mg%. Submetido a contrôledietético medicamentoso, doze dias após, a glicemia estava em 154 mg% e a azotemia em 27 mg%. Essa taxa normal de uréia prevaleceu desde então. Também ressalvo o caso do paciente A.J.R. (nº 4), que apresentava taxa de uréia de 65.2 mg%. Esse paciente foi submetido a um "clearance" de creatinina, pelos Drs. - Nyder R. Otero e Vitório Verri, o qual resultou compatível com boa função renal, segundo laudo que me foi fornecido por êsses clínicos nefrologistas.

Além disso, mantive-me em contacto pessoal, telefônico e epistolar com os médicos que atendem todos os pacientes, estando dest'arte tranqüilo quanto ao fato de que uma retenção azotada ou falência renal, pudesse prejudicar os resultados. Mais adiante, contudo, definirei alguns dados complementares sobre o assunto.

Tôdas as precauções foram tomadas no que tange à ingestão do Metirapone: cinco dos seis pacientes normais estavam em

regime hospitalar e o sexto era mãe de uma enfermeira tendo apresentado inclusive um aumento clássico de 100%! Dos diabéticos sem retinopatia, dois estiveram em regime hospitalar, um era enfermeiro e ficou sob as vistas do clínico e os outros dois eram genitores de médicos que os dirigiram pessoalmente. Por último, dos diabéticos retinopatas (15), os pacientes de nos. 1, 3, 4, 5, 8, 9, 13, 14, 15 estiveram em regime hospitalar e os restantes sob meu controle pessoal ou de médicos, seus familiares.

Eis, pois, que todas as providências cabíveis em trabalhos clínicos - e quem a eles se dedicou conhece-lhes as dificuldades - foram tomadas, incluindo aquelas que dizem respeito à distribuição de pacientes em categorias de grupo etário semelhante e semelhante gravidade do diabetes.

Felizmente, o resultado das dosagens hormonais, realizadas após o Metirapone, é claro índice de que ocorreu grande disciplina e exemplar cooperação dos pacientes e de seus familiares, fato esse demonstrado pelo expressivo aumento percentual médio de 96,2% obtido na segunda dosagem dos 17 OH em comparação à primeira, índice esse que, se de uma parte concorda com Ditzel (1965) que aceita 80% de aumento como indicativo de resposta normal e com o próprio introdutor do teste, Liddle & cols. (1959) - que estima a resposta em 100%, de outra parte, cresce de importância, se recordarmos que usei doses menores de Metirapone (4,0g ao invés de 4,5), por um tempo mais longo (48 horas ao invés de 24).

Longa e maduramente, tendo-me debruçado na análise dos qua

dros e resultados, solicitando conselhos e pareceres de diabetologistas amigos, cabe-me uma ressalva: os pacientes 2 e 6 (Tabela 6) apresentaram evidentemente uma diurese osmótica, talvez por elevação da glicemia. Sem embargo, suas taxas estão perfeitamente dentro da média de seu grupo e, se hiperglicemia houve, antes os resultados viriam infirmar minha tese do que afirmá-la, por isso que, portadores ambos de taxas de uréia normal no sangue, a saber, 31 mg% para o caso 2 e 27 mg% para o caso 6, o "hipercorticismo", se existente, teria tido ampla oportunidade de se revelar às dosagens urinárias, uma vez que nenhuma possibilidade de retenção poderia ser evocada.

De outra parte, chamaram-me a atenção, os baixos índices de excreção urinária de 17 hidroxycorticóides dos pacientes de Nos. 1 e 7 (Tabela 6), ambos com 2,3 mg em 24 horas. Isto posto, submeti-os a uma nova avaliação da azotemia, cêrca de 1 ano após a dosagem cujos resultados enunciei, obtendo os seguintes valores: 22 mg% para o caso nº 1 e 36 mg% para o caso nº 7.

Não bastasse o critério da azotemia para atestar a boa permeabilidade renal dêsses pacientes, recorde que a excreção de 17 ceto-esteróides dêsses e dos demais estava compreendida dentro dos limites normais. A êsse respeito, cabe lembrado que a excreção urinária de glico-corticóides e andro-corticóides faz-se principalmente através de glicurono e sulfo-conjugação. Êsse mecanismo já denota que seriam pouco prováveis diferenças de excreção entre aquêles hormônios, a um mesmo nível de função renal.

O emprêgo do Metirapone, tem também sua razão de ser. Do

exposto na revisão bibliográfica, verifica-se que apenas três - autores utilizaram êsse teste no diabetes: Jersild & col. (1961), que não fornecem dados clínicos sôbre os pacientes por êle estudados; Mirouze & cols. (1962), que analisam diversos diabéticos, 19 com efeito, dos quais 12 apresentavam retinopatia e 7 lesões renais, sendo a co-existência verificada em 5, existindo, ainda, em sua casuística de diabéticos, 2 casos de hemocromatose e 4 de disfunções tireoideanas. O 3º trabalho é aquele de Lentle & col. (1964), no qual doses de Metirapone muito superiores às minhas, foram utilizadas, tendo os AA. considerado deficientes as respostas.

Fica, pois, patente que, dada a escassez de trabalhos sôbre a matéria e principalmente dada a heterogeneidade das casuísticas, um trabalho, como o presente, que estuda exclusivamente diabéticos retinopatas tem sua razão de ser.

Não termina, contudo, aí minha argumentação. Por isso que o Metirapone deflagra uma reação dupla, atuando na hipófise e também nas supra-renais, indiretamente no primeiro caso e diretamente no segundo, seu emprêgo nos fornece um meio prático e eficiente de analisar como um todo, o eixo hipofiso-supra-renálico, permitindo, em nosso caso particular, atestar a higidez do eixo Diencéfalo-Hipofiso-Supra-Renálico, eis que os pacientes, em sua quase totalidade, apresentaram respostas satisfatórias às pequenas doses por mim empregadas.

Tenho, pois, detalhado alguns aspectos particulares da modesta experimentação clínica que entrego, no momento, à superior consideração dos ilustres membros da banca examinadora, à -

qual submeto a presente tese. Resta-me, e o farei, nas linhas finais da presente discussão, alinhavar minhas idéias sôbre a patogenia da retinopatia diabética. Assunto fluido e complexo, acima das sistematizações fáceis, dos juízos apressados e das declarações dogmáticas, será versado com prudência e concisão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

III - Tenho para mim, que alterações hormonais desempenham papel relevante, senão na gênese, ao menos, no agravamento da retinopatia diabética. Não fôra essa concepção, seria certamente incompreensível meu interêsse pela matéria. O conceito da disfunção endócrina, de resto, caminha numa linha direta de indução e dedução, que foi aberta por trabalhos experimentais de Houssay & col. (1930), reforçado por observações clínicas, Poulsen (1953) e comprovado ao menos parcialmente, pela melhoria das condições oculares de diabéticos submetidos a intervenções cirúrgicas sôbre a hipófise.

Sabe-se que todo hormônio é um mediador, que não provoca diretamente alterações, mas, antes, cria condições para que essas alterações se realizem. Creio mesmo, que a designação de agentes permissivos pode ser aplicada aos hormônios com propriedade.

Minha discrepância se resume no conceito do mediador. Não creio que êsse agente seja o córtex supra-renal. Penso que o elemento primeiro é o sistema hipotálamo-hipofisário.

Acredito que o paciente diabético sofre um estado de desnu

trição crônico e progressivo, em todos os níveis da economia - e, em especial, no nível celular. A retinopatia diabética seria, dentro desse contexto, uma manifestação final do mencionado estado de desnutrição, à qual chega o organismo, esgotadas que foram tôdas as suas reservas, todos os seus mecanismos de adaptação.

Quer-me parecer, que os resultados do meu trabalho, reforçam a tese defendida pelos autores que negam ser o hipercorticismismo, um elemento deflagrador da retinopatia e negam mesmo a existência de um tal estado, nos pacientes retinopatas.

Todos conhecemos as dificuldades que se antepõem à realização de teses clínicas, dificuldades essas que principiam com os problemas de casuística e de estabelecer o número de pacientes que deveriam ser estudados em condições ideais. De outra parte, os exames são - como é o caso presente - não raro, muito dispendiosos e a simples obtenção dos medicamentos - e, ainda aqui, meu caso é ilustrativo - freqüentemente difícil. Eis por que recorri à análise estatística, a fim de evitar uma repetição interminável e onerosa de experiências, sempre que a análise preliminar revelava que não ocorriam alterações significantes, ao nível mínimo de 5%.

Meu trabalho analisa a excreção urinária de esteróides em pacientes diabéticos retinopatas, antes e depois da administração de Metirapone. A existência de um grupo de controle, serve apenas para verificar se os pacientes retinopatas reagiam ao medicamento, de forma diferente dos normais. A dispersão dos resultados em cada grupo, foi grande, de sorte que o tra-

tamento estatístico constatou não ocorrerem diferenças significantes entre os grupos (contrôle e diabéticos), tornando, a meu ver, inútil, a ampliação da casuística.

De outra parte, ainda sob critério estatístico, ficou substanciada a inexistência de um quadro de hipercorticismismo nos diabéticos retinopatas. Os valores da excreção urinária de 17 - hidroxí-corticóides foram, com efeito, inferiores nos diabéticos retinopatas, àqueles encontrados nos diabéticos não retinopatas.

Poderia parecer pois, que um estado de hipocorticismismo estaria em causa.

Os resultados de meu trabalho podem ser encarados sob 2 pontos de vista:

a) - A forma ortodoxa que negaria a realidade desse hipocorticismismo baseado no argumento seguinte:

a resposta dos pacientes diabéticos retinopatas ao Metirapone, foi normal, isto é, da ordem de 100% de aumento.

Essa resposta revela que os baixos valores urinários de 17-hidroxí-corticóides não traduzem uma condição de insuficiência adrenal, sendo antes, a expressão de condições homeostáticas, - por isso que, ao estímulo desencadeado no eixo hipotálamo-hipofisário pela baixa do cortisol plasmático sucedeu, como era esperado, uma descarga de ACTH, descarga essa que se traduziu pelo aumento da excreção urinária de catabólitos do cortisol, sendo o referido aumento indicativo de supra-renais responsivas e, "sensu lato", indicativo de integridade funcional do eixo hipotálamo - ACTH - cortisol.

b) - Um critério menos formal que introduziria uma hipótese mais sutil e também mais atraente, conquanto mais difícil de ser defendida, qual seja, a de que, efetivamente, nos pacientes diabéticos retinopatas, ocorresse uma secreção baixa de cortisol. - Essa hipofunção poderia ser consecutiva a numerosos fatores, entre os quais posso lembrar uma deficiente irrigação por esclerose dos vasos aferentes das adrenais, ou um certo grau de exaustão consecutivo ao prolongado "stress" a que, obviamente, foram submetidos êsses doentes. A essa hipótese, poder-se-ia subscrever um certo grau de hipersecreção de ACTH, secundário ao bloqueio hipofisário insuficiente. Nessa ordem de idéias, parece interessante recordar que micro-aneurismas retinianos têm sido observados em indivíduos normais, submetidos a tratamento com ACTH. Dentro dessa argumentação, poder-se-ia encontrar uma justificativa para as operações ablativas da hipófise, modernamente empregadas na terapêutica dos casos progressivos de retinopatia diabética, bem como aos resultados satisfatórios não raro obtidos por êsses procedimentos que continuam a ser empregados em adiantados centros médicos, a despeito dos riscos não desprezíveis a eles inerentes. É oportuno enfatizar que essa suposição de um hiperpituitarismo não precisa necessariamente ser limitada ao ACTH, podendo englobar outras frações hormonais secretadas pela hipófise.

À argumentação acima, contudo, os metabologistas poderiam objetar que, sendo insuficiente a secreção de cortisol, já ocorreria, fisiologicamente, uma secreção aumentada de ACTH e pois,

não haveria uma explicação para o aumento de 17-hidroxi-corticóides, consecutivo à administração de Metirapone, que outra coisa não faria, senão determinar êsse mesmo aumento de ACTH, induzindo uma baixa do nível plasmático de cortisol. Não me parece, todavia, que uma tal assertiva seja de todo válida. Com efeito, - poderia dizer que, admitindo a existência de uma hipossecreção de cortisol nos diabéticos retinopatas, e mesmo reconhecendo que, a essa altura dos acontecimentos, já haveria um aumento fisiológico da secreção do ACTH, não parece mandatário que, a êsse tempo, esteja necessariamente a hipófise, utilizando, o máximo possível, de sua secreção de ACTH, fato que, somente, ocorreria, ao se estabelecer uma baixa ainda mais pronunciada do nível de cortisol plasmático, induzida pelo Metirapone, e à qual se seguiria um aumento da secreção de cortisol. Ou, em outras palavras, não se trataria de situações superponíveis: no primeiro caso, haveria - uma secreção baixa de cortisol; no caso da administração de Metirapone, haveria uma secreção muito baixa, deflagrando pois, uma secreção máxima de ACTH. Com efeito, basta consultar os quadros de resultados, para verificar-se que, embora aumentando bastante em termos percentuais, nem por isso os valores urinários de 17 hidroxi-corticóides dos diabéticos retinopatas, aferidos após a administração de Metirapone, excedem os níveis tidos como normais, ainda sob a solicitação máxima induzida pelo corticostático.

É óbvio que a demonstração da existência de um tal estado de hipocorticismo nos diabéticos retinopatas, demandaria estudos em extremo meticolosos, que incluiriam entre outros, provas de função adrenal, exames histopatológicos, etc., requisitos enfim, que, de muito, transcendem as limitações e os propósitos da presente

comunicação.

Empenhado, contudo, em analisar todos os ângulos do problema, pareceu-me indispensável mencionar, de passagem, a hipótese supra, pela espontaneidade de seu encadeamento lógico, com os fatos que têm sido objeto da presente discussão.

Nota-se, finalmente, que existe diferença estatisticamente significativa, entre o comportamento dos sexos, face às excreções urinárias de hormônios, face à existência de retinopatia ou ausência dessa. Não será, talvez, inoportuno recordar, que a retinopatia diabética é mais freqüente e mais grave nas mulheres e nessas após a menopausa.

Verifica-se, através de análise estatística, que a excreção urinária de 17-hidroxycorticóides nos pacientes retinopatas de sexo masculino é inferior àquela dos não retinopatas do mesmo sexo (Tabela 18), não ocorrendo êsse fato nos indivíduos do sexo feminino.

De outra parte, a excreção urinária de 17-ceto-esteróides - nas mulheres retinopatas é significativamente menor do que nas não retinopatas (Tabela 18). Além disso, constata-se (Tabela 20), que o Metirapone aumenta a excreção urinária de 17-hidroxi-corticóides nos pacientes de ambos os sexos, portadores ou não de retinopatia. Entretanto, no que tange aos 17-ceto-esteróides, só mente as mulheres apresentaram aumento estatisticamente signifi cante (Tabela 20), independentemente de serem ou não retinopatas.

Trata-se, contudo, de um campo em que me faltam condições - para comentários adicionais, embora tais achados sejam, em minha opinião, dignos de referência e merecedores de estudos pos-

teriores, eis que constituem uma maneira original de analisar a hormonologia da retinopatia diabética.

Não poderia encerrar êsse tema de Considerações Finais, sem apresentar algumas constatações relevantes, adstritas à esfera da especialidade que pratico. D.

O fato de ser a retinopatia uma entidade nosológica claramente individualizada e distinta da retinopatia artério-esclerótica, é ponto pacífico em oftalmologia, conforme se depreende da leitura dos textos clássicos da especialidade.

Por outro lado, micro-aneurismas têm sido observados por Ashton & cols, (1963) na macroglobulinemia; hemorragias retinianas e exsudatos são, por certo, característicos das retinopias hipertensiva e artério-escleróticas. Finalmente, neo-formação vascular, proliferação glial e hemorragias no vítreo, são características das trombozes venosas retinianas, doença de Eales e Síndrome de Takayasu, conforme demonstraram Ostler (1957) e Hedges (1964).

Essas similaridades sugerem que fatores intrínsecos do globo ocular, podem desempenhar papel de importância na gênese da retinopatia diabética.

Cabe ser lembrado aqui, que existem diversas condições oftalmológicas que parecem atenuar ou evitar a aparição da retinopatia. A êsse propósito, convém lembrar a miopia superior a 5 D, a atrofia óptica e o glaucoma, fatos de observação diuturna nos consultórios oftalmológicos e que justificam, entre outras, as citações de Jain & col. (1967), Amalric & col. (1967), bem como os trabalhos de Gay & col. (1966), que demonstram a discrepância

cia entre as retinopatias diabéticas dos dois olhos de um paciente portador de oclusão parcial da carótida, sendo a retinopatia muito mais discreta no olho homolateral ao processo oclusivo.

Se atentarmos para êsses fatos expressos acima, bem como para a intensa glicólise das células nervosas retinianas, sua alta demanda de oxigênio, em especial na zona macular - sítio de eleição da retinopatia diabética - veremos que não somente os elementos hormonais, porém, e muito particularmente aqueles ligados à dinâmica da circulação retiniana, merecem estudo acurado, por isso que parece, sob todos os títulos, lógico admitir - que as estruturas retinianas são particularmente propensas a exhibir fenômenos degenerativos no decurso do Diabetes, pelas próprias peculiaridades anatômicas e funcionais que apresentam. Tais fatos, com efeito, tendem a minimizar a influência dos elementos hormonais, trazendo a afecção mais especificamente, para o campo de ação da oftalmologia.

No capítulo que se segue, emitirei minhas opiniões formais.

Peço a atenção dos leitores para o critério eclético que - conduziu minha discussão da matéria, da qual procurei analisar tôdas as facetas. Para efeito de conclusão, todavia, aceitarei apenas os resultados que se mostraram passíveis de comprovação estatística.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados das dosagens hormonais de meus pacientes, dosagens essas realizadas antes e após a administração de Metirapone e, apoiado na análise estatística à qual os referidos resultados foram submetidos, julgo-me autorizado a concluir:

1º - A excreção urinária de 17-hidroxi-corticóides em indivíduos do sexo masculino, portadores de retinopatia diabética é significativamente menor, ao nível de 1%, do que a excreção de 17-hidroxi-corticóides em indivíduos do mesmo sexo, sem retinopatia. Essa significância não ocorre quando comparamos indivíduos do sexo feminino.

2º - A excreção urinária de 17-ceto-esteróides em indivíduos do sexo feminino, portadores de retinopatia diabética é significativamente menor, ao nível de 2%, do que a excreção de 17-ceto-esteróides em indivíduos do mesmo sexo, sem retinopatia diabética. Essa significância não ocorre quando comparamos os resultados obtidos em indivíduos do sexo masculino.

3º - Após a administração de Metirapone, essas discrepâncias se desvanecem, ou seja: não ocorrem diferenças estatisticamente significantes, nem no concernente aos 17-hidroxi-corticóides, nem no que se refere aos 17-ceto-esteróides.

4º - Tanto nos homens quanto nas mulheres o Metirapone determina aumento da excreção urinária de 17-hidroxi-corticóides. Contudo, no que tange aos 17-ceto-esteróides, só as mulheres apresentaram aumento, independentemente de serem ou não retinopatas.

BIBLIOGRAFIA

1. ADDISON, T. - On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. D.Highley London, 1855. In: NETTER, F. Endocrine system and selected metabolic diseases, Ciba, New York, 1965, p. 101.
2. IDEM. IDEM. p. 263.
3. ALMEIDA, A.A.de & ABREU, J.M.Q. - Retinopatia diabética e hipercorticismo. Arq.do Inst.Penido Burnier. 14(fasc.único):21-34, 1957.
4. AMALRIC, P. & BIAU, C. - Rétinopathie diabétique. Arch.opht. 27:567-584, 1967.
5. ARGUELLES, A.E., CHEKHERDEMIAN, M. & OTTONE, J.P. - 17-Hydroxycorticosteroids and 17-ketogenic steroids in the assessment of pituitary reserve by metopirone. Lancet. 1:1275-1277, 1962.
6. ASHTON, N. - Vascular changes in diabetes with particular reference to the retinal vessels. Preliminary report. Brit. J.Ophth. 33:407-420, 1949.
7. ASHTON, N. - Retinal micro-aneurysms in the non diabetic subject. Brit. J. Ophth. 35:189-212, 1951.
8. ASHTON, N. - Arteriolar involvement in diabetic retinopathy. Brit. J. Ophth. 37:282-292, 1953.
9. ASHTON, N., KOK, D'A. & FOULDS, W.S. - Ocular pathology in macroglobulinemia. J.Path.Bact. 86:453-460, 1963.
10. BAIRD, I.M. & MUNRO, D.S. - Addison's disease with diabetes mellitus. Lancet. 1:962-964, 1954.
11. BALLANTYNE, A.J. & LOEWENSTEIN, A. - The pathology of diabetic retinopathy. Trans.Ophth.Soc.U.K. 63:95-115, 1943.

12. BASTENIE, P. - Córdico-surrénale et diabète humain. Masson et Cie. éd., Paris, 1956. p. 333.
13. IDEM. IDEM. p. 491.
14. BEAVEN, D.W., NELSON, D.H., RENOLD, A.E. & THORN, G.W. - Diabetes mellitus and Addison's disease. New England J. Med. 261:443-454, 1959.
15. BECKER, B. - Diabetic retinopathy. Ann. Int. Med. 37:273-289, 1952.
16. BECKER, B., LANG, C.A., & CHOW, B.F. - Vitamin B₁₂ excretion and diabetic retinopathy. J. Clin. Nutrition. 1: 417-422, 1953.
17. BECKER, B., MAENGWYN-DAVIES, G.D., ROSEN, D., FRIEDENWALD, J.S., & WINTER, F.C. - The adrenal cortex and B vitamins in diabetic retinopathy. Diabetes. 3:175-187, 1954.
18. BECKETT, A.G. & MATTHEWS, D.M.-Adrenal function and the complications of diabetes mellitus. Lancet. 2:1069,1964.
19. BENCZE, W.L. & ALLEN, M.J. - Chemistry and structure-activity relationships of amphenone analogues. J. Med.Pharm. Chem. 1:395-406, 1959.
20. BERINGER, A., BURIAN, K., ELLEGAST, H., FREY, R.G., PRIS - CHAUF, H. & ZEITLHOFFER, J. - Erfahrungen mit der partiellen hypophysenausschaltung. Wien. Klin. Wschr. 72:119 - 121, 1960.
21. BLOODWORTH JR., J.M.B. - Diabetic retinopathy. Diabetes. - 11:1-22, 1962.
22. BUUS, O., BINDER, C., & PETERSEN, F. - Metopirone dosage - in pituitary function test. Lancet. 1:1040-1041, 1962.
23. CAIRD, F.I., PIRIE, A. & RAMSELL, T.G. - Diabetes & the eye. Blackwell Scientific publications.Oxford and Edinburgh. 1969.p. 6 e 7.

24. IDEM. IDEM. p. 31.
25. CHART, J.J. & SHEPPARD, H. - Pharmacology and biochemistry of some amphenone analogues and other adrenal cortical inhibitors. J. Med. Pharm. Chem. 1:407-441, 1959.
26. COGAN, D.G., TOUSSAINT, D. & KUWABARA, I. - Retinal vascular patterns in diabetic retinopathy. A.M.A.Arch.Ophth. 66:366-378, 1961.
27. CUSHING, H. - The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation. Pituitary basophilism. Bull. Johns Hopkins Hosp. 50:137-195, 1932.
28. CUTTING, W.C. - Hand-book of pharmacology. Appleton-Century-Crofts. New York, Meredith Publishing Co. 1967, p. 334.
29. DANCATER, C.P. & JACKSON, W.P. - Adrenal function and diabetic retinopathy. South African M.J. 37:1222-1223, 1963.
30. DITZEL, J. - Clinical assessment of the peroral metopirone test. Acta med. scandinav. 1:1-11, 1965.
31. DOLLFUS, M.A. - Examen ophtalmologique de 1300 diabétiques. Acta XVII Conc. Ophth. Canada. 1:119-127, 1954.
32. DOMINGUEZ, O.V. & SAMUELS, L.T. - Mechanism of inhibition of adrenal steroid 11-beta-hydroxylase by methopyrapone (metopirone). Endocrinology. 73:304-309, 1963.
33. DUKE-ELDER, S. - Diseases of the retina. System of Ophthalmology. Henry Kimpton, London, 1967. p. 440.
34. EHRLICH, R.M. & RANDLE, P.J. - Serum growth hormone concentration in diabetes mellitus. Lancet. 2:233-237, 1961.
35. ElMAHALLAWY, M.N., SABOUR, M.S., OSMAN, L.M. & SADEK, S.H. - Metabolic and endocrine aspects of diabetic nephropathy. Brit. M. J. 1:674-681, 1960.

36. ENGLERT Jr., E., BROWN, H., WILLARDSON, D.G., WALLACH, S. & SIMONS, E.L. - Metabolism of free and conjugated 17 hydroxycorticosteroids in subjects with uremia. J. - Clin. Endocrinol. 18:36-48, 1958.
37. FRASER, R.W., FORBES, A.P., ALBRIGHT, F., SULKOWITZ, H.- & REIFENSTEIN, E.C. - Colorimetric assay of 17-ketosteroids in urine. J. Clin. Endocrinol. 1:234-256, 1941.
38. GAY, A.J. & ROSENBAUM, A.L. - Retinal artery pressure in asymmetric diabetic retinopathy. A.M.A. Arch. Ophth. 75: 758-762, 1966.
39. GLICK, S.M., ROTH, J., YALOW, R.S. & BERSON, S.A. - Immunoassay of human growth hormone in plasma. Nature, London. 199:784-787, 1963.
40. GOLD, E.M., DIRAIMONDO, V.C., & FORSHAM, P.H. - Quantitation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical 11-beta-hydroxylase inhibitor - (Su-4885). Metabolism. 9:3-20, 1960.
41. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. - The pharmacological basis - of therapeutics. 3rd. edition. The Mac Millan Co., New York, U.S.A., 1965. p. 1641.
42. GORDON, E.S. - The adrenal cortex in diabetes mellitus. - Symposium on pituitary adrenal function. A.A.A.S. The Horn Shafer Co. Baltimore, 1951. p. 193-201.
43. GORDON, E.S. & JAVID, M. - Metabolic studies in hypophysectomy for diabetic vascular disease. Diabetes. 11: 470-473, 1962.
44. GRAEF, I. & MAIER, H.C. - Observations on the influence of adrenalectomy on diabetic retinopathy. Diabetes. 11:485-490, 1962.
45. HEDGES, T.R. - The aortic arch syndromes. A.M.A. Arch. Ophth. 71:28-34, 1964.

46. HORSTMANN, P. - The excretion of androgens in human diabetes mellitus. *Acta endocrinol.* 5:261-269, 1950.
47. HOUSSAY, B.A. & BIASOTTI, A. - Hypophysectomie et diabète pancréatique chez le crapaud. *C.R.Soc.Biol. Paris.* 104:407, 1930a.
48. HOUSSAY, B.A., BIASOTTI, A. - Les troubles diabétiques - chez les chiens privés d'hypophyse et de pancréas. *C.R. Soc.Biol. Paris*, 105:124-126, 1930b.
49. HOUSSAY, B.A. & BIASOTTI, A. - Sur la substance hypophysaire augmentant le diabète pancréatique. *C.R.Soc.Biol. Paris.* 107:733-735, 1931.
50. INGLE, D.J., HIGGINS, G.M. & KENDALL, E.C. - Atrophy of the adrenal cortex in the rat, produced by large amounts of cortin. *Anat. Rec.* 71:363-379, 1938.
51. JACOBS, H.R. - The bound-glucosamine of serum mucoid in diabetes mellitus; fluctuations observed under the influence of insulin. *J.Lab. & Clin. Med.* 34:116-122, 1949.
52. JAIN, I.S. & LUTHRA, C.L. - Diabetic retinopathy. Its relationship with intra ocular pressure. *A.M.A.Arch.Ophthalm.* 78:198-200, 1967.
53. JAKOBSON, T. - Clinical studies on adreno cortical function in diabetes mellitus. *Acta endocrinol.Kbh* 29(suppl. 41):1-83, 1958.
54. JERSILD, M. & JOHNSEN, S.G. - Reports and communications, Fourth Congress of the International Federation of Diabetes. Vol. XXIX, suppl.:41, Genève, 1961.
55. KEINDING, N.R. & TULLER, E.F. - Protein-bound carbohydrate in the serum of diabetic patients with and without vascular complications. *Diabetes.* 4:37-43, 1955.

56. KELLIE, A.E. & SMITH, E.R. - Renal clearance of 17-oxo-steroid conjugates found in human peripheral plasma.- Biochem. J. 66:490-495, 1957.
57. KIMMELSTIEL, P. & WILSON, C. - Inter capillary lesions in glomeruli of kidney. Am. J. Path. 12:83-98, 1936.
58. KLEIN, R., PAPADATOS, C., FORTUNATO, J. & BYERS, C. - Acid hydrolyzable corticoids of serum. J.Clin.Endocrinol.- 15:215-226, 1955.
59. KORNERUP, T. - Studies in diabetic retinopathy: an investigation of 1000 cases of diabetes. Acta med. scandinav. 153:81-101, 1955.
60. LAWRENCE, J.H., TOBIAS, C.A., LINFOOT, J.A., BORN, J.L., GOTTSCHALK, A. & KLING, R.P. - Heavy particles, the - bragg curve and supression of pituitary function in - diabetic retinopathy. Diabetes. 12:490-501, 1963.
61. LAZARUS, L., GEORGE, E.P. & STUART, M. - Effect of varying doses of methopyrapone (metopirone) on the secretion rate of cortisol. J.Clin. Endocrinol. 23:773-775, 1963.
62. LENTLE, B.C. & THOMAS, J.P. - Adrenal function and the - complications of diabetes mellitus. Lancet. 2:544-549, 1964.
63. LIDDLE, G.W., ESTEP, H.L., KENDALL Jr., J.W., WILLIAMS Jr. W.C. & TOWNES, A.W. - Clinical application of a new - test of pituitary reserve. J.Clin.Endocrinol. 19:875-894, 1959.
64. LONG, C.N.H. & LUKENS, F.D.W. - Effects of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes in the - rat. J.Exper. Med. 63:465-490, 1936.

65. LOURIE, H., MOSES, A. & LLOYD, C. - Improvement in diabetic retinopathy after hypophyseal-stalk section in a patient whose adrenal glands had been removed. New England J. Med. 267:924-925, 1962.
66. LUDWIG, G. & WAJCHENBERG, B.L. - Comunicação preliminar: Avaliação da reserva hipofisária de ACTH com metopirona, através da medida dos níveis urinários de 11-desoxi-17-21-dihidroxycorticosteroides. (11 DOCS). Arq. - brasil.endocr. 14:165-169, 1965.
67. LUFT, R., OLIVECRONA, H. & SJÖGREN, B. - Hypophysectomy - in diabetes. Third Intern.Congress of Int. Med.Ref. - Lancet. 2:70, 1954.
68. LUFT, R., OLIVECRONA, H., IKKOS, D., KORNERUP, T. & LJUNGGREN, H. - Hypophysectomy in man: further experiences in severe diabetes mellitus. Brit.M.J. 2:752-756, 1955.
69. LUNDBAEK, K., MALMROS, R., ANDERSEN, H.C., ØHRT, V. & JENSEN, V.A. - Hypophysectomy for diabetic angiopathy. A preliminary report. Diabetes. 11:474-478, 1962.
70. MACKENZIE, W. & NETTLESHIP, E. - In: DUKE-ELDER. Disease of the retina. System of Ophthalmology. Henry Kimpton, London, 1967. p. 417.
71. MAENGWYN-DAVIES, G.D., LERMAN, S., POGELL, B.M., STONE, H. & FRIEDENWALD, J.S. - The adrenal cortex in diabetic retinopathy: urinary 17-hydroxycorticosteroid excretion studies. Bull.Johns Hopkins Hosp. 99:16-22, 1956.
72. MALINS, J. - Adrenalectomy for diabetic retinitis. Diabetes. 11:483-484, 1962.
73. Mc MANNUS, J.F.A. - Development of inter capillary glomerulosclerosis. Proc.Amer.Diabetes Ass. 9:303-306, 1949.
74. MENDELL, P.L. - Addison's disease and diabetes mellitus. - Proc. Roy. Soc. Med. 59:568-569, 1966.

75. METCALF, M.G. & BEAVEN, D.W. - The metopirone test of pituitary corticotrophin release. Evaluation of 101 tests. Am.J.Med. 45:176-186, 1968.
76. MILLER, S. & MASON, H.L. - The excretion of 17-ketosteroids by diabetics. J.Clin.Endocrinol. 5:220-225, 1945.
77. MIROUZE, J., CRISTOL, P., JAFFIOL, C., BADACH, A. & SATINGER, A. - Le test à la métopyrone dans le diabète sucré. Ann. endocrinol. Paris. 23:481-489, 1962.
78. MOONEY, A.J. - Diabetic retinopathy, a challenge. Brit. J. Ophth. 47:513-520, 1963.
79. MORTIMORE, G.E., IRVINE, E., HOPPER, J. & FORSHAM, P.H. - The functional state of the adrenal cortex in diabetes mellitus. (Abstract). J.Clin.Endocrinol. 16:932, 1956.
80. MULLER, H.K., MEYER-SCHWICKERATH, G. & DARDENNE, V. - Retinopatia diabética. Arq.brasil.oftal.1:127-172, 1954.
81. NETTER, F.H., FORSHAM, P.H. & cols. - Endocrine system and selected metabolic diseases. pub. por Ciba, New York, - 1965. p. 101.
82. OLIVEIRA, F. de - Pericytes in diabetic retinopathy. Brit. J.Ophth. 50:134-143, 1966.
83. OOSTERHUIS, J.A., LOEWER-SIEGER, D.H. & VAN GOOL, J. - Adreno cortical function and diabetic retinopathy. Acta ophth. (Kbh) 41:354-364, 1963.
84. OSTLER, H.B. - Pulseless disease. Takayasu's disease. Amer. J.Ophth. 43:583-589, 1957.
85. PASLEAU, R. - Rétinopathie diabétique et les surrénales.- Diabète. 9:319-329, 1961.
86. PORTER, C.C. & SILBER, R.H. - A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroids. J.Biol.Chem. 185:201-207, 1950.

87. POULSEN, J.E. - Houssay phenomenon in man: recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds' disease. Diabetes. 2:7-12, 1953.
88. POULSEN, J.E. - Diabetes and anterior pituitary function. Final course and post-mortem study of a diabetic patient with Sheehan's syndrome. Diabetes. 15:73-77, 1966.
89. RAND, R.W. & ROTH, N. - Cryosurgery of the pituitary for diabetic retinopathy. In vascular complications of diabetes mellitus. Ed. Kimura S.J. and Caygill W.M.C.V. - Mosby Co. St.Louis, 1967. p. 236.
90. RIFKIN, H., SOLOMON, S. & LEIBERMANN, S. - Rôle of the adrenal cortex in diabetic retinopathy and nephropathy. Diabetes. 7:9-14, 1958.
91. ROTH, J., GLICK, S.M., YALOW, R.S. & BERSON, S.A. - Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth-hormone. Science. 140:987-988, 1963a.
92. ROTH, J., GLICK, S.M., YALOW, R.S. & BERSON, S.A. - Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification. Metabolism. 12:577-579, 1963b.
93. ROTH, J., GLICK, S.M., YALOW, R.S. & BERSON, S.A. - The influence of blood glucose on the plasma concentration of growth hormone. Diabetes. 13:355-361, 1964.
94. SAUER, H. & RAUSCH-STROOMANN, J.G. - Observations on adrenal cortex function in diabetic vascular disease. Acta endocrinol. (Kbh) 24(suppl. 31):227-231, 1957.
95. SHADAKSHARAPPA, K., CALLOWAY, W.O., KYLE, R.H. & KEETON, R.W. - Excretion of steroidal substances by adrenal cortex in various diseases. J.Clin.Endocrinol. 11:1383-1394, 1951.
96. SIMPSON, S.L. - Addison's disease and diabetes mellitus - in three patients. J. Clin. Endocrinol. 9:403-425, 1949.

97. SJÖGREN, B. - Effect of hypophysectomy on diabetic retinopathy. Diabetes. 11:479-481, 1962.
98. SPRAGUE, R.G., HAYLES, A.B., POWER, M.A., MASON, H.L. & BENNETT, W.A. - "Steroid diabetes" and alcalosis, associated with Cushing's syndrome: report of case, isolation of 17-hydroxycorticosterone from urine and metabolic studies. J. Clin. Endocrinol. 10:289-306, 1950.
99. TAGNON, R. - L'activité cortico-surrénale au cours du diabète et de ses complications. Acta clin. belg. 8:103 - 191, 1953.
100. TALBOT, N.B., ZYGMUNTOWICZ, A.S., WOOD, M. & CHRISTO, E. - Observations on adreno-cortical sugar-fat-nitrogen "hormone" (11-17, OSS) and 17-ketosteroid precursor" production by normal and abnormal individuals of various ages. First Clin. ACTH. Confer., p.34-43, Blakiston Co., Philadelphia, 1950.
101. TALBOT, N.B., WOOD, A.B., WORCESTER, J., CHRISTO, E., CAMPBELL, A.M. & ZYGMUNTOWICZ, A.S. - Further observations on the urinary excretions on the urinary excretion of water-soluble corticosteroids by normal and abnormal subjects. J.Clin.Endocrinol. 11:1224-1236, 1951.
102. UETE, T. - Excretion of unconjugated and conjugated corticosteroids in various diseases. Metabolism. 10:1052-1062, 1961.
103. VENNING, E.H. & BROWNE, J.S.L. - Excretion of glycogenic corticoids and of 17-ketosteroids in various endocrine and other disorders. J.Clin.Endocrinol. 7:79-101, 1947.
104. WAGENER, H.P. & WILDER, R.M. - The retinitis of diabetes mellitus. Preliminary report. J.A.M.A. 76:515-517, 1921.
105. WAGENER, H.P., DRY, T.J. & WILDER, R.M. - Retinitis in diabetes. New England J. Med. 211:1131-1137, 1934.

106. WAGENER, H.P. - Retinopathy in diabetes mellitus. Proc.- Amer. Diabetes Ass. 5:201-216, 1945.
107. WAJCHENBERG, B.L., FEDERICO, R.D., MARCONDES-MACHADO, M., AGUIAR PUPO, A., SCHNAIDER, J., PEREIRA, V.G., GELMAN, A. & MELO, E.H.L. - Pituitary reserve in patients on - long-term steroid treatment. Arq. bras. endocrin.metab. 10:125-130, 1961.
108. WALLACE, E.Z., CHRISTY, N.P. & JAILER, J.W. - Clinical application of simplified Silber-Porter method for determining plasma 17-hydroxycorticosteroids. J. Clin. Endocrinol. 15:1073-1088, 1955.
109. WARREN, S., LeCOMPTE, P.M. & LEGG, M.A. - The pathology of diabetes mellitus. 4th. ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1966. p. 327.
110. WOLFE, S.M. & PASCHKIS, K.E. - Excretion of formaldehydogenic steroids in diabetics. Metabolism. 1:413-419, 1952.
111. YERSILD, A.M. - Diabetes mellitus og Mb. Addisoni. Ugesk.-laeger. 115:1303-1306, 1953.
112. YOUNG, F.G. - Permanent experimental diabetes, produced by pituitary (anterior lobe) injections. Lancet. 2:372-374, 1937.
113. ZIMMERMAN, W. - Eine farbreaktion der sexualhormone und - ihre anwendung zur quantitativen colorimetrischen bestimmung. Ztschr. f. physiol. Chem. 233:257-264, 1935.