

Hypertensão Arterial

Conceitos actuaes

Emilio Mattar

Quintoannista

Michel Jamra

Quartoannista

Ha uma enorme concentração de actividades physiologicas em manter a pressão arterial dentro de limites compativeis com o rythmo biologico. A alteração de uma dellas interfere com todas as outras e do desequilibrio inicial origina-se um novo estado de equilibrio: a hipertensão, compensadora ou agravante da alteração primitiva. O mecanismo regulador da pressão arterial, complexo nas inter-relações dos factores que nelle intervêm, faz com que o estudo ethio-pathogenico da hipertensão comprehenda o conjuncto das condições a que está affecto o organismo. São os factores nervosos, os hormonaes, os bio-chimicos, os vasculares, os que determinam a manutenção deste estado.

A hipertensão é considerada *symptomatica* ou secundaria quando se consegue apreender a alteração primitiva, é *primaria* ou essencial quando desconhecida; esta ultima é considerada por alguns como entidade nosologica definida.

A hipertensão é, então, um symptoma como a febre ou a glycosuria. Apparece em differentes estados morbidos com ethio-pathogenia e physio-pathologia inteiramente diversas; é commum porém a todos os typos, uma hypertrophia cardiaca com suas ultiores consequencias, o ser encontrada geralmente na idade adulta, e o facto de estabelecer uma serie de processos encadeados em circulo vicioso cujo resultado final é a insufficiencia cardiaca (aguda -- edema pulmonar, ou chronica), a insufficiencia renal (uremia), ou a fórma mixta cardio-renal, a não ser que bruscamente se interrompa o seu curso por uma apoplexia, uma angina de peito ou uma enfermidade intercorrente.

FORMAS DE HYPERTENSÃO. CLASSIFICAÇÃO

VOLHARD (1) considera uma hipertensão pallida (mechanismo humeral) de origem sempre renal, e uma hipertensão vermelha (mechanismo passivo) de origem ignota, com seus respectivos sub-grupos:

A — Hypertensão vermelha: mecanismo passivo de alterações vasculares devidas á idade.

B — Hypertensão pallida:

1 — de origem renal indubitavel: anurias por obstaculo mechanic (tumores do urether, calculose, hypertrophia da prostata, etc.), rim polycystico, rim nephro-esclerotico, pyelonephritico e hydronephrotico, rins hypoplasticos.

2 — de origem angiopathica, provavelmente renal:

- a) raros casos de endarterite primaria das arterias renaes.
- b) rarissimos casos de nephro-esclerose amyloidotica com hipertensao.

3 — de origem angiospastica, não condicionada aos rins:

- a) rim do saturnismo.
- b) rim da toxemia gravidica.

4 — molestias de BRIGHT:

a) a) glomerulo-nephrite diffusa aguda e chronica (rim contrahido secundario).

b) nephro-esclerose maligna (rim contrahido primario).

A hipertensao pallida de VOLHARD é mais ou menos identificada á forma de hipertensao magra de KORANYI, hipertensao com viscosidade diminuida de MARTINET, hipertensao com pressao capillar alta de KYLIN; a vermelha á gorda de KORANYI, a com viscosidade alta de MARTINET, a sem augmeto da pressao capillar de KYLIN.

FINEBERG (2), sob base ethiologica distingue:

- 1) hipertensao associada á glomerulo-nephrite
- 2) hipertensao essencial (sem factor ethiologico conhecido)
- 3) hipertensao symptomatica (associada a varias molestias como hyperthyreodismo, tumores supra-renaes, aneurysma arterio-venoso, etc.).

E sob o ponto de vista clinico:

1) hipertensao systolica (mal de BASEDOW, insuficiencia aortica, aneurysma arterio-venoso, bloqueio total, atherosclerose das grandes e pequenas arterias).

2) hipertensao diastolica (nephrites, hyp. essencial, tumores supra-renaes):

BELL e CLAWSON (3) separam a hipertensao symptomatica da essencial ou primaria:

1) symptomatica: glomerulo nephrite, toxemia gravidica, hyperthyreodismo obstrucção urinaria, tumores da supra-renal, hipertensao craneana, peri-arterire nodosa, aneurysma arterio-venoso, nephrose necrotica, insuficiencia aortica.

2) hipertensao essencial.

WESSELOW (4) em estudos sobre as glandulas endocrinas e a hipertensao, considera:

1) renal

2) extra-renal, destacando nas disfuncções hormonicas o hyperthyreodismo, o adenoma basophilo da pré-hypophise, o paraganglioma chromaffin

3) essencial

MIGLIARIO (5) divide as hipertensões em:

1) symptomatica: de origem renal, endocrino-sympathica, nutritiva, syphilitica, toxica, etc.

2) diathetica.

KAHLER, citado por KORANYI (6), sob base physio-pathologica distingue:

A — Hypertensao funcional:

1) de excitação central: a) primitiva: psychica, augmento da pressao craneana, traumatica, toxica, b) secundaria: reflexa, por estimulos partidos das visceras.

2) de excitação peripherica: a) primitiva (toxica), b) secundaria (reflexa).

B) Hypertensao organica: alteração anatomica das arteriolas.

E' possivel englobar os diversos criterios de classificacão num quadro eschématico da seguinte fórma:

A) Hypertensao essencial ou primaria (vermelha de VOLHARD)

B) Hypertensao symptomatica ou secundaria:

a) de fórma renal (pallida de VOLHARD)

b) de forma extra-renal, clinicamente distincta em:

1) hipertensão systolica (insufficiencia aortica, aneurysma arterio-venoso, bloqueio total, atherosclerose das grandes arterias (VOLHARD) e das grandes e pequenas (FINEBERG).

2) hipertensão diastolica: adenoma basophilo da préhypophise (CUSHING) paraganglioma chromaffin.

I — HYPERTENSÃO ESSENCIAL

Synonimia: hipertensão genuina, diathetica, (MIGLIARO), solitaria (GALLAVARDINO), vermelha (VOLHARD), magra (KORANYI), hyperpiesia (ALLBUT), enfermidade da hipertensão, hypertonia arterial (LICHTIWITZ).

ETHIOLOGIA. E' propria da idade adulta, incidindo com mais frequência acima dos 40 annos, predominantemente nos homens. Está ligada portanto aos efeitos das modificações decorrentes do trabalho continuado a que estão sujeitos os vasos.

CAUSAS HEREDITARIAS. AYMAN (7) em 1524 membros de 277 familias achou o seguinte: nas com paes de pressão normal a incidencia da hipertensão era de 3,1%; nas com um pae hypertenso, 28,3%; nas com dois paes hypertensos, 45,5%. Esses valores accentuam a importancia do factor hereditario na hipertensão essencial como já assignalaram O'HARE, WALKER e VICKERS, WEITZ, ALLBUTT e outros.

CAUSAS CONSTITUCIONALES. A hyp. essencial está estreitamente ligada a uma constituição hypertensiva (tendencia ao exagero do peso, typo plethorico, sanguineo, robusto, de appetite exagerado). São pessoas de grande actividade, energeticas, emotivas. Lembrou-se uma personalidade definida associada á hipertensão (HYMAN). Até certo ponto é isto verdadeiro, havendo comtudo numerosas excepções. Póde-se perguntar todavia se um tal temperamento não é o resultado de uma alta pressão (EAST e BAIN) (8), o que não parece exacto pois a hipertensão nephritica não gera tal temperamento.

CAUSAS ENDOCRINICAS. A associação da hyp. permanente com disturbios hormonicos tem chamado a attenção para as glandulas de secreção interna.

SUPRA-RENAL. PILLET, VAQUEZ, WIESEL, GAILLARD, GOLDSCHIEDER advogam uma hyperadrenalinemia como factor determinante da hipertensão, argumentando com alterações anatomicas da supra-renal (hyperplasia medullar), augmento da adrenalinemia, alterações vasculares identicas ás da hipertensão obtidas experimentalmente pela injeccção de adrenalina, associação frequente com glycosuria, semelhança clinica com os tumores chromaffins.

A *hyperplasia* via de regra interessa sómente a cortical, não é achado constante nem exclusiva dos estados hypertensivos, nem significa hyperfuncção glandular (PENDE, AAZONAQ (9).

A *hyperadrenalinemia* encontrada por HITZENBERGER e RICHTER-QUITTNER no sangue arterial de hypertensos nephropathas e não encontrada com igual technica por HÜLSE, HESS e EPPINGER fica em suspenso.

Recentemente BRANDT e KATZ não a encontraram nos hypertensos essenciaes. VOLHARD que defendia tal hyperadrenalinemia actualmente a nega. A hyperadrenalinemia experimental (J. PROHASKA e H. HARNIS (10) trazendo hipertensão permanente em cães normaes por periodos de 2 semanas, só se fazia com quantidades que levavam á morte por inibição da motilidade intestinal e dysmetabolismo dos glycides. Por esta razão não parece provavel que a hipertensão seja devida á hyperadrenalinemia no homem. Da enorme serie de trabalhos sobre esta questão deduz-se que não ha provas da existencia de excesso de adrenalina no sangue do hypertenso.

A *glycosuria* não é causada por hyperadrenalinemia, tanto que não ha insulo-resistencia no hypertenso como no paraganglioma supra-renal: é devida a

lesões vasculares, isquêmicas do pancreas, órgão que depois do rim é o que maiores alterações mostra na hyp. essencial (WESSELOW). Por fim, os casos de tumor da supra-renal (LABBÉ, TIMEL e DOUMER, FISHBERG, OBERLING e YOUNG, SCHIPLEY) não têm symptomatologia em nada semelhante aos da hypertensão permanente essencial. Affirmam tal MAJOR e WESSELOW depois da revisão dos casos citados.

A *hypersensibilidade* á adrenalina não foi demonstrada nos hypertensos essenciaes (DEICKE e HÜLSE, WESSELOW).

PRÉ-HYPOPHISE. No adenoma basóphilo da pré-hypophise a hypertensão é signal constante. Na hypertensão essencial foi encontrada uma hyperplasia das cellulas basóphilas por BERBLINGER e todos os autores allemães que estudaram o assumpto. No adenoma de um lado, e na molestia de SIMMONDS de outro, a hypertensão e a hypotensão, a hyperglycemia e a hypoglycemia, respectivamente, decorrem de um disturbio plurigandular. PARDEE (11) reclama uma ulterior investigação no complexo hypophise-supra-renaes-diencephalo como causa primitiva dos estados hypertensivos.

A variada symptomatologia das lesões pituitarias não é observada nos hypertensos essenciaes, excepto a tendencia ao augmento do peso, nem há gradação alguma entre o quadro clinico da hypertensão essencial e o basophilismo hypophisario (WESSELOW).

THYREOIDE. No hyperthyreoidismo ha augmento da pressão differencial. Alguns autores (BOAS e SHAPIRO, ROSENBLUM e LEVINE) descreveram porem muitos casos com augmento da maxima e da minima: seria uma associação com a hypertensão essencial pois após thyreoidectomia não houve baixa da pressão. HURXTAL (12) em 250 casos operados de adenoma toxico comparados com um grupo controle, não encontrou o hyperthyreoidismo como causa de molestia vascular permanente.

CAUSAS CHIMICAS. Certas aminas (KOESSLER) produzidas na decomposição bacterica das proteínas e absorvidas pelo intestino causam hypertensão. Entre estas está a tyramina que provoca elevada pressão. Sua presença no organismo humano não foi conclusivamente demonstrada, apesar do grande interesse que representa a descoberta de HARE de um fermento hepatico que destróe a tyramina.

MAJOR (13) attribue especial importancia á guanidina, que encontra augmentada em casos de hypertensão e nephrite chronica. Ha duvidas, porem, á respeito da identidade chimica desta substancia que dá as reacções chromaticas da guanidina. Confirmam tal augmento DAVIS, PFEIFFER e MEYRS. Nos normotensos a guanidina ou substancia que dá suas reacções chromaticas não está augmentada. A excreção de guanidina ingerida em casos de hypertensão essencial é deficitaria, havendo retenção. Como o methodo colorimetrico é incerto e como ha derivados da guanidina que são depressores, não se pode affirmar, que o augmento desta tenha effeito pressor; alem disso, ha hypertensões sem retenção da guanidina (WESSELOW).

LANGE e FELIX encontram falta de uma substancia depressora no sangue e augmento da mesma na urina na hypertensão essencial, creando a theoria de que este typo de hypertensão é acompanhado por um abaixamento do limiar renal para esta substancia especifica, superactivando-se deste modo os estimulos vaso-constrictoras. Na opinião da grande maioria dos autores (BOHN, MAJOR, ATKIN e WILSON, PAGE, GRIFFITHS e WESSELOW, CAPPS e colaboradores, etc.) na ethiologia da hypertensão essencial não intervem augmento de substancias pressoras ou diminuição de depressoras. No estudo da hypertensão renal voltaremos á questão.

CAUSAS TOXICAS. O alcool, a super-alimentação, o tabaco, a syphilis tem sido suspeitadas como causas, mas sem provas sufficientes. Para LICHTWITZ (14) a toxicidade destes factores é muito differente segundo os individuos, pois

a capacidade reactiva vascular depende das circunstancias constitucionaes; são antes factores desencadeantes que determinantes.

Causas allergicas — WALDBOTT (15) registra innumerous casos de hypertensão familiar em individuos allergicos em que a retirada dos alimentos allergenicos era acompanhada de baixa da pressão. L. P. GAY cita varios casos de hypertensão em que a pressão cahiu com uma dieta destituída de alimentos provados allergenicos; a reingestão de certos alimentos tinha resposta pressora. SULLIVAN e VAUGHAN (16) tambem encontram em certos individuos allergicos elevação da pressão após a ingestão de allregênos. A base do tratamento desensibilizante pelo enxofre (RUZNIÁK) e pelas proteínas tem sua razão de ser em taes reacções allergicas.

A diabetes, a obesidade e a gotta têm um caracter commum á hypertensão no factor hereditario (VOLHARD, THANNHAUSER) (17) ou no factor nervoso constitucional.

HYPERTENSÃO SINUSAL. Physiologicamente os augmentos de pressão determinam na zona sensitiva aortico-carotidiana impulsos depressores (reflexo depressor de HERING) que produz bradycardia e queda da pressão. Aventou-se a hypothese de que na hypertensão essencial os órgãos receptores não respondem mais ao estimulo normal da pressão intra-vascular, tanto assim que ha tachycardia (MIES). Experimentalmente, a destruição dos nervos do sinus carotideo e da aorta produz hypertensão permanente (HERING, HEYMANS) com alterações iguais ás da hyp. essencial nos outros órgãos (GOORMAGHTIGL e ELAUT): hypertrophia da cortex supra renal, degeneração das arteriolas renaes, hypertrophia do ventriculo esquerdo, etc.

Nas autopsias até agora, porem, não se demonstraram alterações nos nervos nem nas terminações sensitivas aorticas. Não ha relação tambem entre a altura da pressão e a frequencia cardiaca; além disso ha hypertensões essenciaes com bradycardia, e WESSELOW não encontrou differenças na bradycardia provocada pela hypertensão adrenalínica entre os individuos sãos e os hypertensos o que demonstra a integridade do reflexo depressor nos hypertensos essenciaes.

CAUSAS VASCULARES. Em summa, a incidencia acima dos 40 annos e a hereditariedade permanecem como os unicos factores a serem considerados na ethiologia da hypertensão. Aquelles que accentuam a importancia do factor constitucional, admittem uma normal excitabilidade do systema vascular. VOLHARD suggere uma inferioridade do systema vascular pois a hypertensão essencial manifesta-se n'um periodo da vida em que a excitabilidade decresce. Esta inferioridade vascular hereditaria explica o apparecimento das alterações arteriaes dependentes do desgaste (tempo) mais precocemente em alguns individuos do que em outros. Consistem estas alterações numa diminuição da elasticidade tendo como effeito uma menor dilatabilidade dos vasos e dahi o augmento da pressão diastolica por difficuldade do effluvio.

ANATOMIA PATHOLOGICA E PATHOGENESE

A pressão sanguinea é supportada pela musculatura lisa arterial que permite ás arterias extensas variações de calibre, a elastica interna impedindo uma superdilação. Com o avançar da idade e a continua distenção da musculatura arterial, os elementos elasticos são cada vez mais chamados á função resultam uma hyperplasia elastica e um augmento do connectivo. Quanto maior a hyperplasia elastica menores serão as dilatabilidades activa e passiva. Quando esta menor extensibilidade attinge grandes áreas particularmente as menores arterias, ha um grande difficuldade no effluvio com augmento da pressão diastolica: esta hypertensão provoca uma distenção augmentada sobre a parede vascular, resultando dahi em lugar de um mecanismo compensador um circulo vicioso.

ARTERIOLAS. Nas *arteriolas* ha uma degeneração hyalina ou gordurosa da intima (denominada arteriolo esclerose) e que tende a causar atrophia da camada muscular e estreitamento do lume. Para VOLHARD é uma arteriolo malacia, sendo dependente de uma alterada circulação nutritiva para a arteriolo, pois só apparece quando uma marcada hypertrophia da elastica interna está simultaneamente presente nas pré-arteriolas: esta é que, causando a diminuida dilatibilidade, provoca a diminuição da circulação, dando em resultado uma degeneração e obliteração das arteriolas e, nos rins, alterações regressivas dos glomerulos renaes. O facto de que identicas alterações nas arteriolas appareçam na glomerulo-nephrite chronica é a prova evidente de que a hypertensão é a causa e não a consequencia da arteriolo esclerose agindo por uma diminuição da circulação. VOLHARD falla assim de um mecanismo passivo (mechanico) da hypertensão vermelha, sendo o primitivo a lesão organica, e o augmento do tonus arteriolar uma reacção funcional á lesão progressiva dos vasos. Neste ponto discorda de quasi todos os autores que consideram a lesão primaria como funcional (augmento do tonus das arteriolas — ROSENBERG (18).

RIM NA HYPERT. ESSENCIAL. Estas lesões arteriulares são extensas predominantemente nos órgãos abdominaes, em particular o *rim*. Em 72 casos de hypertensão FISHBERG encontra 100% de arterioloesclerose renal, considerando como arteriolas os vasos arteriaes inter-lobulares. BELLE e CLAWSON encontram porcentagem menor (90%) porque consideram como arteriolas sómente os vasos afferentes. HERXHEIMER e SCHULZ encontram 97%. Em seguida, affectam-se em proporção decrescente baço, figado, pancreas, supra-renais, cerebro, tubo gastro-enterico. JONES, FAHR, EVANS, FISHBERG e BELL nada encontram na musculatura voluntaria. KEITH e collaboradores (19), em biopsia de musculo peitoral de hypertensos constataem hypertrophia da tunica muscular média. A hypertensão é assim, via de regra, associada á arterioloesclerose renal, havendo divergencias pequenas quanto ás porcentagens por causa do differente criterio de definição de arteriolo. Tal associação pôde ser explicada de três maneiras:

1.^a) Arterioloesclerose renal causa hypertensão: a favor desta interpretação falla o achado quasi constante da arterioloesclerose na hypertensão. FAHR lembra que si a hypertensão causasse a arterioloesclerose esta deveria existir nos musculos, pelle e outros órgãos tanto como nos rins, e nestes, tanto nos vasos da capsula renal (que nada apresentam) como nos do parenchyma.

De accôrdo com esta opinião a base da hypertensão é a arterioloesclerose renal dando reflexo geral vaso-constrictor.

2.^a) Hypertensão causa a arterioloesclerose: os argumentos a favor são: casos typicos de hypertensão sem arterioloesclerose renal, arterioloesclerose é encontrada nas glomerulo-nephrites chronicas sobretudo nas de longa duração e, por fim, ha provas de que a hypertensão favorece a degeneração arterial (arco da aorta na estenose aortica, arterias das extremidades inferiores em relação ás superiores, arterias da paralyasia infantil).

3.^a) Hypertensão e arterioloesclerose renal têm desenvolvimento parallelo á medida que a idade avança (KIMMELSTIEL e WILSON) (20). De qualquer fórma, a hypertensão pôde ser considerada como um factor acelerador no desenvolvimento da arterioloesclerose como ASCHOFF crê e como FAHR admite até certo ponto, a reacção das differentes regiões á hypertensão não sendo uniformes e determinada de certo modo pela actividade funcional da área supprida. Desde que a actividade metabolica dos rins é muito maior do que a dos outros órgãos (experiencias de BARCROFT e BRODIE: uma gramma de tecido renal em repouso consome quasi o triplo de oxigenio que uma gramma de tecido cardiaco) comprehende-se porque a arterioloesclerose é mais accentuada nos rins que nos outros órgãos.

SYMPTOMATOLOGIA E EVOLUÇÃO: A symptomatologia está em estreita relação com o quadro anatomo-pathologico, podendo-se separar grupos de symptoms de accôrdo com o territorio predominantemente affectado: cerebro, coração, coronarias, rins.

Symptomas cerebraes. Os symptoms de esclerose cerebral são representados pela tontura, cephaléa, perda de memoria, paresias, paralyisias transitorias, desmaios. Morte por apoplexia em 30% dos casos.

Cardiacos. O coração soffre pela esclerose coronaria e pelo augmento de resistencia peripherica, a importancia de um e outro factor sendo differentemente avaliadas na producção da insuficiencia cardiaca por hypertensão (coração da hypertensão ou myocardite chronica hypertensiva). A insuficiencia cardiaca manifesta-se no seu syndrome habitual: dyspnéa, asthma cardiaca, edemas, congestão passiva visceral, cyanose, palpitações. A esclerose coronaria é causa de accidentes agudos: angina de peito e infarcto myocardico. E' muito mais frequente a esclerose coronaria nos hypertensos que nos normotensos. 40-50% das oclusões coronarias (infarcto) verificam-se nos casos de hypertensão. (EAST e BAIN). A queda da pressão não é sempre signal favoravel, pois significa que a lesão coronaria avança ou se desenvolve a insuficiencia, passando do periodo de compensação clinica ao de descompensação. A insuficiencia cardiaca é a mais commum causa de morte nos hypertensos (49%); si incluímos a causa coronaria a porcentagem sobe a 60%.

Renaes. Como já vimos, a arteriolesclerose renal quasi sempre existe. Numa porcentagem dos casos ella não affecta a funcção renal, ficando aquem do limiar de reserva funccional do rim. Em outros, ella leva á diminuição do parenchyma renal alem do seu limiar de reserva; estes casos mostram descompensação renal mais ou menos intensa, revelada por polyuria, nicturia, albuminuria, microhematuria, cylindruria, deficiencia dos tests de funcção renal; morte por uremia em casos raros. ELLIS e WEISS (21) estudam a funcção renal em hypertensos sem signaes clinicos de insuficiencia renal pelas seguintes provas: "blood-urea clearance", "blood-creatinine clearance", urea no sangue, prova de concentração de VOLHARD, pesquisa de albuminuria, hematuria, cylindruria. Os resultados accusam um comprometimento da funcção renal em quasi todos os hypertensos. O test de maior sensibilidade é o "blood-urea cleareance" que é definido por VAN SLYKE, MÖLLER, MC INTOSH como o "numero de c.c. de sangue depurados de urea por minuto pela excreção renal" é considerado por VAN SLYKE, MC INTOSH, MÖLLER, HANON e JONHSTON, e em geral todos os americanos que estudaram a questão, como o mais sensivel indicador da funcção renal. VAN SLYKE, e colaboradores (22) encontram o "blood urea cleareance" diminuido em todos os casos de esclerose renal e suggerem que a queda do "blood urea cleareance" seja proporcional ao decrescimo da circulação renal, mais que á destruição glomerular.

Fórmias de nephro-esclerose: A esclerose das arterias e arteriolas renaes produz neste orgão alterações anatomicas e funcçionaes; segundo o gráu e a extensão do processo vascular, os syndromes resultantes serão muito differentes. A arteriosclerose é um processo progressivo que evolue com differente rapidez, ás vezes agudamente, outras lentamente. Por conseguinte não basta empregar o termo nephro-esclerose, sendo necessario separar os differentes typos tomando em base o quadro anatomo-clinico.

HYPERTENSÃO BENIGNA. Si bem que as lesões já tivessem sido descriptas por GULL e SUTTON, JONHSON e JORES, foram VOLHARD e FAHR (1913) os primeiros a separar as nephro-escleroses em dois typos: a *benigna* e a *maligna* ou fórma de combinação. A primeira é de evolução torpida, chronica, benigna em relação aos rins, sendo a morte causada, via de regra, por insuficiencia cardiaca, apoplexia, bronchopneumonia, ou outra enfermidade intercorrente. VOLHARD (23) em 86 casos deste grupo não observou em nenhum morte por in-

insuficiência renal. As alterações histológicas consistem em espessamento elástico hyperplástico dos pequenos vasos (arteriolas) e médios, espessamento hyalino em focos dos vasos afferentes e obliteração de um certo numero delles por degeneração hyalino gordurosa, atrophia dos elementos atingidos com proliferação "ex-vacuo" do connectivo. Na *hypertensão benigna*, KIMMELSTIEL e WILSON distinguiram de accôrdo com a maior ou menor extensão do processo arterio-sclerotico, levando ou não a comprometimento funcional, 4 grupos:

I — Hypertensão benigna sem comprometimento da função renal: é o que mais frequentemente acontece; os rins conservam bom poder de concentração, não ha retenção nitrogenada.

II — Hypertensão benigna com retenção nitrogena extra-renal, geralmente por insuficiência cardíaca.

III — Hypertensão benigna com comprometimento renal. Diminuição do poder de concentração sem retenção nitrogenada.

IV — Hypertensão benigna com insuficiência renal. Grande diminuição do poder de concentração, retenção nitrogenada. Este grupo representa um estado intermediario entre a hipertensão benigna e a maligna, diferenciando-se desta por incidir em idade mais avançada, não ter o caracter fulminante, não apresentar retinopathia hypertensiva e por não mostrar histologicamente arteriolite necrotisante ou endarterite productiva. Anatomicamente, os autores constataam uma arterioesclerose pouco accentuada nos grupos I e II e duplamente severa no grupo IV.

HYPERTENSÃO MALIGNA. Ha factores que concorrem para que a hipertensão essencial assuma caracter grave, agudissimo, fatal. Gera-se por sua acção a *hypertensão maligna* que pode levar á morte antes de affectar os rins si os rins chegam a ser comprometidos installa-se a *nepbro-esclerose maligna*. Estes factores são: uma diathese angiospastica como por exemplo a da enxaqueca (LICHTWITZ), uma glomerulo-nephrite progressa (KIMMELSTIEL e WILSON), uma reactividade maior das arterias, como se dá nos individuos jovens. Este ultimo factor explica a occorrença mais frequente da hipertensão maligna nos jovens (para LICHTWITZ preferentemente dos 20 aos 30 annos) e delle se deduz um prognostico tanto peor quanto mais joven é o individuo.

Chronologicamente a opinião dos varios autores sobre a hipertensão maligna é a seguinte: si á nephro-esclerose benigna se accrescentar um factor inflammatorio ("Umschlag" de VOLHARD e FAHR - 1914), produz-se uma mudança no rythmo de evolução da nephro-esclerose levando agudamente á uremia: gera-se então a nephro-esclerose maligna que anatomicamente se caracteriza pelas lesões progressivas arterioscleroticas "plus" as degenerativas inflammatorias. A hyperplasia elastica é em ambas as formas diffusa, e a affecção glomerular é em ambas focal, si bem que mais extensa na forma maligna. O que as differencia são os processos inflammatorios da nephro-esclerose maligna: arteriolite necrotisante e endarterite productiva.

O conceito de VOLHARD e FAHR de que esta enfermidade apparece pela concomitancia da nephro-esclerose benigna a uma inflammação não foi acceito por JORES, ASCHOFF e LÖHLEIN, que diferenciavam os dois processos pela extensão das lesões. Posteriormente, VOLHARD (1918) interpretou as lesões degenerativas e proliferativas como ischemicas e não mais como inflammatorias: a forma de combinação representa então a passagem da hipertensão benigna a um "estadio ischemico", e VOLHARD suspeita que seja devido á acção toxica de um producto do metabolismo organico, gerado nos rins; uma addicção pois, do mecanismo hematogenico (renal) proprio da hipertensão pallida ao mecanismo mechanico da hipertensão vermelha. Comprehende-se que si á hipertensão benigna se sobreajuntar uma nephrite aguda poderá tambem resultar o syndrome proprio da "forma de combinação": estes casos têm sido observados por Vo-

LIHARD, LICHTWITZ, ROSENBERG, MACHWITZ e LÖHLEIN, não sendo, porem, a regra.

A nephro-esclerose maligna affecta de preferencia a individuos jovens, caracterizando-se clinicamente por altissima pressão sanguinea, pelos signaes de insuficiencia renal de evolução aguda, sempre acompanhada de retinopathia hypertensiva.

Assim, com VOLHARD, podem-se distinguir nas *escleroses renaes* três estádios:

- 1.^o) estádio inicial (pré-esclerose) em que ha hyperplasia elastica da intima;
- 2.^o) periodo de estadò, da nephroesclerose benigna, que em opposição á hipertensão secundaria (nephritica) póde ser denominada hipertensão primaria ou genuina;
- 3.^o) periodo terminal ou ischemico, da hipertensão maligna ou forma de combinação, que em opposição ao rim contrahido secundario nephritico pode-se denominar rim contrahido genuino ou primario.

WEGENER e KEITH (24) em 1924, empregaram o termo "hypertonia maligna" com um sentido levemente differente. Clinicamente o quadro era caracterizado por uma altissima pressão, persistente, curso agudamente progressivo, de máu prognostico, sem insuficiencia renal ou com só moderada diminuição da funcção, alterações retinaes constantes, ausencia de anemia, incidencia em individuos jovens. Anatomicamente comprometimento arteriolar geral confirmado por MURPHY e GRILL (25) e CAIN (26), só existindo accidentalmente arteriolite necrotizante e o comprometimento glomerular proprio da fórma maligna de VOLHARD e FAHR.

Os autores americanos consideram a hipertensão maligna como um estádio terminal da benigna. Clinicamente se differenciam em gráu e morphologicamente ambas são do typo arteriosclerotico, as arteriolas sendo affectadas na maligna, que é de curso agudo, com estreitamento arteriolar muito maior (MURPHY e GRILL).

KIMMELSTIEL e WILSON estudando a hipertensão e a nephro-esclerose malignas, consideram aquella como um estádio anterior desta: a primeira não affectou os rins a segunda já o fez. São dois estádios da mesma affecção: hipertensão maligna e nephro-esclerose maligna. Os casos em que a morte ocorre (geralmente morte cerebral) antes do desenvolvimento da nephro-esclerose maligna, constituem a *hypertensão maligna* com sua lesão histologica caracteristica: endarterite productiva universal como a descreveram os americanos; quando a evolução da molestia attinge o seu estádio predominantemente renal, *nephro-esclerose maligna* as condições anatomicas são especificas como as descreveram VOLHARD e FAHR: arteriolite necrotizante renal e endarterite productiva.

II — HYPERTENSÃO DE FÓRMA RENAL

Do grupo das hypertensões symptomaticas isolaremos as fórmas mais importantes, as renaes, e destas daremos especial attenção á glomerulo nephrite.

Pathogenese — Ultimamente realizou-se uma grande serie de investigações experimentaes acerca do papel do rim na determinação da hipertensão e que tendem a dar novamente a este orgão importancia primordial na pathogenese da hipertensão.

Ischemia renal — Esta serie de estudos foi iniciada por GOLDBLATT, LYNCH, HANZOL e SUMMERWILLE (27) que por meio de uma pinça especial produzem uma constricção de gráo variavel das arterias renaes, reproduzindo assim o effeito funccional do espasmo arteriolar ou o estreitamento organico das arteriolas. A constricção de uma arteria renal causava hipertensão por semanas ou

mezes; a constrição das duas arterias produziu uma hypertensão severa que durou 5 mēses em alguns animaes (cães). Variando o gráo de estreitamento arterial pōde-se produzir uma hypertensão benigna com pouco ou nenhum disturbio funcçional do rim ("blood urea clearance", urea no sangue, nitrogenio não proteico, guanidina, e creatinina normais) ou do typo de nephro-esclerose maligna com definido compromettimento da funcção renal. Estes experimentos foram confirmados por PAGE, ELAUT, COLLINS, PRINZMETAL e FRIEDMANN, GOVAERTS e DECKER, BLALOCK e LEVI, HOUSSAY e FASCILO, etc. Ficou portanto demonstrado que a ischemia renal gera hypertensão.

GOLDBLATT suggeriu 2 possiveis mecanismos: nervoso ou humoral.

1.º) Mechanismo nervoso. Impulsos afferentes das terminações nervosas partem do rim ischemico para os ganglios sympathicos ou centros vaso-motores, dando em resultado um vaso constrição geral e consequente hypertensão. Este é o mecanismo pelo qual KORANI e LICHTWITZ interpretam a hypertonia nas affecções renaes. Todo metabolito resultante da funcção nutritiva normal sempre que haja terminado seu cyclo metabolico e deva ser eliminado, exerce, qualquer que seja sua natureza, simples (anhydrido carbonico, ac. lactico) ou complexa (aminas, acidos aminados), uma acção local de vaso-dilatação e uma acção central de vaso constrição geral. Assim eliminam-se os metabolitos sem que augmente o trabalho cardíaco, augmentando apenas a circulação local por vaso dilatação.

KORANYI e LICHTWITZ basearam-se na experiencia de FREY e HAGEMANN: fazendo circular pela pata de um coelho uma pequena quantidade de ac. lactico, constatava-se um augmento de pressão (vaso constrição geral) que desaparecia logo que seccionavam os nervos da pata: portanto o impulso constrictor caminha até os centros por via nervosa.

Numerosōs experimentos eliminam, porem, um possivel mecanismo nervoso: a enervação total do rim ischemico (PAGE (28), COLLINS (29), secção dos nervos splancnicos e ganglios thoraxicos inferiores (GOLDBLATT (30), a secção subdiaphragmatica dos nervos esplancnicos e retirada dos ganglios celiacos e lombares (BLALOCK e LEVI (31) e mesmo uma total sympathectomia thoraxica e lombar (FREEMAN e PAGE (32) não impedem a hypertensão determinada por ischemia renal. GLENN, CHILD e HEUER demonstram, emfim, que a constrição da arteria renal de um rim transplantado, livre pois de qualquer connexão nervosa leva a augmento de pressão (33); o mesmo HOUSSAY e FASCILO.

2.º) Mechanismo humoral. Mechanismo humoral devido a substancias ou produzidas pelo rim ischemico ou accumulando-se no sangue como resultado da insufficiencia de eliminação. Esta ou estas substancias podem agir sobre os nervos vaso motores ou suas terminações, directamente sobre a musculatura lisa arteriolar ou indirectamente estimulando orgãos endocrinos que produzem substancias pressoras.

Grande numero de provas sustentam a theoria humoral: a nephrectomia bilateral (BACKMANN, HARTWICH, CASH, HARRISON, GOLDBLATT), a obstrucção completa da circulação renal (BLALOCK e LEVY) não produzem hypertensão. Si se ocluirem as veias renaes, a constrição das arterias renaes já não produz hypertensão. Esta tambem cessa com a retirada do rim ischemiado (BLALOCK e LEVY). Um extracto de rim normal tem effeito pressor (TIGERSTEDT e BERGMANN); os extractos de rim ischemico causam maior elevação de pressão (HARRISON, BLALOCK e MASON (34) o que foi confirmado (PRINZMETAL e FRIEDMAN (35). GOLDBLATT demonstrou que a retirada de ambas as capsulas supra renais abole ou impede a hyp. provocada por ischemia renal. A presença de um pequeno fragmento da cortex supra renal apenas sufficiente para manter a vida permite a elevação da pressão por ischemia renal: a medullar, portanto, não tem papel

algum nesta hipertensão. PAGE e SWEET (36) demonstram por outro lado que a hypophisectomia reduz o nível da pressão elevada pela ischemia renal até quasi os limites normaes.

Estes factos demonstram que no rim ha formação de uma substancia que age ou sensibilizando os vasos aos impulsos constrictores ou então augmentando a secreção interna da hypophise ou da cortical, dando em resultado a vaso-constricção. As correlações indubitaveis entre a hypophise e a supra renal ainda não são bem conhecidas. JORES (37) acredita que existem hormonios hypophisarios com acção sobre a cortex (hormonio cortico-tropico) e sobre a medulla (hormonio adrenalino-tropico). PARDEE, já citado, reclama novas investigações sobre o complexo pituitaria-supra-renal-diencephalo como base dos estados hipertensivos.

SUBSTANCIAS PRESSORAS. Os estudos de GOLDBLATT e outros autores sobre o papel da ischemia renal e do mecanismo humoral consequente na pathologia da hipertensão vem confirmar o conceito de VOLHARD de que a hipertensão pallida é devida a um producto do metabolismo organico gerado nos rins com circulação deficitaria, e que teria effeito pressor como BOHN o demonstrara e como fôra confirmado por MARX e HELFKE, ANSELMINO e HOFFMAN. Comtudo AITKEN e WILSON, PAGE, CAPPS e collaboradores (38), GRIFFITHS e WESSELOW (39), PRIMENTAL e FRIEDMAN (40), LEITER (41), usando a mesma technica e outras technicas não encontraram taes substancias pressoras. A pesquisa de taes substancias offerece grandes difficuldades, e factores variaveis de uma a outra experiencia fazem-se sentir, o que torna suspeita a exactidão e a precisão dos resultados explicando tambem a discordancia entre os autores.

Assim, em conclusão, a hipertensão renal é devida a uma substancia que se origina nos rins e que, si não é directamente pressora em si, pôde determinar respostas pressoras locais nos vasos por mecanismo desconhecido, provavelmente humoral. Fica assim demonstrado o papel da ischemia renal neste typo de hipertensão. Resta saber agora como se gera a *ischemia renal na glomerulo-nephrite* aguda.

HYPERT. NA GLOMERULO-NEPHRITE. A regra na nephrite aguda post-escarlatina e outras infecções é observar a hipertensão precedendo os symptomas urinarios (casos bem verificados de NONNENBRUCH, MÜLLER, KYLIN, KOCH, VOLHAR, WESSELOW, etc.); outros casos ha em que se desenvolve uma hipertensão transitoria na convalescença de uma escarlatina ou amygdalite não seguida de symptomas nephriticos urinarios. Isto demonstra que a lesão renal faz-se após um processo ischemico geral: dahí o característico aspecto pallido dos pacientes com hipertensão renal, por causa da constricção arteriolar universal que para VOLHARD provavelmente tem base anaphilatica. O espasmo arteriolar geral atingiria tambem as arteriolas afferentes glomerulares e daria origem á glomerulo nephrite diffusa aguda que desta fôrma seria de natureza ischemica, e não inflammatoria. Assim, com VOLHARD, a hipertensão nephritica teria duas origens diferentes: uma inicial, extra renal, em que a substancias pressoras podem ser relacionar aos productos de incompleta desintegração proteica originados da proteolyse dos germens; após esta, num segundo periodo, uma renal, dependendo da formação de substancias pressoras pela ischemia renal. Isto explicaria porque as intervenções sobre o rim e sua circulação (descapsulisação, irradiação renal, "golpe d'agua" de VOLHARD) provocam uma diurese immediata com queda brusca de pressão.

TH. DE FAHR. Para FAHR a lesão inicial é uma capillarite glomerular de natureza inflammatoria devido á toxinas que se concentram ao passar pelas alças glomerulares, e a difficuldade da circulação renal é devida a uma proliferação endothelial.

TH. DE KYLIN. KYLIN interpreta a glomerulo nephrite como uma "capillaropathia acuta universalis" que por via reflexa produz constricção arteriolar,

effeito perfeitamente comparavel ao da histamina. A favor desta theoria fallaria o augmento da pressão capillar, a existencia de alto conteúdo proteico nos edemas da glomerulo nephrite o que para o autor só é concebivel havendo lesão capillar, pois estes são normalmente impermeaveis aos colloides (BECKMANN), o accumulo de endothelios e macrophagos nos esfregaços de sangue dos nephriticos (KAMMERER) denotando lesão capillar. Contra as theorias de FAHR e KYLIN, fallam, de accôrdo com WESSELOW, a precedencia da hypertensão sobre os signaes renaes, principalmente albuminuria; ainda a delicadeza dos capillares glomerulares é tal que sua permeabilidade é facilmente affectada (albuminuria por resfriados, febres, exercicios physicos, etc). Portanto, se a lesão primitiva fosse capillar o primeiro symptoma devia ser albuminuria e não a hypertensão. Alem disso objecta-se contra uma capillarite universal aguda pela falta de uma concentração do sangue, pela diminuição dos globulos vermelhos e da hemoglobina, pela inalteração do volume do sangue (ROWNTREE e BROWN); o alto conteúdo proteico dos edemas nephriticos não foi confirmado e, finalmente, o augmento da pressão capillar tem por causa a constricção arteriolar prévia e não decorre da lesão capillar.

TH. DE RICKER. Segundo RICKER (42) os vasos dilatadores respondem a excitações menores que os vasos constrictores, os quaes se paralytam antes que aquelles e tanto mais depressa quanto menor o calibre do vaso. Dahi: estímulos leves que não attingem o limiar de excitabilidade dos vasos constrictores, produzem dilatação vascular geral; estímulos intensos que alcançam a excitabilidade dos constrictores, produzem vaso-constricção geral; estímulos ainda mais intensos dilatam paralyticamente arteriolas e capillares (esgotamento dos vasos constrictores dos vasos de menor calibre) constringindo pré-arteriolas e arteriolas. E' o estado peristatico de RIECKER (Peristatische Zustand). Tal theoria explica todos os symptomas nephriticos: hypertensão (constricção das pequenas arterias), edema, albuminuria, hematuria (dilatação e congestão capillar), mas como se comprehende facilmente é de difficil confirmação ou infirmação.

SIGNIFICADO DA HYP. O augmento da pressão arterial na glomerulo nephrite tem significado compensador para quasi todos os autores: augmenta a pressão glomerular filtrante para supprir a diminuição da superficie secretora. Do augmento de pressão, porem, resultam circulos viciosos que levam á insufficiencia cardiaca, á perturbação da circulação cerebral, á aceleração da esclerose renal e uremia consequente.

Caso illustrativo:

Ha 2 mezes, internou-se na 2.^a M. H. (Serviço do Prof. Rubião Meira) um paciente de 40 annos de idade, pardo, em cujo passado faltam antecedentes de amygdalite, escarlatina e outras molestias infecciosas. Não refere symptomas renaes (hematuria, edemas, etc.), nem cardiacos (dyspnéa, dôr pré-cordial, palpitações, etc) e dos cerebraes só conta cephaléa, negando paralytias transitorias ou permanentes desmaios ou tonturas. Conta duas epistaxes sem causa apparente.

O exame physico revellou pressão arterial maxima de 158 e minima de 100 mm Hg, sopro systolico, clangor da segunda bulha aortica, ligeiro augmento do ventriculo esquerdo e pediculo vascular alargado á percussão, aorta palpavel na furcula. Radiologicamente, a área cardiaca méde 102 cms², i. e. 50% mais extensa do que a correspondente normal para altura e peso; o cône, a aorta ascendente e o arco aortico, dilatados e alongados, aorta medindo 31 mm. ao nivel do joelho anterior da crossa. O E. C. G. indica desvio á esquerda, sem alterações do segmento S-T. WASSERMANN fortemente positivo. Fundo de olho normal.

A urina contém traços de albumina, ausencia de hematias e leucocytos degenerados no sedimento. "Blood-urea clearance": 80%.

Provas de concentração e diluição de VOLHARD: á ingestão de 500 c.c. de agua em 24 horas, excluidas da alimentação verduras e alimentos liquidos, a concentração maxima foi de 1014, tendo eliminado 1600 c.c. e diminuido 400 grs. de peso; a eliminação de 1500 c.c. em 4 horas foi satisfactoria.

Globulos vermelhos 4.300.000; Hemoglobina 75%; V. G. 0,84.

Diagnostico clinico: Aortite syphilitica. Hypertensão arterial com comprometimento renal secundario.

AORTA E HYP. *A hipertensão arterial observada correria por conta da aortite?* A observação anatomo-clinica demonstrou que a hipertensão deve ser explicada não tanto no gráu das alterações vasculares, como na localização do segmento arterial em que existe a resistencia augmentada: a diminuição da extensibilidade da aorta (atrehosclerose, aortite) e das grandes arterias não augmenta a resistencia peripherica, não levando, portanto, a augmento da minima (GIBSON, MORITZ, MORNER, HENSEN, JOHN, GEISBOCK, ANTOGNETTI, etc.). As estatisticas sobre a presença simultanea de arteriosclerose das grandes arterias e hipertensão provam irrefutavelmente não haver relação entre ambas (v. BERGMANN (42).

HYP. SYSTOLICA. Comtudo a diminuição da elasticidade da aorta e das grandes arterias faz com que a descarga systolica não seja perfeitamente contrabalancada pela rigidez arterial, dahi augmento da pressão systolica. FINEBERG descreve um typo de "hypertensão systolica" em que a pressão systolica é maior que 150 e a diastolica menor que 90. Dez casos autopsiados revellaram alem de atherosclerose das grandes arterias, uma generalisada arterioloescle-rose; interpretou então a hipertensão systolica como devida a um factor que augmenta a resistencia peripherica (arterioloescle-rose) plus um factor que abaixa a pressão diastolica (atherosclerose das grandes arterias). Para VOLHARD a só diminuição de elasticidade dos grandes vasos pôde determinar de per si a "hypertensão systolica".

SYPHILIS E HYP. Como o doente apresentado não se pôde emquadrar dentro deste typo, pois sua pressão minima é igual a 100 mm. a hipertensão observada não pôde depender da aortite. A syphilis tambem não é factor ethiologico da hipertensão como o demonstraram HORINE e WEISS (44) num estudo sobre 666 hypertensos essenciaes e 2.000 normotensos, em que a frequencia da incidencia da syphilis era praticamente a mesma em ambos os grupos. Esta é a opinião de PELISSIER, DAVISON e THOROUGHMAN, STEINFELD, PFAHLER e KLAUDER, FISHBERG, etc. KEITH, WAGENEG e KERNOHAN só encontraram WASSERMANN positivo uma vez em 75 hypertensos malignos.

A ausencia de antecedentes de glomerulo nephrite, de hematuria (para ADDIS, VAN SLYKE e coll. o signal mais constante de nephrite), de cylindruria tornam pouco provavel a existencia progressa desta affecção como causa da hipertensão actual. A existencia de leve albuminuria e diminuição em 20% do "blood-urea clearance" é signal de que se trata de um hipertensão essencial, no periodo organico (hypertensão permanente, sem oscilações).

O *tratamento* não podendo ser ethiologico, será symptomatico. Syntheticamente consistirá em poupar o mais possivel os rins (retardar a nephro-esclerose), o coração (evitar a insuficiencia cardiaca) e as arterias cerebraes (prevenir os accidentes cerebraes agudos). Para isto regime dietetico (hypo-proteico e hypo-cloretado), repouso, moderação na alimentação e na ingestão de agua, sedantes nervosos (preferivelmente adalina e luminal) e, como tentativa, o tratamento desensibilizante de RUSNIAK (enxofre). Os vasos dilata-

dores são absolutamente contra-indicados nesse caso: primeiro, porque sua acção é pouco duradoura; segundo, porque a prova de concentração de VOLHARD e a constância da concentração indicam uma rigidez já organica das arteriolas em geral e particularmente das renaes. Sendo assim, os dilatadores não agiriam sobre a circulação renal, mas sobre a constricção tónica dos territorios vasculares collateraes (territorios pantanos: área esplancnica, rede sub-papillar, etc.) que é util manter porque faz derivar a corrente sanguinea para os rins (KORANYI). Assim os dilatadores vasculares seriam nocivos para a circulação renal, augmentando a ischemia, factor genetico da nephro-esclerose maligna (VOLHARD).

A sangria é inutil, excepção feita dos accidentes agudos (edema agudo pulmonar, asthma cardiaca, accidentes cerebraes).

BIBLIOGRAPHIA

- 1) VOLHARD — in "Kidney in Health and disease" Berglund e Medes. 1935. Lea and Febiger.
- 2) FINEBERG, M. H. — Systolic hypertension Am. J. M. Sc. vol. 173, Junho (1927).
- 3) BELL E. T. and CLAWSON, B. J. — Primary (essencial) hypertension Arch. Path. vol. 5 n. 6, Junho (1928).
- 4) WESSELOW — Arterial hypertension. Lancet, Set. 1934 — 15:579 — 22:636 — 22:687.
- 5) MIGLIARO, J. P. — "Enfermedades de las arterias" Tomo II 1935.
- 6) V. KORANYI, A. — "Enfermedades de los rinones". 1931. Marin.
- 7) AYMAN, D. — Heredity in arteriolar (essencial) hypertension. A clinical study of 1524 members of 177 families. Arch. Int. Med. 53:792, 1934
- 8) EAST AND BAIN — "Recent advances in cardiology" 3.º ed. 1936. Churchill.
- 9) ALZONA — "Ghiandole endocrine e apparato cardio-vascular". 1936.
- 10) PRODASKA, J. V. AND HARNIS, H. — Epinephryne hypertension. Ann. Surg. Nov. 1937.
- 11) PARDEE, I. — Basophilic hyperplasia of the pituitary in essencial hypertension. Am. J. M. Sc. Julho, 1935.
- 12) HURXTAL, L. M. — Blood pressure before and after operation in hyperthyroidism. Arch. Int. Med. Fev. 167 (1931).
- 13) MAJOR, R. — Chemical factors regulating blood pressure Am. J. M. Sc. Jan. 1932.
- 14) LICHTWITZ — "Clinica de las enfermedades del rinon." 3.º ed. 1935. Labor.
- 15) WALDBOTT — Hypertension associated with allergy. J. A. M. A. 94 (1930): 1390.
- 16) SULLIVAN, C. J. AND VAUGHAN, W. T. — Blood surface tension, sedimentation rate, and hypertension blood pressure responses following the ingestion of allergenic foods. Journ. of Allergy, vol. 19 n. 1, Nov. 1937.
- 17) THANNAUSER — "Tratado de metabolismo e enfermedades de la nutricion, 1.º ed. 1932. Labor.
- 18) ROSENBERG — "Clinica das afecções renais" 4.º ed. Comp. Melh. S. Paulo.
- 19) KERNOHAN, J. ANDERSON, E. W. and KEITH, N. M. — The arteriolas in cases of hypertension Arch. Int. Med. 44:395, 1929.
- 20) KIMMELSTIEL, and WILSON, C. — Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. Am. J. Path. vol. 12 n. 1 Jan. 1936.
- 21) ELLIS, L. B. and WEISS, S. — Renal function in arterial hypertension. J. A. M. A. 100 (1933) :875, Março.
- 22) VAN SLIKE, D. D. STILLMANN, E. MOLER, E. EHRICH, W. MC INTOSH, J. F. LEITER, L. MC KAY, E. M. HANNON, R. MOORE, N. S. and JOHNSTON, C. — Observations on the courses of different types of Bright's disease and on resultant changes in the renal anatomy. Medicine. 9:257 (1930).
- 23) VOLHARD — in "Tratato de Medicina Interna" de MOHR e STAEHELIN. 1924. VALLARDI.
- 24) WAGENER and KEITH — Cases of marked hypertension, adequate renal function and neuroretinitis Arch. Int. Med. 34: 1924.
- 25) MURPHY and GRILL — So-called malignant hypertension. A clinical and morphological study Arch. Int. Med. 46:75, 1930
- 26) CAIN, E. F. — Malignant hypertension: the histologic changes in kidneys Arch. Int. Med. 53:832, 1934.

- 27) GOLDBLATT, H. LYNCH, J. HANZAL, R. F. SUMMERWILLE, W. — The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* vol. 59 n. 3 Março, 1934.
- 28) PAGE, I. H. — The relationship of the extrinsic renal nerves to the origin of renal hypertension. *Am. J. Phys.* 1935, 112:166 (maio)
- 29) COLLINS, D. A. — Hypertension from constriction of arteries of denervated kidneys *Am. J. Phys.* 1936. 116:616.
- 30) GOLDBLATT, H. — *J. Exp. Med.* Fev. 1937.
- 31) BLALOCK, A. and LEVY, S. E. — Studies on the ethiology of renal hypertension. *Ann. Surg.* Nov. 1937, 106.
- 32) FREEMAN, N. and PAGE, I. — Hypertension produced by constriction of the renal artery in sympathectomized dogs *Am. Heart J.* vol. 14, n. 4 Out. 1937.
- 33) GLENN, CHILD, HEUER — Production of hypertension by constricting the artery of a single transplanted kidney. An experimental investigation. *Ann. Surg.* Nov. 1937, 106.
- 34) HARRISON, T. R. BLALOCK, A. MASON, M. T. — Effects on blood pressure by injection of kidney extracts of dogs with renal hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 35:38, 1936.
- 35) PRINZMETAL, H. and FRIEDMANN, B. — Pressor effects of kidney extracts from patients and dogs with hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. &Med.* 35:122, 1936.
- 36) PAGE, I. H. and SWEET, J. C. — Extirpation of pituitary gland on arterial blood pressure of dogs with experimental hypertension *Proc. Soc. Exp. Biol. &Med.* 21:260, 1936.
- 37) JORES — ref. in *Revista clinica de S. Paulo*, Fev. 1937.
- 38) CAPPS, R. B. FERRIS, E. B. TAYLOR F. H. L., WEISS, S. — Role of pressor substances in arterial hypertension *Arch. Int. Med.* 56:864, 1935.
- 39) GRIFFITHS and WESSELOW — *Brit. J. Exp. Path.* 55:45, 1934.
- 40) PRINZMETAL and FRIEDMANN — Nature of peripheral resistance in arterial hypertension *Proc. Soc. Exp. Biol. &Med.* 34:543, 1936.
— PRINZMETAL and FRIEDMANN — Vaso-motor effects of blood in patients with hypertension *Proc. Soc. Exp. Biol. &Med.* 34:543, 1936.
- 41) LEITER, L. — The non specific role of pressor substances in the plasma of hypertensive patients. *Arch. Int. Med.* 57:727, 1936.
- 42) RICKER, cit. por ANTOGNETTI — “Le ipertensione arteriosa. 1930. Vallardi.
- 43) BERGMANN — “Funktionelle Pathologie” Cap. 13. Leipzig.
- 44) HORINE, E. F. and WEISS, M. M. — The relationship of syphilis to hypertension (statistical study) *Am. Heart J.* vol. 6 n. 1 1930.

“Revista de Medicina”

Alguns numeros desta revista, foram publicados com a numeração de seus volumes errada. Pedimos aos colecionadores a gentileza de introduzir as seguintes correções:

- 1) Como está — Vol. XVI, julho 1933, — n.º 58; *passa a — Vol. 17, julho 1933 — n.º 58;*
- 2) Como está — Vol. XVII, outubro, 1934 — n.º 59; *passa a Vol. 18, outubro, 1934 — n.º 59;*
- 3) Como está — Vol. XVII, outubro, 1935 — n.º 60; *passa a — Vol. 19, outubro, 1935 — n.º 60;*
- 4) Como está — Vol. XVIII, setembro, 1936 — Vol. 6; *passa a — Vol. 20, setembro, 1936 — n.º 61;*
- 5) Como está — Vol. XIX, 1.º semestre, 1937 — n.º 62; *passa a — Vol. 21, 1.º semestre, 1937 — n.º 62;*
- 6) Como está — Vol. XIX, 2.º semestre, 1937 — n.º 63; *passa a — Vol. 21, 2.º semestre, 1937 n.º 63.*