

Revista de Medicina

PUBLICAÇÃO DO DEPARTAMENTO CIENTIFICO
DO CENTRO ACADEMICO "OSWALDO CRUZ"
DA FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO PAULO — BRASIL

Diretor: *José Finocchiaro*

Redatores: *Generoso Concilio e Carlos da Silva Lacaz*

VOLUME 22

Maio de 1938

Num. 64

Crônica

E' com grande satisfação que "Revista de Medicina" associa-se ás manifestações de júbilo, com que se comemorou o vigésimo quinto aniversario da Faculdade de Medicina de São Paulo.

Não ha como traduzir o entusiasmo que empolga os universitários de Medicina, quando falam da sua propria Escola. Acompanhando de perto, imediatamente interessados, a evolução de suas instalações desde as mais simples na época de sua fundação, até as atuais, suntuosas e modelares, sentimo-nos, estudantes, sempre mais orgulhosos e ufanados de pertencermos á Escola de São Paulo e de podermos receber os beneficios incalculaveis do seu ensino e de sua orientação preciosa.

Nos ultimos anos do Curso, já olhamos tranquilos para os horizontes que se nos deparam e corajosos nós lançaremos na vida pratica, seguros dos conhecimentos adquiridos e profundamente concientes do papel que nós cabe.

A "Revista de Medicina" presta nesta primeira pagina, sua homenagem sincera á nossa Faculdade.

Muito maior seria, entretanto, o aproveitamento do Estudante de Medicina, si a Faculdade estivesse dotada do Hospital das Clinicas.

O Governo de São Paulo, já perfeitamente conciente da necessidade dessa medida, deve unir-se ás manifestações do Jubileu, lançando impreterivelmente neste ano, a pedra fundamental.

José Finocchiaro

Agradecimento

O presente numero deve-se á gentileza da firma REMEDIA (Paulino Ambrogi e Cia. Ltda), que trabalha nesta Capital em produtos farmaceuticos, dos quais inserimos diversos anuncios, retribuindo á cortesia desse estabelecimento, que se prontificou a pagar todas as despesas de impressão.

A Diretoria da "Revista de Medicina" agradece vivamente a atenção que lhe foi dispensada e congratula-se com a direção daquela casa, pela imediata compreensão que demonstrou, dos elevados principios que norteiam os designios do Departamento Cientifico do Centro Academico "Oswaldo Cruz".

Efficienza sportiva e "Doping"

Lição do

Prof. Carlo Foá

Diretor do Instituto de Fisiologia
da Real Universidade de Milão (Italia)

Quale è l'alimentazione più adatta a chi compie un intenso lavoro muscolare? Le proteine, i grassi, i carboidrati?

Antiche e non contraddette ricerche di ZUNTZ, hanno escluso che le proteine costituiscano la principale sorgente di energia muscolare. KROGH e LINDBARD sostengono che grassi e carboidrati siano utilizzati nella stessa misura durante il lavoro ed anche, a formare riserve, nel periodo di riposo che precede il lavoro. Per HILL non cade dubbio che la migliore sorgente d'energia sia costituita dai carboidrati.

Sembrerebbe che dallo studio del Q. R. dovrebbe esser facile trarre conclusioni sicure: un Q. R. = 1 dovrebbe corrispondere alla combustione di carboidrati, mentre un Q. R. = 0,71 significherebbe combustione di grassi, ed a valori intermedi corrisponderebbe una combustione mista di grassi e di carboidrati in proporzioni facili da calcolare.

Ma la cosa è complicata dal fatto che durante il lavoro non tutta l'anidride carbonica espirata corrisponde a quella prodotta nelle combustioni, potendo essa derivare da riserve.

Comunque, risulta certo che nel riposo e nel lavoro moderato vengono ugualmente utilizzati grassi e carboidrati, mentre nel lavoro molto intenso il Q. R. si eleva e l'organismo utilizza in maggior copia i carboidrati.

L'utilizzazione di energia prodotta a spese di questi è di circa 10 % superiore a quella dell'energia prodotta a spese dei grassi. Il valore calorico dell'ossigeno utilizzato per la combustione dei carboidrati sta a quello dell'ossigeno utilizzato per la combustione dei grassi come 5 sta a 4, 7, e perciò si realizza un'economia di circa 15 % della quantità di ossigeno necessaria per un dato lavoro, quando l'energia sia tratta dai carboidrati anziché dai grassi, e ciò risparmia lavoro al cuore.

Un soggetto che si fosse alimentato per qualche giorno esclusivamente con grassi, potrebbe con uno sforzo di volontà lavorare per un'ora e mezza, ma poi cadrebbe esaurito. Alimentato con carboidrati, potrebbe invece lavorare 4 ore ad un regime di 1090 Kgm. al l', senza esaurirsi.

Durante il lavoro l'organismo utilizza carboidrati e, se non ci sono riserve, si produce ipoglicemia.

Quando questa scende al 0,06% si hanno gravi sintomi di esaurimento, con tremore, cianosi, fame, ecc.

Se allora si somministrano 100 gr. di glucosio, dopo 10' — 15' i sintomi ipoglicemici scompaiono, e il lavoro può riprendere. Ma ciò non significa che il glucosio venga subito utilizzato. Durante la prima ora di lavoro dopo la somministrazione, il Q. R. continua a diminuire, e ciò significa che continuano ad essere utilizzati i grassi. Solo più tardi l'elevazione del Q. R. dimostra che lo zucchero somministrato viene combusto.

Sembra dunque che i muscoli non possano direttamente utilizzare il glucosio del sangue e che esso debba prima essere trasformato in glicogeno. Se ne deduce pure che il beneficio apportato dal glucosio non è da attribuire alla sua immediata combustione, ma al ristoro che esso arreca al sistema nervoso che era danneggiato dall'ipoglicemia.

Ne deriva la norma di far *precedere* ad un intenso lavoro, un'alimentazione ricca di carboidrati che valga a costituire una buona riserva di glicogeno muscolare.

Un'altra buona norma che deriva da alcune recenti indagini di H. DENNING, è quella che consiglia un'alimentazione alcalogena. Poiché il lavoro muscolare dà luogo alla produzione di acido latico, se la dieta è anch'essa acidogena, le due acidosi si sommano ai danni della produzione di lavoro. L'intossicazione acida è, secondo HILL, il meccanismo che limita certe forme di lavoro. Per contro un stato di alcalosi produce un tale aumento di lavoro da superare qualsiasi aspettativa. Furono fatti confronti su persone costrette a compiere sino all'esaurimento un lavoro misurabile sul tappeto rotolante o sul cicloergografo.

Un corridore allenato da sei settimane, alimentato con dieta alcalogena poté prolungare il lavoro da 20' a 42'; un ciclista da 10,9' a 15'9. Si ebbe in genere un aumento di rendimento lavorativo variabile dal 30 al 100%.

L'alcalosi era ottenuta somministrando per due giorni citrato sodico e bicarbonato sodico, in dosi da ricercare volta per volta.

Bisogna evitare la carne, il pane e i farinacci e far prevalere il latte, con 300 gr. al giorno di farina di soia. L'alcalosi neutralizza gli acidi prodotti dal lavoro muscolare e perciò evita che la frequenza del respiro si faccia soverchia, limitando così il lavoro ed il consumo energetico dei muscoli respiratori.

Non ho sin qui neppure sfiorato l'argomento del lecito e del non lecito nella preparazione fisiologica dello sportivo e dell'atleta, neppure se tale preparazione sia fatta in vista di competizioni.

Ma c'è chi vede persino del modo di regolare la dieta uno dei mezzi che vennero compresi sotto la denominazione generica di "Doping".

Questa parola non ha l'equivalente in nessun'altra lingua e meglio è non cercare di tradurla, poichè essa è internazionalmente usata per esprimere lo stesso concetto: l'uso dei mezzi atti ad aumentare l'efficienza di un cavallo da corsa nel periodo dell'allenamento più spesso al momento stesso della competizione. Ciò si ottiene generalmente somministrando al cavallo corridore, in varia guisa, droghe o farmaci, ed è cosa considerata nell'ambiente sportivo come una truffa.

Nè solamente perciò il "Doping" è proibito, ma anche perché con le corse dei cavalli si cerca in realtà di mettere alla prova il grado massimo di efficienza al quale gli allevatori hanno saputo elevare una data razza, una data famiglia equina, ed un tale giudizio sarebbe completamente fallace se la corsa venisse vinta non per intrinseche virtù psicofisiologiche del cavallo, ma sotto la sferza di un momentaneo eccitamento. Si pensa inoltre, giustamente, che la massima efficienza d'un dato cavallo dev'essere l'espressione d'una selezione razziale e perciò continuarsi nella discendenza, ciò non possa avvenire se non per animali che, non soltanto non abbisognano di Doping, ma che anzi non rischiano di essere dal Doping danneggiati come individui e come riproduttori.

Sebbene questo concetto di efficienza razziale e di eccellenza di riproduttore esuli dalla valutazione assoluta e comparativa dell'atleta ed in genere dell'uomo

sportivo, nondimeno il doping è un intervento sin qui condannato anche per le competizioni sportive umane, ed anzi il concetto di Doping, nell'applicazione all'uomo, ha subito un'estensione maggiore e perciò la discussione è penetrata in più raffinate sottigliezze.

Non più infatti soltanto la "drogatura" del soggetto, cioè l'uso di mezzi chimici o farmaceutici, ma anche l'uso di alimenti speciali e quello di mezzi fisici (come massaggi, radiazioni, trattamenti idrici, ecc.) sono stati proposti e discussi.

E' bene chiarire subito che quando si parla di Doping s'intende l'uso di questi artifici fatto durante il periodo dell'allenamento che precede la gara, e nell'imminenza della gara stessa.

Nessuno nega che fuori dalle competizioni e cioè per aumentare la propria efficienza senza mettersi in gara con altri, ognuno possa usare i mezzi che crede. Toccherà al medico indicare quali di essi possano, con la ripetizione, riuscire alla fine dannosi all'organismo. E' chiaro tuttavia che praticamente molti dei mezzi che vorrei definire *acuti*, quelli cioè che agiscono come una frustata finale di breve durata, non verranno ricercati nè usati se non per vincere una gara, e che lo sportivo solitario non farà eventualmente uso se non di quei mezzi che accrescano realmente la sua efficienza perfezionando i meccanismi fisiologici, corporei o psichici, di essa.

MEZZI FISICI. Non ho mai sentito che sia considerato illecito Doping ricorrere durante il periodo dell'allenamento ad opportuni trattamenti idrici ed a massaggi ben fatti.

Il perfezionamento della teoria fisica ha portato all'invenzione di nuovi mezzi che, come le docce, i bagni, i bagni d'acido carbonico, ed i massaggi, servono ad attivare la circolazione superficiale e profonda e per ciò anche il ricambio tissulare. I raggi ultrarossi od ultravioletti, la diatermia, le onde corte costituiscono altri mezzi di più recente applicazione. Li ritengo tuttavia più atti a ristorare le forze dell'atleta *dopo* la gara, e cioè quando ha compiuto lo sforzo, che per preparare l'organismo a compierlo.

MEZZI FARMACOLOGICI. Qui si ha da distinguere fra sostanze assolutamente estranee all'organismo — farmaci o tossici veri e propri — e sostanze che prendono parte normalmente ai meccanismi fisiologici e che l'organismo utilizza o fabbrica per processi che si compiono normalmente nella intimità dei tessuti.

HANS SEEL, trattando delle influenze medicamentose sull'esercizio fisico, suddivide le sostanze come si suol fare in alcuni trattati di farmacologia, in *excitantia, cardiotonica, sedativa, nutrientia*, e vi comprende l'alcool, l'etere etilico, gli olii eteri ed aromatici, gli alcaloidi (atropina, stricnina, lobelina, morfina, eroina, cocaina), o sedativi barbiturici, i composti del bromo e della valeriana, i composti del fosforo.

Comprende fra i farmaci — doping anche la caffeina e gli alimenti che la contengono, nonchè, fra gli ormoni, l'adrenalina.

Il **SEEL** vuole assolutamente escludere, perchè lo considera Doping, anche l'uso di particolari alimenti: quelli che contengono concentrati i principii nutritivi della carne o del latte o le proteine vegetali, nonchè taluni derivati del latte, come il Yoghourt, il Kefir, ecc.

Ammette l'uso di talune di queste "specialità" alimentari a condizione che esso sia adottato d'autorità per intere squadre di sportivi, durante il periodo dell'allenamento. Cita ad esempio l'uso dell'ovomaltina fatta nel 1932 dalla squadra olimpionica tedesca, e d'altro alimento concentrato fatto dalla squadra Svizzera

nelle gare olimpioniche invernali del 1928, ammettendo che si possano adottare alimenti speciali se ricorrano particolari necessità di ambiente o di clima.

La distinzione è sottile e che i pareri possano non perfettamente concordare su così delicato argomento, è dimostrato anche dalla affermazione di PAULA V. REZNICECK che esista un "ehrlichen Doping" un Doping "onorevole", quando si tratti di rafforzare dopo un improvviso cedimento un organismo di provata efficienza, di ristorarlo da un fugace indebolimento; di spronarlo al supremo raggiungimento della meta.

Concordo col SEEL che non vuol saperne di questo doping "onorevole". Se una distinzione s'ha da tentare mi sembra che essa non debba consistere nel collocare in una speciale categoria il soccorso che si porta per sollevare l'organismo da una debolezza improvvisa; questa è una momentanea condizione d'inferiorità che rientra nell'alea delle disavventure sportive e che può condurre all'uso di farmaci e di cure non già per vincere la gara, ma dal punto di vista del doveroso soccorso medico.

Se una distinzione s'ha da tentare, sarà piuttosto per sceverare tra farmaci veri e propri da un lato, d'altro lato sostanze che rientrano, in una dose o nell'altra, fra gli alimenti ordinari, o che prendono parte ai meccanismi fisiologici spontanei.

E così possiamo partitamente considerare in un primo gruppo:

- 1.° le sostanze contenenti caffeina o teobromina e che compaiono fra gli alimenti sulla nostra mensa: il caffè, il the, il cioccolato;
- 2.° gli alcoolici che per qualità e dose rientrano nel novero delle comuni bevande;

In un secondo gruppo di sostanze annoveriamo:

- 1.° l'ossigeno che respiriamo con l'aria, ma che può essere fatto inalare anche in miscele fortemente concentrate, o puro;
- 2.° talune sostanze fosforate di cui sono ricchi molti alimenti, come i cereali, la carne stessa ed ancor più taluni visceri, fegato, rene, cervello; sostanze che entrano per tanta parte nel ricambio del muscolo che lavora e che possono anche essere somministrate come prodotti chimici ben definiti.
- 3.° talune sostanze che incidono profondamente sull'intimo meccanismo chimico neuro-muscolare della contrazione e perciò sull'efficienza lavorativa dei muscoli;
- 4.° taluni ormoni, sostanze dunque prodotte dall'organismo stesso, e che valgono a mantenere o ad accrescere la potenza neuro-muscolare.

Non mi sembra che possa essere considerato Doping l'uso del caffè, del the e degli alcoolici, se di queste sostanze lo sportivo fa uso volontario abituale, e se pertanto il continuare l'uso moderato durante il periodo dell'allenamento non possa considerarsi un enorme eccitamento, mentre sarebbe piuttosto da considerare deprimente la sospensione dell'uso.

Io sconsiglierei tuttavia decisamente tali bevande agli sportivi perchè è ben difficile limitare le dosi e perchè la tendenza a procacciarsi un eccitamento obbliga ad elevare progressivamente le dosi al di sopra dei limiti che l'abitudine va rendendo successivamente inefficaci.

Poichè la caffeina e l'alcool stimolano soprattutto i processi psichici, sono da riguardare come uno strumento d'uso assai delicato e ben si comprende come si giudichi in genere di non doverlo adoprare perchè siano lasciati al loro naturale svolgimento ed alle loro naturali e spontanee manifestazioni le più preclare doti di slancio, di entusiasmo, di cavalleresco cameratismo, di vivacità e di prontezza nello scatto e nel freno.

Respirare miscele ricche di ossigeno giova quando il lavoro costituisce un compito limitato e prefissato, come accade appunto in genere nelle competizioni sportive. E' da notare che in occasione delle gare olimpioniche di Los Angeles fu rimproverato ai Giapponesi d'aver somministrato ossigeno alle loro squadre, nell'imminenza della gara. Ciò fu considerato "doping". In realtà il respirare ossigeno è soprattutto utile nella prima fase del riposo, quando esso viene utilizzato per ossidare l'acido lattico, mentre respirandolo prima del lavoro il sangue non se ne carica molto di più che respirando aria.

Ma non è considerato Doping l'artificio di chi per prepararsi ad una gara di nuoto subacqueo o di discosismo, o di corsa su breve percorso e cioè ad esercizi durante i quali il respiro venga sospeso (apnea volontaria), compia immediatamente prima della prova una serie di respiri molto profondi. Ci si allena all'apnea volontaria con l'esercizio, ci si adatta cioè a sopportare una sempre maggiore penuria di ossigeno ed una crescente concentrazione di acido carbonico nel sangue. E' il centro respiratorio bulbare quello che s'abituava a sopportare siffatti squilibri che accrescono ed aggravano il "debito di ossigeno" conseguente al lavoro muscolare se questo si compia durante l'apnea.

Ma se prima di iniziare l'apnea volontaria si compiano alcuni profondi atti respiratori, si ottiene ciò che i fisiologi, da ROSENTHAL in poi, ottengono facilmente sul cane con una energica ventilazione polmonare praticata col soffiante, e cioè un'apnea spontanea. Questa è dovuta in parte alla stimolazione esercitata dalla ventilazione sulle terminazioni polmonari del vago e ad una influenza inibitrice che ne deriva sul centro respiratorio, in parte alla forte ossigenazione del sangue (apnea "vera" da iperossiemia, secondo ROSENTHAL) ed alla eliminazione dell'acido carbonico del sangue (apnea da acapnia, secondo Mosso).

Le profonde respirazioni compiute dal soggetto raggiungono questi vari effetti che tutti si assomano nella produzione di un'apnea spontanea la quale rende più lunga e più tollerabile l'apnea volontaria e quindi più facile il lavoro e meno grave il debito d'ossigeno. Non è a stupire se con un simile artificio (bisogna conoscerne l'importanza per eseguirlo a dovere) un competitore possa mettersi in condizioni di superiorità rispetto ai rivali che inizino il lavoro sospendendo semplicemente il respiro normale e ponendo il torace o in forzata posizione inspiratoria o, viceversa, in una ancor più dannosa posizione espiratoria.

Ho posto fra le sostanze di un 3.^o gruppo quelle che prendono parte all'ultimo meccanismo chimico neuro-muscolare della contrazione muscolare e che perciò incidono sull'efficienza lavorativa del muscolo.

E' noto come la trasmissione dell'impulso motore del nervo al substrato contrattile si consideri oggi, dopo i classici lavori di LOEWY, di DALE e di CANNON, come una sorta di mediazione chimica.

Colinergiche sono, secondo la classificazione di DALE, le fibre nervose in cui l'impulso si trasmette al substrato innervato con la liberazione di acetilcolina; *adrenergiche* quelle per le quali si libera invece adrenalina o la "simpatina" di CANNON.

L'acetilcolina che già LOEWY aveva identificato con la "sostanza vagale", quella cioè per la quale si manifesta la funzione cardiainibitrice del vago, è oggi considerata come la sostanza che accompagna la contrazione muscolare e ne è condizione ed espressione necessaria. Anche molto importante fu la constatazione che l'acetilcolina viene prontamente distrutta dal sangue e cioè da un'esterasi in esso contenuta, il che spiega come la contrazione prontamente cessi col cessare dell'impulso nervoso e come il processo di eccitamento che si produce in un determinato distretto neuro-muscolare non si trasmetta per la via del sangue a distretti lontani.

Se fu possibile constatare l'esistenza dell'acetilcolina lungo il nervo e nel muscolo, si fu in grazia d'un processo che valse ad arrestarne la scissione enzimatica, e cioè quando fu scoperto che l' eserina è sostanza capace di inibire l'azione dell'esterasi che opera la scissione dell'acetilcolina.

Ben logica conseguenza di questa serie di constatazioni fu l'interpretazione che si diede all'intimo meccanismo della miastenia grave, e cioè di quella forma morbosa che consiste nella completa incapacità del muscolo a mantenersi in contrazione.

In questa malattia l'acetilcolina o non si formerebbe in quantità sufficiente, oppure verrebbe troppo rapidamente distrutta dall'esterasi del muscolo o del sangue. Questa seconda ipotesi sembra giusta dal momento che iniettando eserina, e cioè contrastando all'azione enzimatica dell'esterasi, i muscoli del miastenico acquistano facoltà di contrarsi sotto l'impulso della volontà ed anche di durare nella contrazione.

La mia assistente Dottssa. E. MILLA, sperimentò l'azione dell' eserina sulla contrazione del muscolo normale, e le prime prove vennero eseguite sul ratto narcotizzato. Il gastrocnemio di un lato, staccata l'inserzione del tendine d'Achille così da poterla congiungere ad una leva scrivente, veniva stimolato con shok d'induzione o con correnti tetanizzanti di breve durata. Si registrava così la curva della fatica di un gastrocnemio normale, poi veniva iniettato nel ratto di 170 — 200 gr., da 0,05 a 0,075 mg. di solfato di eserina e si ripeteva a varia distanza di tempo, la curva della fatica sull'altro gastrocnemio. Il risultato fu costante ed univoco: le contrazioni del muscolo dopo l'iniezione di eserina, si fanno più alte e più energiche e la fatica viene molto ritardata.

Nessun dubbio adunque che l' eserina, preservando l'acetilcolina dall'azione dell'esterasi, e cioè incidendo sul fenomeno della mediazione chimica della trasmissione neuro-muscolare dell'impulso motore, pone il muscolo nelle condizioni di compiere, senza affaticarsi, un lavoro eccezionalmente lungo e pesante. In quali condizioni questo lavoro si compia, soprattutto per quanto riguarda la produzione di acido lattico, è argomento che forma l'oggetto di una nota della Dottssa. MILLA. (*)

E veniamo ora alla quarta serie delle sostanze del secondo gruppo: gli ormoni. Si può affermare, grosso modo, che tutta la costellazione delle ghiandole endocrine eserciti una notevole influenza sulla resistenza dei muscoli al lavoro e alla fatica. S'è detto che l'adrenalina, anche in piccole dosi abbia una simile azione, ma non è facile riportare all'uomo i risultati di esperimenti eseguiti sui muscoli isolati, o curarizzati o gravemente affaticati, di animali da laboratorio. L'eventuale azione dell'adrenalina sui muscoli si complica troppo con quella che essa esercita sul cuore e sui vasi, ed è in ogni caso fugace.

Più sicuro è l'effetto dell'ormone della corteccia surrenale alla cui deficienza si suole ascrivere l'estrema astenia degli Addisoniani e la facile esauribilità dei loro muscoli. Estratti di corteccia surrenale, completamente privi di adrenalina, esercitano un'azione molto favorevole sulla contrattilità del muscolo di rana affaticato (USUELLI), e iniettati al ratto quintuplicano la efficienza lavorativa dei suoi muscoli ed il tempo necessario perchè essi si affatichino.

L'attività motrice volontaria del ratto, valutata dai giri che il ratto fa fare ad una gabbia cilindrica rotante, simile a quelle che si usano per i scoiattoli, diminuisce enormemente dopo la surrenectomia, e ricresce se al ratto operato si inietta ormone corticale.

Tali iniezioni esercitano la stessa influenza anche sul lavoro muscolare compiuto dall'uomo (PINI, DEL GUERRA).

(*) Este artigo será publicado no proximo numero.

Un cane capace di percorrere 4 miglia sul tappeto rotolante diviene capace di percorrerne oltre 9 se ha subito iniezioni di ormone corticale, e l'effetto di questa iniezione dura 10 - 15 giorni.

*

* *

Non ho affatto la pretesa d'aver passato in rassegna tutti i mezzi che sono stati proposti per aumentare l'efficienza lavorativa dei muscoli; ho voluto soltanto toccare alcuni argomenti di più recente acquisizione e che possono aprire il varco ad ulteriori indagini sperimentali.

Se queste siano o no per sboccare in pratiche applicazioni non si può ancora affermare, ma è ben possibile che una dieta ricca in carboidrati e tale da spostare l'equilibrio acido — base verso l'alcalosi sarà considerata come uno degli elementi dell'allenamento e della preparazione ai supremi cimenti sportivi. Non credo che una simile preparazione dell'atleta rientri nel Doping.

Secondo me questa preparazione dietetica è da considerare semplicemente come mezzo per mettere in efficienza la macchina umana impedendo che l'allenamento la deteriori per consumo o per intossicazione, ed apprestando il combustibile più adatto per il suo massimo rendimento.

Non consentirei l'uso di alcun farmaco od ormone di quelli che nominano, e ciò non solamente perchè in alcuni non è ancora sufficientemente chiarito il meccanismo d'azione (come per l'esperina), ma perchè troppo sottile e delicata è la distinzione fra la semplice esaltazione d'un normale processo fisiologico ed una vera e propria azione farmacologica che rischia di sconfinare facilmente in un'azione tossica.

Non entro nella discussione del lato giuridico del problema. Qualcuno ha creduto di risolvere facilmente la questione escludendo che l'uso di un qualsiasi mezzo costituisca Doping quando fosse ufficialmente ammesso, per determinate gare, che tutti i concorrenti potessero far uso di mezzi farmacologici o fisici per aumentare la propria efficienza.

Per parte mia ritengo doveroso, e, comunque, interessantissimo che lo scienziato indaghi e scopra tutti i mezzi per aumentare l'efficienza dell'atleta, perchè è ben possibile che tali mezzi siano chiamati in causa per esasperare lo sforzo dell'uomo onde ottenere un primato individuale sportivo in condizioni particolari, (si pensi allo scafandro ed al complesso degli artifici escogitati per permettere all'aviatore di salire ai confini estremi dell'atmosfera terrestre), o per conseguire, con uno scatto supremo, una vittoria sul nemico in guerra.

E' anche possibile che ulteriori chiarimenti sull'uso di mezzi che oggi rientrano nel "Doping" finiscano per farli considerare sotto altra luce, e che metodi che oggi sembrano o gingilli sperimentali, o ardimenti pericolosi, o truffa conclamata, abbiano a subire una revisione, anche dal punto di vista morale.

Ma io sono sicuro che allo stato attuale della questione i più concorderanno con me nel ritenere che, posto l'atleta nelle migliori condizioni fisiche e psichiche perchè possa spingere al massimo grado l'allenamento e presentarsi in forma alla gara, s'abbia poi a lasciarne liberi da qualsiasi stimolo lo slancio e la resistenza, prerogative ad un tempo fisiche e psichiche, sicchè l'esito della competizione, non inquinato da artifici o da dubbi, sia l'espressione sincera e genuina della naturale personalità dell'atleta.

Pleuriz Cholesterinico Tuberculoso (*)

(Estudo etio-pathogenico)

Prof. A. de Almeida Prado

Cathedratico de Clínica Medica na Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo

As relações entre certos derrames, ricos em cholesterina, de aspecto lactescente ou opalescente, e a etiologia tuberculosa, ao contrario do que succede com os exshudatos sero-fibrinosos, não franquearam ainda o dominio dos factos clinicos correntios, nem, mesmo, se impuzeram como noção precisa de pathologia geral.

Basta que se verifique a natureza lactescente ou chyliforme de um derrame para se pensar, desde logo, ou na occorrença de compressão das vias lymphaticas, ou na de neoplasma. O caracter chyloso, como relativamente á ascite escreveu MIGUEL PEREIRA (1), traduziria, consoante a opinião mais vulgarizada, quasi sem excepção, um *signum mali ominis*.

Restringido aos verdadeiros derrames chylosos, isto é, áquelles que provém directamente dos vasos chyliferos, por obstrucção do canal thoracico ou de suas origens, o conceito permanece verdadeiro. Ao lado desses, porém, ha uma série de exshudatos, chylosos unicamente quanto á apparencia physica, mas differentes quanto á essencia — derrames chyliformes, chyloides, lactescentes, opalescentes —, designações variaveis conforme as analogias que os respectivos aspectos exteriores possam suggerir, e cuja identificação requer uma severa analyse clinica e nosographica.

Estados morbidos varios, processos generalizados, como a leucemia, a molestia de HODGKIN, causas puramente regionaes, irritativas ou infecciosas, como algumas reacções pleuraes verificaveis no decurso de cardiopathias chronicas ou no de infecções pleuro-pulmonares — pleurites estreptococcicas, estaphylococcicas, abcessos pulmonares —, situações, como se vê, as mais dispares, mas que pôdem apresentar um traço local commum — a irritação chronica da pleura circundada de uma densa orla fibrosa que segregue os derrames nella contidos do resto da economia, favorecendo, assim, a desintegração, *in loco*, dos seus componentes cellulares — todos esses factores etiologicos, em summa, têm sido computados eventualmente, aqui e ali, na casuistica dos pleurizes chylifórmes.

(*) Este artigo é reproduzido na integra do "Brasil Medico" de 15-I-1937, com autorização do autor.

(1) MIGUEL PEREIRA — "Semciologia e pathogenia da ascite". — "O Polyclínico" — 31-I-1914.

Todayia, a tuberculose, numa avaliação estatística ampla, supera-os nitidamente. DIEULAFOY (1), reportando-se á estimativa de SHAW, acreditava fosse ella, em sua fórmula pleural, a responsável por dois terços desses casos.

A ligação entre a infecção bacillar e o character chyloso de certos liquidos pathologicos deixa, destarte, de ser meramente aleatoria, para impôr a evidencia de um nexu de casualidade.

A frequencia, por outro lado, com que o aspecto chyloforme do liquido se entrelaça na formação cholesterinica, quer local, quer em dependencia de um estado geral de hypercholesterenemia, dá ao assumpto ainda maior complexidade e mais vasta significação pathologica.

O estudo do problema, orientado por esse prisma e feito á margem de uma observação pessoal, constituirá o objecto da presente exposição.

*

* *

Em abril do corrente anno, deu entrada no meu serviço clinico, na Santa Casa, um espanhol, de 40 annos, empregado no commercio, procedente de Santos, e dizendo-se doente desde 1932, marco inicial dos padecimentos que o traziam ao hospital. Até então gozara relativa saúde. A não ser as molestias proprias á infancia, lembrava-se de ter tido apenas variola aos 6 annos e blenorragia, seguida de orchite dupla, já adulto. A mulher, porém, sempre fôra fraca, tendo fallecido de tuberculose pulmonar em 1934. Do casal nenhum filho vingou, tendo havido dois abortos. Fumante e alcoolista regrado.

Em agosto de 1932, estando empregado como cozinheiro em uma casa de pasto, e vendo-se forçado, pelo calor reinante e pela natureza das suas occupaões, a fazer largo uso de gelados, começou a sentir os primeiros desvios em sua saúde: tosse, principalmente nocturna, a principio secca e depois com expectoração muco-sanguinolenta, fraqueza geral, menor disposição para o trabalho, anorexia, suores nocturnos abundantes, perda de peso (de 5 a 6 kilos até o momento de sua internação) — o cortejo, enfim, de uma affecção consumptiva chronica. Até ahí não tinha tido febre, no entanto. Uma vez instaurada, a doença não mais se refreou. Todos os symptomas, a pouco e pouco, se assignalaram por acuidade crescente. Assim, em 1933, viu-se constrangido a abandonar completamente o trabalho. A febre irrompera, com grandes elevações, apparecera insomnia, a tosse se tornara insupportavelmente frequente e penosa, a expectoração abundante. Já por esse tempo, um exame bacterioscopico do escarro, feito na Santa Casa de Santos, onde se internara, e onde veiu a permanecer por espaço de um anno approximadamente, revelava a presença do bacillo de Koch. Tendo obtido algumas melhoras ao cabo do longo tempo de permanencia nosocomial, retornou á casa, em fins de 1933, e, como não encontrasse trabalho ahí na occasião, deslocou-se para o Rio, em busca de emprego. Mas, chegado lá, após alguns mezes de vida activa, os seus males entraram de novo em phase de recrudescimento, obrigando-o a recolher-se ao Hospital da Gambia, onde ficou durante um mez. Desanimado, sem forças, febril, dyspneico, atormentado pela tosse pertinaz, fez-se de viagem novamente para Santos e de lá, finalmente, em estado de absoluta miseria material e organica, subiu a S. Paulo para internar-se na Santa Casa. Ultimamente, havia um mez, tivera pequena hemoptyse. Quando procurou a enfermaria, queixava-se particularmente de fortes dôres na articulação tibio-tarsica-esquerda, as quaes o impediam de andar, e foi esse o motivo — insistia em dizel-o — determinante da sua resolução de hospitalizar-se.

Estas informações anamnesticas, que retraçam a historia clinica da tuberculose evolutiva classica, foram dadas por um homem emagrecido, reduzido a um peso de 49 kilos, desproporcionado em relação á sua altura de 1,53, e cujo aspecto physico era uma confirmação completa de quanto elle relatara. Assim, a inspecção geral, além do estado de penuria, reconhecia no rosto cicatrizes da infecção variolica progressa, a qual deixara ainda, no olho esquerdo, como resquicio de sua passagem, um leucoma da cornea, e na articulação tibio-tarsica esquerda a existencia de um surto phlegmasico, acompanhado de ligeira deformação local, de calor, rubor e de reacção dolorosa evidente, mas que lhe não tolhia mais os movimentos activos. Dentes em más condições de conservação. Não havia reacção gangliar. Temperatura de 37 graus, por occasião do exame.

A inspecção do aparelho respiratorio mostrava uma asymetria, estatica e dinamica, na configuração e no funcionamento dos dois hemithoraces, o que a observação attenta e a mensuração comparada permittiram objectivar em dados concretos. A circumferencia thoracica, tomada á altura da papilla mammaria, em respiração normal, mediu

(*) G. DIEULAFOY "Epanchements chyloformes et chyleux de la plèvre" — in "Manuel de Pathologie Interne" — Tomo I — 1920.

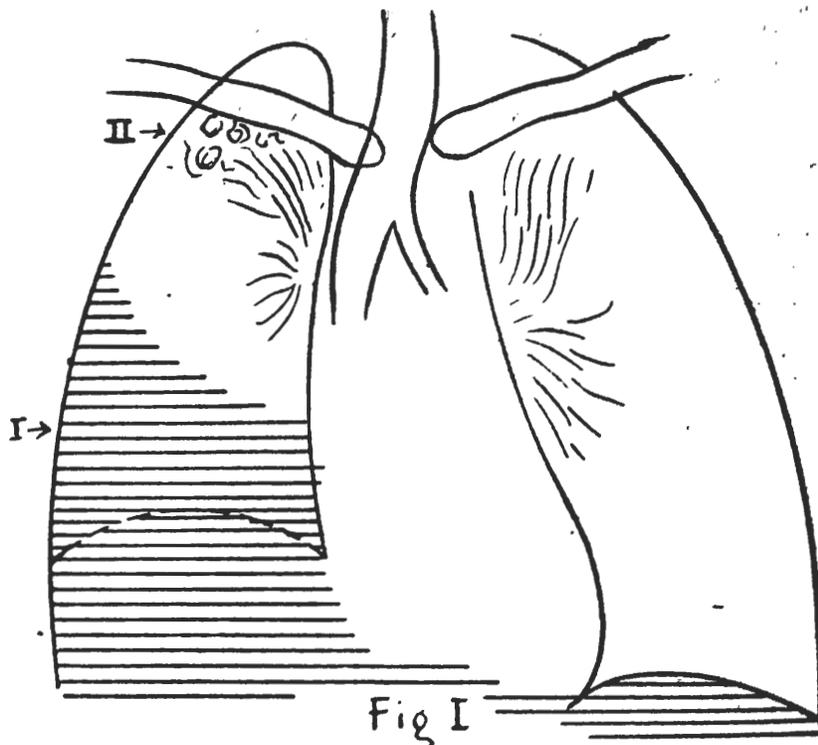
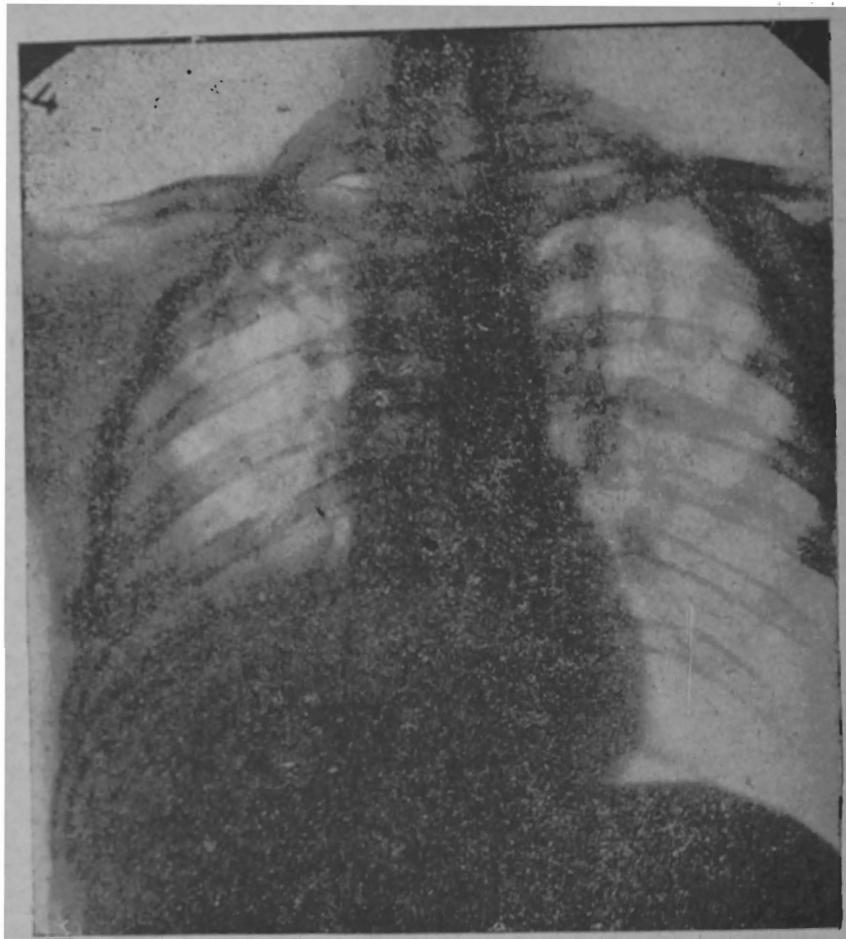


Fig I
I — Derrame encapsulado da base direita;
II — Cavidades confluentes na região infra-clavicular direita.

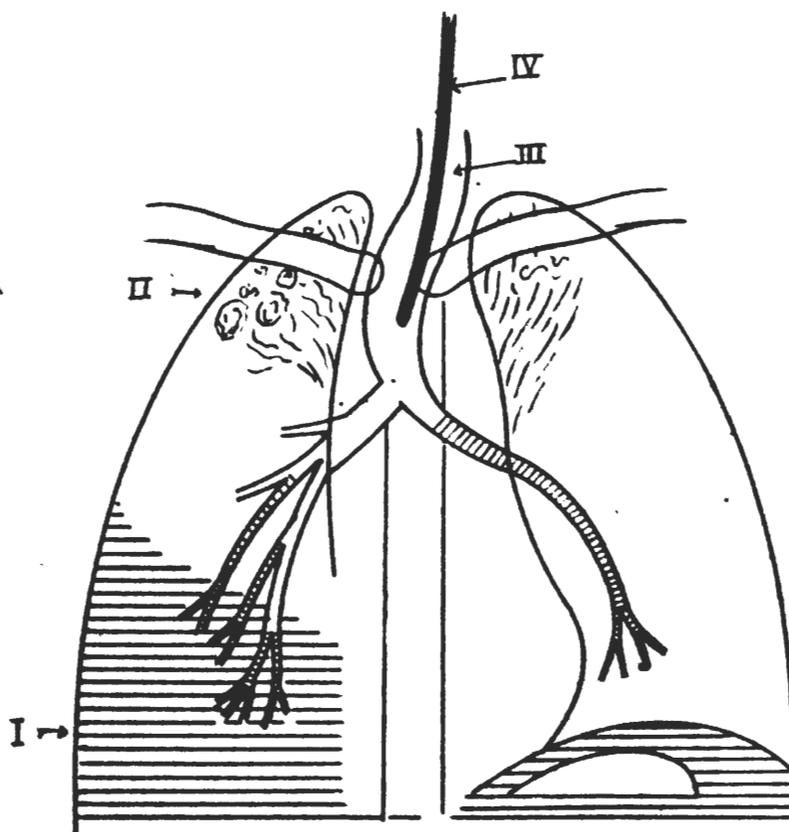
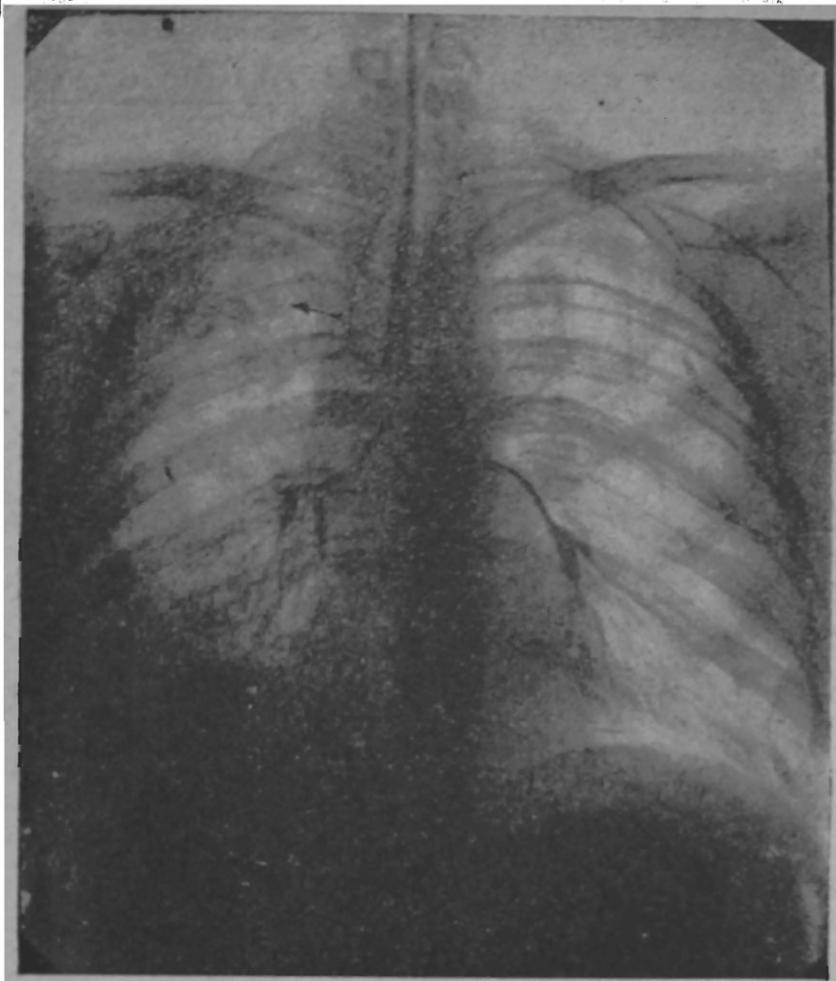


Fig II

I e II — Idênticos á fig. I;
III — Trachea repuxada para a esquerda (broncho-
graphia com lipiodol);
IV — Sonda tracheal.

89 cms., dos quaes 45 cabiam ao hemithorax direito e sómente 43 ao esquerdo. O signal do cordel de Pitres authenticava igualmente o desvio do appendice xyphoide para a direita. A menor amplitude dos movimentos respiratorios á direita ainda se positivava pela verificacão do signal angulo-escapular de Bacelli — a relativa immobilidade do acromion durante a inspiracão — e pela abolição do phenomeno diaphragmatico de LITTMAN. Tambem pela apalpacão, podia-se sentir, através da amplexacão, a menor projecção do apice esquerdo, e na base homologa, pela apalpacão antero-posterior combinada, a absoluta reduccão dos movimentos respiratorios.

O fremito vocal tactil distribuia-se de conformidade com as condições physicas verificadas já: abolido nos pontos em que a ventilacão pulmonar se encontrava annullada, base pulmonar direita, e enfraquecido no apice correspondente. No lado opposto, normal.

Os dados percussorios mostravam os apices encolhidos, sobretudo, á direita, e macicez hydrica na base do mesmo lado. Na frente, sob a clavicula, sonoridade tympanica, com variacão de tonalidade percussoria de WINTRICH, e submacicez acima della, á direita; á esquerda, apice submacico.

A escuta: estertores subcrepitantes finos, disseminados por ambos os apices; murmurio vesicular abolido na base direita, onde se verificava tambem, com bastante clareza, o phenomeno da pecteriloquia aphoná. No mais, respiracão soprosa nos dois vertices pulmonares, e na frente, na área em que a percussão surpreendia á nota tympanica, estertores de médias e grossas bolhas, subcrepitantes, entremeiadas a um sopro expiratorio, grave, de timbre cavitario.

Quanto aos demais orgãos, nada havia a assinalar.

Apparelho cardio-vascular sem anormalidade. Pressão arterial (Tycos) Mx. 11, Mn. 8. Fígado e baço sem modificacões plessicas apreciaveis. Systema nervoso, integro.

O aspecto geral do ventre, apenas, alargado nos flancos e de paredes tensas, suggeria a possibilidade da existencia de pequeno derrame ascitico, o que a macicez das partes declives, variavel com os diferentes decubitos, não fez sinão ratificar.

Exames de laboratorio (DR. FLEURY SILVEIRA):

Urina, com alguns globulos de pús e cylindrios granulosos.

Escarro: volume nas 24 horas, 80 c. c., em média, e positivo para o bacillo de Koch.

Dados hematologicos:

Fórmula leucocytaria:

Neutrophilos	}	myelocytos	0,0 %
64,5 %		metamyelocytos	0,5 %
		bastonetes	8,0 %
		segmentados	56,0 %
Eosinophylos		2,0 %	
Basophylos		0,0 %	
Lymphocytos		30,5 %	
Monocytos		3,0 %	
Hemacias		4.640.000	
Leucocytos		11.575	
Hemoglobina		80 %	
Valor globular		0,97	
Hemosedimentacão — 90 mms. apos 1 hora (WESTENGREEN)			
Indice de Velez — Inversão nuclear		26	
		mononucleares	60
		binucleares	33
		trinucleares	7

No encaço do pleuriz que a semiologia physica autorizava a suspeitar, foi pedido exame radiologico. A radiographia poz á mostra um extenso processo infiltrativo, de tipo predominantemente fibroso, de ambas as regiões infra-claviculares, com formacão de pequenas cavidades confluentes á direita. Derrame encapsulado da parte posterior e inferior da grande cavidade pleurica direita. Trachéa nitidamente repuxada para esse mesmo lado, pela fibrose. (Fig. I)

Praticou-se, em seguida, a puncção. A agulha, depois de atravessar uma densa camada fibrosa, cahiu em plena área de macicez hydrica, dando então facil escoamento a um liquido seroso, branco-amarellado, não coagulavel, francamente lactescente, e cujo exame microscopico revelou, além da ausencia completa de germes, inclusive o bacillo de Koch, uma fórmula cytologica de irritacão mecanica — células endotheliaes de des-camação pleural — aliada á reacção lymphocytica modesta, e, ao lado disso, numerosos crystaes, quebrados nos angulos, geralmente superpostos, de feitio francamente cholesterinico. Tratados por uma mistura de I gota de soluçao de lugol e outra de acido sulfurico concentrado, adquiriram indifferentemente a coloracão violeta ou azul. Submettido a um exame chimico, revelou o liquido um teor em cholesterina de 3 grs. 8 por 100 grs. Reacção de Rivalta, negativa.

Para comprovar a completa sequestracão da bolsa pleuritica do ambiente pulmonar, fez-se, após a aspiracão de certa quantidade do derrame, uma injeccão de 2 c. c. de uma soluçao azul de methyleno no interior della. Verificou-se, nos dias subsequentes, que

a substancia corante não se eliminara pelo escarro, mas apparecera na urina. O mesmo facto foi demonstrado pela injeção de lipiodol no pulmão, por via intratracheal: a arvore bronchica (Fig. II) não se communicou, de nenhuma maneira, com o derrame. Bronchios de calibre normal.

Durante todo o tempo em que o paciente esteve internado, a sua enfermidade evoluiu apagadamente, sem febre, tendo elle deixado o serviço em condições de saúde mais ou menos estacionarias.

*
* *

Positivada a existencia do pleuriz, que se apresentava, á primeira impressão, como uma trivialidade clinica, méro accidente no curso da tuberculose fibro-caseosa chronica evolutiva, a natureza do liquido punccionado veiu formular novas possibilidades diagnosticas e levantar duvidas quanto á exclusividade da causa bacillar, para explicar o conjunto mórbido.

O derrame, enclausurado na parte postero-inferior da grande cavidade pleural, não seria, talvez, expressão de outro processo pathologico, vinculado á influencia etiologica differente?

A resposta á interrogação envolve uma revisão da pathologia de todos os derrames deste genero, assumpto que exorbita do thema aqui visado. Não tentarei o estudo dentro desta latitude, mas não será demais que o faça norteado predominantemente pela intenção etiologica e pathogenica.

*
* *

Inicialmente, convém resaltar a distincção essencial entre o *verdadero derrame chyloso*, resultante do extravasamento do proprio chylo na cavidade pleural, após ruptura do canal thoracico ou de seus ramos, tambem ditos *chylothorax hydrops chylosus*, na classificação tedesca, e o *derrame chyliforme, chyloide, hyrops adiposus seu chyliformis*, como lhe chamam os allemães, de procedencia e composição biologica variaveis, especie de mistura gordurosa esbranquiçada, de aspecto leitoso, com reflexos esverdeados ás vezes, opalescentes ou lactescentes, conforme o seu grau de opacidade, e cujas propriedades organolepticas lembram as dos chylo genuino.

Entre estes dois typos padrões, intercalam-se os chamados *derrames puriformes asepticos da pleura*, que não são pleurizes no sentido real da palavra, porque se collectam em uma cavidade pleural intacta, ou apenas ligeiramente despolida em seu revestimento interno, mas sem apresentar nenhuma neoformação ou reacção de typo inflammatorio. São derrames sem germes, em geral modicos, constituídos essencialmente de polynucleares intactos, emigrados electivamente, por diapedese, dos capillares para o endothelio pleural. Modalidade reaccional da serosa em face de infecções do aparelho broncho-pulmonar ou de suas vizinhanças, esses *exsudatos brancos da pleura*, segundo a denominação de WIDAL e GOUGEROT (1), ora são inteiramente claros, ora turvos, conforme o maior ou menor affluxo dos polynucleares, ora adquirem tonalidade levemente rosea, quando, devido á ruptura de capillares, algumas hematias acompanhem o exodo dos elementos brancos.

PEZZETAKIS (1) reconheceu-os, igualmente, escoltando a marcha de bron-

(1) WIDAL ET GOUGEROT — "Pleurésies puriformes aseptiques avec polynucleaires intacta chez les pneumoniques et les cardiaques. Bénignité du pronostic." — *Bull. de l'Académie de Médecine de Paris*, n. 28, 3.a série, tomo LVIII — 1907.

(1) PEZZETAKIS — "Réactions pleurales parabronchitiques. Réactions pleurales non tuberculeuses accompagnant les bronchites catarrhales aiguës. Rapports avec l'éosinophilie pleurale." — *Bull. et Mém. de la Soc. des Hop. de Paris*, pag. 1.545 — 13 octobre, 1916.

chites agudas, e excepcionalmente de broncho-pneumonias. WIDAL e GOUGEROT accentuam a possibilidade do apparecimento delles nos cardiacos, condicionados á preexistencia de pequenos focos sub-pleuraes de enfarte pulmonar. GOUGET (2) observou, em um desses casos, a opalescencia do derrame e cita observação semelhante de RÉNON e TIXIER.

Por um determinismo pathogenico parecido, tem sido registada no curso da leucemia myeloide a passagem em massa de myelocytos, identicos aos que circulam no sangue, para a pleura, conforme assignalaram SICARD e MONOD (3), conferindo character lactescente ás collecções ahi abrigadas.

A opalescencia do sero sanguineo, que se verifica em certos processos generalizados, reflecte-se ás vezes em derrames collectados nas serosas — pleura, pericardio, peritoneo. Na nephrose lipoidica, por exemplo, essa peculiaridade do sero acompanha-se, não raro, de hydrothorax lactescente. (BÉNARD) — (4).

Quanto aos legitimos derrames chylosos, procedem de traumatismos thoracicos lesivos da arvore chyliífera ou de agentes — tumores malignos, syndromo mediastinal, obstrucção da veia subclavia — que a comprimam. Em conjuncturas raras são o attributo symptomatico de *filariose do canal thoracico*. Contêm gorduras (de 0,50 a 7 grs. por 1000), e ainda, além de grande copia de mononucleares, assucar, peptona, lecithina e cholesterina. Coagulam-se rapidamente. STRAUS demonstrou que a taxa de gordura varia com a abundancia em gordurosos do regimen alimentar, incorporando á semiologia das vias lymphaticas a prova da ingestão de manteiga (*prova de Straus*) ou de outras substancias da mesma natureza, facilmente identificaveis, no liquido exshudado, por seu aspecto ou pelo seu ponto de fusão.

O transsudato pleural que ocorre, raramente, na lymphogranulomatose de HODGKIN, se inclúe incidentalmente entre esses typos de *chylothorax*, não obstante poder prender-se, em eventualidades mais frequentes, a outras pathogenias. Nos casos de Ormerud, Weber, Ledingham, referidos por TRENTI (1), era um liquido leitoso, mais ou menos rico em gordura.

*
* *

Desembaraçada a via diagnostica dos derrames puriformes e chylosos, passemos agora aos *chyliformes*.

Em um primeiro topico, tratarei do assumpto em geral, para depois restringil-o á etiologia tuberculosa, por sua vez relacionada com a producção cholesterinica.

Fóra da tuberculose, aliás, o problema se limita a uma escassa enumeração causal, de importancia clinica pequena. De facto, á parte o cancer e deminuto numero de casos verificados durante o decurso de pleurizes estreptococcicos (NETTER), pneumococcicos (JOUSSET) e abcessos do pulmão (HARVIER e PINARD), pouco mais se poderá accrescer á lista,

JOUSSET, em uma these classica, e a que recorrem todos os tratadistas da materia, descreveu-os magistralmente.

(2) A. GOUGET — "Les épanchements pleuraux des cardiaques", in *Leçons de Clinique Médicale* — Masson & Cie., Paris, 1911.

(3) Apud HARVIER ET PINARD — artigo "Pathologie de la plèvre", in *Nouveau Traité de Médecine*, de Roger, Vidal et Teissier — fasc. XII — 1923.

(4) H. BÉNARD — "La néphrose lipoidique", in *Problèmes actuels de Pathologie Médicale* — II série — 1932.

(1) E. TRENTI — "Il granuloma maligno (Morbo de Hodgkin)" — Roma, Casa Editrice Luigi Pozzi, 1925.

Ao contrario dos chylosos, os liquidos chylifórmes, á mingua de fibrina, não se coagulam, ou, quando o fazem, é lentamente — não se dá nelles a coagulação em massa, rapida, como se processa, ás vezes, nos derrames lymphogranulomatosos (TRENTI) —; apresentam densidade elevada (1020-1026) e constituem uma verdadeira emulsão, em cuja composição entram gorduras (gorduras neutras, acidos graxos, lecithina, cholesterina), entre cifras extremas que vão de 1,50 até 38 grammas por litro (caso de BARJON e CADE), associadas a pequena quantidade de uréa, a traços de assucar, de albuminas não classificadas, de serina, de globulina e de uma nucleo-albumina. Particularidade microscopica, a respeito da qual todos os autores são accordes — a acreditar-se em RAMOND (2) — é a seguinte: as gotticulas de gorduras livres faltam completamente nesses liquidos.

Conforme a predominancia da quota de gordura ou de albuminas, é licito distinguir-se nelles dois typos: liquidos exclusivamente gordurosos e liquidos albumino-gordurosos. Os primeiros se tornam totalmente limpidos e os segundos apenas parcialmente, sob a acção do reactivo de ADAM, de accordo com JOUSSET (1).

O ponto mais suggestivo no estudo dos derrames chyliformes é o que toca á pathogenia.

Por influxo de GUÉNEAU DE MUSSY, um dos mais antigos lidadores do assumpto, acreditou-se, primeiro, que o aspecto *pseudo-chyloso* proviesse da transformação gordurosa do pús, por qualquer motivo retido, em cavidade fechada, dentro da pleura: na impossibilidade de ser absorvido, e ao abrigo do ar e da contaminação microbiana, passaria elle por um processo de degeneração gordurosa — maceração e mortificação aseptica dos seus elementos cellulares, *cytolysé leucocytaire* com degeneração granulo-gordurosa protoplasmatica —, da qual resultaria, em definitivo, a sua lactescencia.

A' exclusividade dessa concepção, em parte ainda hoje acceita, oppuzeram-se algumas criticas. Duas objecções, pelo menos, a meu ver, abalam a hypothese de GUÉNEAU DE MUSSY, encarada isoladamente: a ausencia completa, absoluta, de pús — ha casos em que se não encontra um só globulo visivel no derrame — e o facto de, quando, após a punccão, o liquido se reproduz, elle vir, desde o inicio, já sob a fórmula chyliforme, e não, como seria natural, sob a de pús puro. Se houvesse sempre essa phase purulenta preliminar, não só o encontro do pús ainda não transformado seria frequente, como ao esvaziamento pleural deveria seguir-se um indispensavel periodo de formação chyliforme. E, depois, derrames que não contêm gordura senão em quantidades minimas, e que, portanto, não pôdem constituir o fruto exclusivo da degradação *granulo-gordurosa* de elementos cellulares purulentos, são capazes de apresentar igualmente o caracter chyliforme. A presença de outros componentes, que não gordurosos, proteicos — *metalbumina*, albuminas outras ainda mal determinadas, *glycoproteides*, *nucleo-albuminas*, a *globulina*, a *caseina*, a *diluição das albuminas* (RAMOND) — nos liquidos chyliformes, é sufficiente para dar-lhes a *opalescencia chyliforme* ou *chyloide*, independentemente do grau da cifra delles em gordura.

(2) RAMOND — "Conferences de Clinique Médicale Pratique", 10a. série. Vigot Freres, Editeurs. — Paris, 1932.

(1) Reproduzimos de RAMOND, para quem possa interessar, a fórmula do liquido de Adam:

Solução A	}	Alcool a 90	833 c. c.
		Ammoniac do Codex	30 c. c.
		Agua destilada — q. s. para 1 litro	
Solução B	}	Ether puro a 65	

Misturar 100 volumes de A a 10 volumes de B.

A cholesterina, por outro lado, que, como todo o mundo sabe, é uma substancia gordurosa, um *lipóide*, imprime aos transsudatos pleuraes, em que se encontra em relativa abundancia, apparencia que não é propriamente chylifórme, gordurosa, mas antes clara, com reflexos brilhantes, o que lhes valeu o nome de *pleurises scintillantes*. A comparticipação desses componentes, no typo do derrame, não actúa, pois, unicamente por sua distribuição *quantitativa*, mas, e sobretudo, pela *qualitativa*.

GRIGAUT (1) procurou correlacionar, chimicamente, a natureza do liquido com a sua riqueza em cholesterina, ahi dissolvida sob a fórma de etheres sáes, da seguinte maneira: *pleurises sero-fibrinosos*: 0,08 a 1 gr. 10; *pleurises purulentos*: 1 gr. 14 a 3 grs. 80; *pleurises chyliformes*: 3 a 5 grs., por 1000 grs. de liquido. Tentativa de eschematização, assim rigorosa, estarra com a especificidade estructural dos corpos suspensos no derrame. Mais do que os valores numericos, inflúe a preponderancia absoluta que a cholesterina possa ter relativamente a outras gorduras, de modo tal que ella represente, sósinha, a quasi totalidade dos corpos graxos e que principalmente figure, conforme reclamam BARBIER e TRICAUD (2), em estado crystalino.

Os derrames que a contêm sob esta fórma são os typicamente cholesterinicos. O lipóide entremostra-se, á simples inspecção visual, sob a feição de pequenos agglomerados de crystaes brilhantes, e dahi a designação de *pleuriz em palhetas*, que lhe tem sido tambem proposto; ou, então, quando de permeio a liquidos carregados, communicando-lhes a toda a massa reflexos sedosos. Nos liquidos transparentes, a cholesterina, pela abundancia de pontos scintillantes, póde assumir um aspecto de bello effeito, lembrando o de uma verdadeira "*chuva de ouro*", na expressão de CAUSSADE (BARBIER e TRICAUD). Outras vezes, ella é reconhecivel ao microscopio sómente: os seus crystaes collocados entre lamina e laminula, se sobrepõem uns aos outros, á maneira de uma pilha de ladrilhos, guardando cada um a configuração rhomboedrica caracteristica. O aspecto geral do liquido em que rebrilham é variavel: ora chylifórme, ora transparente; simplesmente citrino algumas vezes, purulento e hemorrhagico outras, tem-se visto de todas as côres, desde o amarello canario ao vermelho achocolatado.

Bacteriologicamente, é um liquido aseptico. Em um caso, o de SHARPE, cresceu o estaphylococco em cultura. Tratando-se de um germe commum, é possivel attribuir-se o facto á contaminação (STOCKMAN) — (3). BARBIER e TRICAUD encontram, no entanto, pelo exame directo, o bacillo de KOCH em uma doente na qual se praticára o pneumothorax.

O exame cytologico apprehende a existencia de leucocytos, quer polynucleares, ás vezes alterados em sua morphologia, quer, mais raramente, eosinophylos; de granulações gordurosas e de aggrupamentos hyalinos, vestigios de globulos brancos degenerados. A lymphocytose apparece nas fórmãs tuberculosas e, como pensam BONNAMOUR e seus collaboradores (1), ella não só traduziria a etiologia bacillar como seria variavel, e sempre em sentido paralelo, com a positividade da reacção de RIVALTA, quantidade de cholesterina e evolução da

(1) Apud WILLY LAZAR — "Pleurésies á cholestérol" — Librairie L. Rodstein — Paris. — *These de Paris*, 1934.

(2) BARBIER ET TRICAUD — "Pleurésies a cholestérine" — *Gazette de Hôpitaux* — no 75 — sept. — 1927.

(3) J. STOCKMAN — Les pleurésies a cholestérine — Librairie Marcel Vigne — Paris — *These de Paris*, 1924.

(4) BONNAMOUR, REVOL ET ROUCHÉ — "Étude de la cholestérine dans divers liquides pathologiques, en particulier dans les liquides pleuraux. Importance diagnostique et pronostique" — *Journal de Médecine de Lyon*, 5 avril, 1928.

doença. "Todo o derrame pleural rico, desde o inicio, em lymphocytos e em cholesterina, accusa origem tuberculosa". (BONNAMOUR).

*
* *

Mas, volvendo ao nosso doente, depois de hiato forçado aberto na exposição: a existencia da tuberculose e do pleuriz cholesterinico parece provada. A historia clinica, a evolução do mal, o quadro semiotico pulmonar, as provas de laboratorio — bacillo de KOCH na expectoração, hemosedimentação e indice de VELEZ indicativos de uma infecção evolutiva especifica —, de um lado, e os caracteres do liquido pleural, de outro, bastam para formar convicção a respeito. Resta estabelecer a connexão pathogenica entre o estado geral e a lesão localizada, ou, melhor, entre a doença e a affecção pulmonar. E aqui se impõe de novo a interrogação inicial: obedecerá o pleuriz á mesma etiologia? E, sendo assim, como vincular a producção da cholesterina á causa bacillar?

Antes de proseguirmos, convém que fixemos um pouco a attenção sobre o aspecto local da reacção pleural, imprescindivel para o desenvolvimento dos commentarios que se offerecem á construcção pathogenica.

O exame radiologico demonstrou, além das lesões bilateraes classicas da tuberculose fibro-caseosa chronica commum, um pleuriz, encapsulado por adherencias fibrosas rijas, organizadas, francamente perceptíveis pela resistencia que a agulha teve de vencer antes de attingir a bolsa liquida, e fruto de um processo pulmonar de typo escleroso, antigo e generalizado, segundo se infere tambem da retracção evidente da trachéa para o lado affectado.

A demonstração de que as adherencias isolavam realmente a collecção, do aparelho broncho-pulmonar, objectivou-se na circumstancia, comprovada, de não apparecer, no escarro, a substancia corante injectada na pleura, e no resultado na tracheo-bronchographia lipiodolica. Afigurou-se-me indispensavel essa preliminar, porque a purulencia e o encontro dos bacillos de KOCH em certos derrames ficam sujeitos á duvida de que possam provir, ou de contaminações secundarias, por infecções pulmonares de caracter geral, ou de communicações fortuitas com a arvore bronchica, realizadas, quer por intermedio de pyo-pneumothoraces consequentes a lesões bacillares abertas na pleura, quer, em sentido opposto, pelo mecanismo da vomica, pleurizes encystados que se abrem posteriormente nos bronchios. A vomica, com effeito, não é excepcional, no pleuriz cholesterinico. No caso de COYON, FIESSINGER e MEIGNANT (1), presente o bacillo de KOCH no escarro, seria facilmente concebivel a contaminação do liquido pleural. O doente vomitara, durante dias seguidos, pús escuro, cholesterinico, tendo a necropsia demonstrado espessamento consideravel da pleura, com symphyse mediastino-costodiaphragmatica em redor da bolsa liquida, que continha cerca de 300 grs. de pús achocolatado e estava inteiramente circumscripta pela massa fibrosa, á excepção do ponto em que se punha em contacto com os bronchios. Em um caso de BARBIER e TRICAUD (2) verificou-se igualmente a vomica fragmentaria, seguida de signaes de pyo-pneumothorax, e no outro, recordado ainda ha pouco, com bacillo de KOCH no liquido encontrado ao exame directo, a historia clinica justificava a presumpção de infecção secundaria intercorrente.

(1) A. COYON, N. FIESSINGER ET P. MEIGNANT — "Les pleuresies a cholesterine" — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, III série — XLVIII — 27 juin, 1924.

(2) J. BARBIER ET G. TRICAUD — "Les pleuresies a paillettes" — *Journal de Méd. de Lyon* — 5 decembre, 1927.

Mas, na quasi totalidade dos casos, observa-se a completa sequestração da collecção. Se o pleuriz cholesterinico não é sempre, segundo o affirmam alguns autores, "um pleuriz obrigatoriamente encystado", a immensa maioria assim o é. Verdadeiros abscessos frios da pleura, delles têm a lactencia evolutiva, a marcha torpida, arrastada, sem febre, ou intervallada de periodos remissos de pyrexia passageiros; a ausencia de signaes compressivos, não obstante a abundancia, ás vezes consideravel, do derrame, e da symptomatologia de impregnação toxica bacillar; a inesgotavel chronicidade dos phenomenos suppurativos; e ainda a feição local, caracterizada pelo espessamento da pleura, principalmente do seu folheto parietal. Nessas lojas fibrosas pleuraes, segregadas da economia pela rigidez de suas paredes, cuja espessura chega a alcançar, em determinados pontos, meio centimetro, transformadas ás vezes, pela antiguidade do trabalho inflammatorio, em verdadeiras cloacas cartilaginosas endurecidas, collecta-se um pús envelhecido, um "pús morto", na frase de FAISANS e AUDISTÈRE (Stockman), esteril, como que um residuo do processo já extinto.

A natureza aseptica do derrame difficulta relacionar-o directamente com a etiologia bacillar. Meios indirectos, como a inoculação na cobaja, argumentos de varia ordem, estatisticos, pathologicos, deducções clinicas, levam, porém, á conclusão de que, se a tuberculose não é o factor causal unico, pelo menos abarca a quasi unanimidade dos casos.

Já me referi, de inicio, no que entende com os derrames chyloformes em geral, ás estatisticas de SHAW e de DIEULAFOV, que attribuem origem tuberculosa a dois terços dos casos. As fórmulas cholesterinicas talvez reunam cifras ainda mais totalitarias. Agentes outros, apontados raramente, em uma ou outra observação — o estaphylococco, o pneumococco — ora figuram ao lado da tuberculose, manifestada claramente, antes ou depois do pleuriz, ora em condições de interpretações etiologica duvidosa. Assim, no caso de SHARPE, já referido, em que se encontrou o pneumococco, tratava-se de um tuberculoso franco; no de SCHULMANN — derrame apparecido quarenta annos depois de uma pneumonia — o tempo demasiadamente longo entre um facto e outro não consente nenhuma inferencia causal nitida; e no de STEIN (1), pneumonia aos 20 annos num homem de 45, morto de meningite tuberculosa e com lesões fibro-caseosas do apice esquerdo (o mesmo em que se collectou o pleuriz), a etiologia bacillar transparece em toda a evidencia. Outro tanto se poderá dizer relativamente á syphilis e ao alcoolismo. A primeira não conta em seu activo um só documento inapelavel. Nos casos de STOCKMAN e de COYON e FESSINGER, em que ella apparece nos commemorativos, a necropsia demonstrou lesões tuberculosas evolutivas. E, quanto ao alcoolismo — observações de FAISANS e AUDISTÈRE, de MEHU, de RUPERT — deve-se-lhe conferir antes o papel de uma concausa, que prepara o leito, como tambem succede á syphilis, para o acommetimento pleural bacillar, do que de factor determinante. O mais demonstrativo, no particular, é o de RUPERT, mas esse mesmo não escapa á contingencia de elemento propiciatorio do terreno para a localização primaria da tuberculose na pleura. E' o que parece ter-se passado no doente de PRIMANGELI (1), sem signaes clinicos e radiologicos de tuberculose, mas no qual a infecção se revelou biologicamente pela positividade da cuti-reacção.

Abro uma excepção, comtudo, para a molestia de HODGKIN, pelo parentesco etiologico que parece affectar com a tuberculose. Um caso de DALLA VOLTA e

(1) H. STEIN — "Cholesterol-thorax in tuberculosis. (Cholesterol pleurisy)". — *Arch. of Intern. Med.*, n. 3, March, 1932.

(1) R. PRIMANGELI — "Contributo clinico allo studio della pleurite colesterinica" — *Il Polclinico* — Sezione Pratica — Anno XLI — n.º 29 — 23 Luglio, 1934.

PATRIZI (2) aggregou, pelos caracteres do liquido, transsudato cholesterinico pseudo-chyloso, pelo quadro clinico insidioso e persistente e pela tendencia do derrame em se reproduzir rapidamente, os attributos fundamentaes dos pleurizes cholesterinicos verdadeiros.

Um autor argentino, MAININI, (3) conseguiu pôr em evidencia, em dois casos, pela inoculação do liquido em cobaias, as reacções gangliaes proprias da tuberculose experimental, e um outro, italiano, BEVERE (4), poude, servindo-se do mesmo processo, reconhecer lesões imputaveis ás fórmulas filtraveis do virus tuberculoso, invalidando assim, em parte, a negatividade dos resultados obtidos por outros observadores e baseados unicamente na pesquisa de lesões macroscopicas. Animas que, á primeira vista, pareciam indemnes de contaminação, mostraram-se tuberculosos á custa da technica da reinoculação e de pesquisas demoradas do bacillo de KOCH nos orgãos inquinados. Sabe-se hoje, depois de FONTES, que existem dois typos de tuberculização experimental na cobaia: a fórmula classica, de evolução caseósa bacillar, e a fórmula atypica, de impregnação virulenta. Todo o systema ganglial, e os ganglios tracheo-bronchicos em particular, pôdem abrigar, em seu seio, na ausencia completa do chamado cancro de inoculação, da adenite satellite e das lesões nodulares visceraes, o virus tuberculoso, susceptivel de transmutação bacillar posterior, mediante reinoculações successivas no animal receptivel. Inspirado nessas directrizes, BEVERE conseguiu provocar na cobaia, em que injectara o liquido pleurico cholesterinico, reacções semelhantes ás produzidas pelas fórmulas filtraveis do virus tuberculoso.

Não menos expressiva em favor da tuberculose é a physionomia clinica desses derrames. A frequencia com que elles coexistem com outras manifestações organicas da doença, a preferencia que dão ás pessoas de passado bacillar, o facto da involução cholesterinica se enxertar muitas vezes sobre derrames a principio sero-fibrinosos, por vezes inflammatorios pela prova de RIVALTA, suspeitos, portanto, de bacillose, e a lymphocytóse são outros tantos elementos em prói daquela origem.

Calha aqui uma reflexão pertinente ao nosso caso. Como devemos lhe interpretar a fórmula lymphocytica do derrame e a negatividade da reacção de RIVALTA? A primeira, facilmente, está dentro do quadro hematologico classico: é a expressão cytologica habitual da bacillose. Mas a negatividade da prova de RIVALTA?

BONNAMOUR, REVOL e ROUCHÉ prestabeleceram a positividade della nos liquidos cholesterinicos inflammatorios. O trabalho em que se baseiam esses autores foi feito em liquidos pleuraes, sero-fibrinosos na maioria; nenhum, porém, cholesterinico. Ora, a reacção de RIVALTA especifica a presença de albuminas, da fibrina designadamente, e nos velhos derrames lactescentes, pobres em elementos cellulares e em gorduras, reduzidos quasi á cholesterina, como no nosso, não poderia ser positivada uma prova que presuppõe a existencia de substancias de ha muito já completamente desaparecidas.

Uma particularidade etiologica que resae da casuistica publicada é a attracção da doença para o sexo masculino. Em 27 casos reunidos na these de LAZAR, contam-se sómente 4 mulheres. MALAGUTI, dando cõta a todos os co-

(2) A. DALLA VOLTA e C. PATRIZI — "Linfogranulomatosi maligna" — Casa Editrice Vallardi. — Milano, 1929.

(3) CARLOS MAININI — "Pleuresias a colessterina y tuberculosis" — *La Semana Medica*, XXXIII, n. 8 — 25 febrero, 1926.

(4) LORENZO BEVERE — "Contributo allo studio della pleurite colessterinica (Etiologia e patogenesi)" — *La Riforma Medica*, n. 18 — 4 Maggio — 1931.

nhecidos até 1929, eleva o numero a 44. BEVERE, de quem aproveito a informação ultima, não faz, porém, ao relatal-os, discriminação de sexos.

*
* *

Dois pontos da pathologia dos derrames cholesterinicos ficam assim bem assentados: o caracter recluso da collecção e a sua natureza tuberculosa. Acrescentemo-lhes outro: são pleurizes antigos, cujo inicio remonta a 20, 30 (caso de BARBIER e TRICAUD) e até a 40 annos (observação de SHULMANN).

Insisto em destacar estas particularidades, porque irão servir de fundamento ás differentes hypotheses aventadas para explicar a pathogenia da formação cholesterinica.

Tres theorias acódem a esse intento: a theoria sanguinea, da *hypercholesterinemia*; a local, *pleurogena*, e a, a qual se poderia chamar *intrinseca*, que attribue aos proprios elementos constituintes do derrame a possibilidade de dar origem á cholesterina.

Todas ellas têm pontos vulneraveis.

A theoria sanguinea tem sido defendida ou repudiada, consoante o teór dos valores de cholesterina no sangue, encontrados por este ou aquelle observador. Segundo essa concepção pathogenica, o excesso de cholesterina hematica se reflectiria na collecção retida na pleura e nella se sedimentaria, á maneira dos *depositos de cholesterina* — o xanthoma, o xanthelasma —, estudados por CHAUFFARD, GRIGAUT e GUY-LAROCHE nos estados geraes de hypercholesterinemia. Contra ella falam: as cifras normaes e sub-normaes da cholesterinemia, assignaladas em muitos casos; o facto, realçado por GRIGAUT e BONNAMOUR, da dissociação dos valores cholesterinicos achados no serum e no derrame; e a resistencia que a pleura espessada possa oppôr á penetração da cholesterina exterior. Depois, na tuberculose, a concentração da cholesterina sanguinea é variavel, ao compasso da evolução da doença. EICHELBERGER e Mc. CLUSKEY (1) mostraram que, nos casos graves, as taxas são sempre baixas pela retenção local do lipóide, desviado para a reparação dos tecidos lesados, ao passo que a hypercholesterinemia se verifica sómente quando a cholesterina cellular se desloca dos tecidos para o sangue, na luta organica contra as intoxicações. Quer dizer: num caso, de mau prognostico, indice cholesterinico sanguineo baixo e dos tecidos, alto; no outro, de bom prognostico, indice de cholesterinemia alto e local, baixo. Qualquer dessas alternativas não se concilia com o que se regista nos pleurizes cholesterinicos. Ha casos em que a cifra pleuritica subiu tanto (a 45 grs. na observação de HEDESTRON), que deveria, alem de inculcâr mau prognostico, actuar como uma verdadeira expoliação da cholesterina sanguinea; e nos outros, nos de evolução favoravel, se a cholesterina dos tecidos passa para o sangue, não haverá logar para os depositos locaes da substancia em apreço. A evolução igualmente lenta num e noutro caso não se compadece com a diversidade prognostica apregoada.

Outro argumento contra a these da hypercholesterinemia repousa nos resultados negativos colhidos por BEVERE, pela prova da *intra-dermo-reacção cholesterinica*, instituida por LOEPER, LEMAIRE e LESURE (Lazar), prova que praticada, quer com oleo cholesterinado a 3 ou a 5 %, quer com uma suspensão colloidal de cholesterina, é sempre positiva no curso do xanthoma e de outros

(1) L. EICHELBERGER e K.-L. Mc. CLUSKEY — "Chemical studies in tuberculosis. Plasma, proteins, cholesterol and corpuscle volume". — *Arch. of Intern. Med.*, vol. 40, number 6 — December, 1927.

estados ligados á hypercholesterinemia. Ella surpreende, se assim se póde dizer, a transformação *in situ* da cholesterina, do estado colloidal para o crystalizado.

Partindo, ao invés, da noção de que a taxa de cholesterinemia póde ser regulada pela de cholesterina local, MAININI emittiu a hypothese, de accordo com idéas geraes, já formuladas por CHAUFFARD, de que o facto primario pudesse residir na propria membrana pleural: é a *theoria pleurogena*. Dar-se-ia então um processo de degeneração lipoidica das camadas mais internas da pleura, verdadeira *xanthomatose pleural*, e a cholesterina formada na espessura da serosa chronicamente inflammada, espessada, dura e fibrosa, ahi se accumularia, logrando passar, parte para o exshudato pleural, onde appareceria em solução ou precipitada, e parte para o sangue.

Entre as theorias sanguinea, geral e pleurogena, local, ANGELINI achou logar para o meio termo de uma terceira hypothese, em virtude da qual a pleura funcionaria como uma membrana semi-permeavel interposta entre o meio interno e o derrame. Qs ethers saes cholesterinicos do serum sanguineo poderiam passar para a cavidade pleural. Uma vez ahi, e dissociados em seus componentes, a cholesterina, insoluvél, precipitar-se-ia em crystaes, que não poderiam mais retornar ao sangue, devido á mutação operada em seu estado physico. Arruinam um pouco, essa aliás simples conjectura, as pesquisas da permeabilidade pleural, empreendidas por BEVERE e ROUILLARD e NATIVELLE (1) A permeabilidade pleural, segundo demonstram as provas de eliminação provocada (injecções intra-pleuraes de salicylato de sodio, 2grs. por 20 c.c. de agua destillada), reduz-se nctavelmente nesses casos. Ao passo que o rythmo de eliminação do corante se completa ordinariamente, nos pleurizes sero-fibrinosos tuberculosos communs, dentro de 24 horas, attingindo o maximo de concentração urinaria entre 4 e 12 horas após a injecção, no cholesterinico o prazo se dilata para 48 horas, e a concentração se accentúa mais entre 18 e 30 horas.

No nosso doente, a substancia corante appareceu na urina, nos dias immediatos á injecção. Infelizmente, por motivos que não importa mencionar, não se poude estabelecer se houve retardo no apparecimento do azul de methyleno urinario.

A terceira theoria, a *intrinseca*, procura explicar os phenomenos por modificações que se processariam na propria collecção, pleurica. A cholesterina derivaria da destruição dos globulos brancos, longament eaprisionados em cavidade fechada e desprovida de capacidade de absorpção, assim como os derrames chylifórmes gordurosos, segundo admittiu outróra GUÉNAU DE MUSSY, se originariam da degeneração gordurosa leucocytaria. De facto, a cholesterina pre-existe nos leucocytos, em quantidade alta (5,20 por 1.000), sob a fórmula do chamado *complexo lipoido-proteico*, de GUY-LAROCHE. Por outro lado, fazendo parte integrante de todos os tecidos organicos em condições physiologicas, ella é particularmente abundante, em condições pathologicas, nos liquidos (exshudatos pleuraes) e productos (substancia caseosa dos pulmões e ganglios) de natureza tuberculosa (BONNAMOUR). NOEL FIESSINGER, a seu turno, assignalou a presença de uma lipase nos exshudatos chronicos ricos em lymphocytos e capaz de decompór as gorduras neutras em glycerina e acidos graxos. A desintegração não vae até a cholesterina, mas, facto curioso, nos derrames agudos, de reacção leucocytaria polynuclear, não se dá a mencionada transformação. E' um apanagio dos "derrames chronicos, pleurizes e hemothoraces antiquissimos, e como esses derrames são a um só tempo carregados de cellulas em degeneração gordurosa

(1) ROUILLARD ET NATIVELLE — "Un cas de pleurésie a cholestrine: présence d'un ferment lipasique dans l'épanchement" — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris* — 30 Décembre, 1927.

e de cellulas lipasicas", inclina-se FIESSINGER para "attribuir um papel a esses dois factores, sem suggerir, todavia, o modo pelo qual se opera a transformacão". (STOCKMAN).

Outros pesquisadores têm encontrado *lipases* nos liquidos lymphocyticos tuberculosos. ROULLARD e NATIVELLE isolaram uma *monobutyrylase* e BEVERE uma *tributyrylase*.

O reparo feito a proposito dos derrames chyliformes resurge, porém: a completa ausencia de leucocytos nos liquidos cholesterinicos. Contornar-se-ia a dificuldade, segundo conjecturam ROULLARD e NATIVELLE, imaginando-se que esses elementos, presente em phase anterior, recente do derrame, já teriam desaparecido, deixando, todavia, a lipase ahi retida pela impermeabilidade pleural.

Além da fonte leucocytaria, a cholesterina poderia emanar de modificação directa das gorduras existentes no derrame, no pensar de BARBIER e TRICAUD. Não se chegou ainda, por via chimica, á cholesterina, partindo-se das gorduras. Mas LIFSCHUTZ obteve, por oxydación do acido oleico, uma substancia que lhe é proxima, o acido cholesterinico.

Seja, porém, por uma simples liberaçáo da cholesterina contida normalmente nos leucocytos, seja pelo determinismo mais complexo da degeneraçáo cholesterinica desses elementos — a desintegraçáo progressiva, a par da reabsorpçáo lenta, explica o resto: o derrame, concentrando-se, acaba por encerrar sómente substancias não modificaveis, das quaes se crystaliza lentamente a cholesterina.

Transpondo a questáo para o campo da pesquisa experimental, BARBIER e TRICAUD lembraram tentar se seria possivel obter-se *in-vitro*, sob a só influencia do meio pleurítico, o enriquecimento em cholesterina de liquido punccionado. Recolheram em frascos asepticos, fechados com as precauções necessarias, cerca de 300 grs. do exshudato cholesterinico e, por meio de dosagens repetidas (durante mez e meio) inquiriram as suas variações numericas, tendo as successivas avaliacões evidenciado innegavel augmento da cholesterina, em cifras não compatíveis com enriquecimento que se pudesse imputar tão sómente á evaporaçáo.

*
* *

Da longa série de factos trazidos á citação, póde-se concluir que, se a produçáo cholesterinica se liga á etiologia tuberculosa, não será através da cholesterinemia. Basta attentar-se no grande numero de doenças que se acompanham do augmento da cholesterina do sangue e na extrema raridade dos derrames desse typo, para avaliar-se a impossibilidade de ajustar-se um facto ao outro. Só as hypotheses locais têm applicação logica na pendencia: ou a cholesterina provém da propria pleura, ou do liquido nella encerrado.

Biologicamente, a riqueza em cholesterina dos tecidos tuberculosos e a influencia da reacção leucocytaria lymphocytica na formaçáo do lipoide *in situ*, constituem precipuamente os corollarios etiologicos aproveitaveis á comprovaçáo da crigem bacillar dos derrames dessa especie. A clinica, porém, adduz outros argumentos em favor da these. A longuissima evoluçáo do mal, a natureza aseptica do liquido e o character estrictamente localizado do processo morbido, são caracteristicos facilmente compreensiveis dentro da pathologia da infecção bacillar e inapplicaveis a qualquer outra etiologia. Um pleuriz purulento de outra natureza, ou se resolveria pela vomica, pela cura cirurgica, ou conduziria a exito local. A tuberculose é bem essa molestia chronica, de curso moroso, principalmente nas fórmas fibrosas, em que os focos de calcificaçáo demarcam as barreiras que o organismo oppõe á generalizaçáo do mal, exigivel para que se effectue, nos derrames, a saturaçáo do meio e a consequente deposiçáo vagarosa

dos *crystaes cholesterinicos*. E a calcificação, e até a ossificação da pleura, são achados de necropsia frequentes nos derrames cholesterinicos. No caso de STEIN, já citado, a invasão fibrosa — pleura parietal calcificada, ossificada — estendida-se também ao lado sã, sob a fôrma de um pequeno nódulo de calcificação na região axillar direita, pouco acima do diaphragma. (Fig. III); e no de LAGOS GARCIA (1), a collecção liquida, encystada, determinou uma figura radiologica *sui-generis*, em forma de pera, cuja parte mais ampla, inferior, se projectava na base do pulmão, confundindo-se com as sombras do lobo direito do fígado e auricular homologa, e cujo vertice, superior, ascendia á altura da IV costella.

A longa duração do pleuriz depende da sua incommunicabilidade. SCHLESINGER já havia reparado que os derrames dos velhos persistem por muito tempo, e attribuindo isso á diminuição do poder de absorpção das paredes pleuraes, em consequencia de alterações arterio-escleroticas. de que resultam modificações estruturales (espessamento geral e transformações cartilaginosas parciais) da membrana (WEEMS) (2).

Finalmente, a predilecção pela pleura exemplifica igualmente ponto de reconhecimento da tuberculose. MAININI, tendo em vista a raridade da formação cholesterinica em outros sectores do organismo, chegou mesmo a lembrar que talvez o facto estivesse vinculado á funcção lipolitica do pulmão. Em uma observação de DANIEL e PUDER (3), registou-se duplo acometimento pleural e pericardica. De liquidos asciticos cholesterinicos conhecem-se rariissimos exemplos — casos de UDAONDO (4), de NEUBERG, de ZUCCOLA — mas a frequencia delles, em esmagadora desproporção com a localização pleural, trahe o caracter verdadeiramente excepcional da occorrenca.

*

A descripção clinica ficou implicitamente. incluida em diferentes passos da presente explanação.

Menos do que entidades clinicas geraes, os pleurizes cholesterinicos são estados pulmonares localizados. A evolução protraida do mal faz-se habitualmente á sorrelfa, á margem de manifestações subjectivas, sem repercussão compressiva, sem febre, sem tosse, sem dores. O proprio estado geral é pouco attingido. A dyspnéa apenas, desgarrando dessa unanimidade, apparece frequentemente. E' o symptoma mais accusado na historia clinica da doença. O nosso caso, neste particular, não é bem representativo da especie. Sendo um tuberculoso evolutivo, a sua anamnese e o exame semiotico recolheram dados mais abundantes do que os communs nos pleurizes desse genero.

O quadro physico também se prejudica em sua exteriorização semiotica, pela estrutura encystada e rija da bolsa pleuritica. Assim, ás vezes, devido ao enclausuramento, assumem posições insolitas — pleurizes axillares, posteriores, suspensos —; o envoltorio pleural espesso póde conservar o fremito vocal e o silencio respiratorio ser menos expressivo. A propria punccão póde resultar negativa pelo mesmo motivo. A agulha não consegue transpôr a barreira pleural, deixando a impressão diagnostica de um pachypleuriz residual. CAUSADE viu a agulha quebrar, uma vez, ante a muralha pleural, sem attingir a ca-

(2) B. F. WEEMS — "Cholesterol hydrothorax. Observations upon a case". — *The Am. Journ. of the Med. Scienc.* — Vol. CLVI, 1918.

(3) GABOR DANIEL UND S. PUDER — "Perikarditis et Pleurites cholesterinea". — *Virchow's Arch. fuer Path. anatomie und physiologie und fuer Klinische Med.* — Heft J — 15 Juni, 1932.

(4) C. BONORINO UDAONDO e A. VADONE — Cirrhose hepatiche avec ascite cholesterinique — *Revue Ind-Americaine de Méd. et de Chirurgie* — Tmo I — Juillet — 1930.

(1) CARLOS LAGOS GARCIA — Derrame pleural con colestearina — *La Semana Médica* — 18 Febrero — 1926.

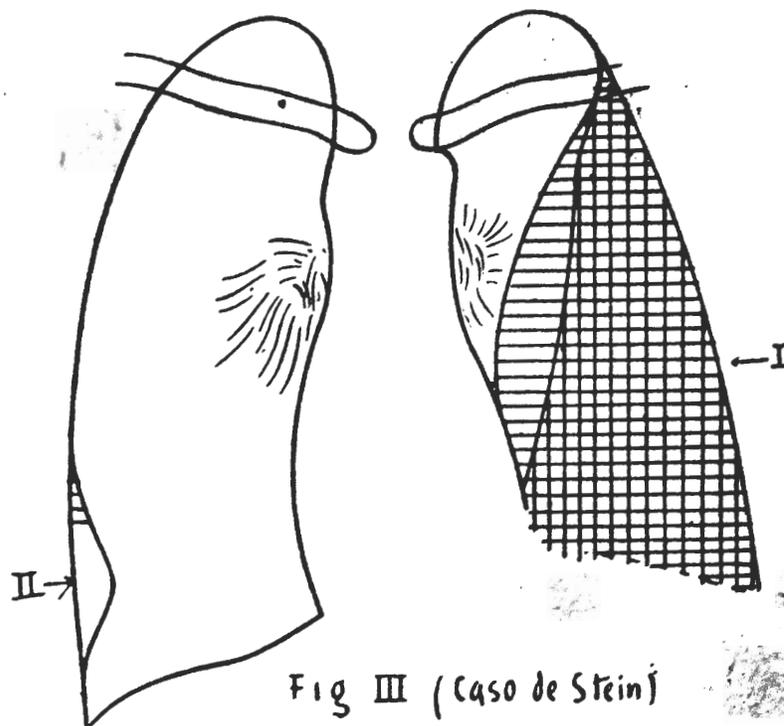
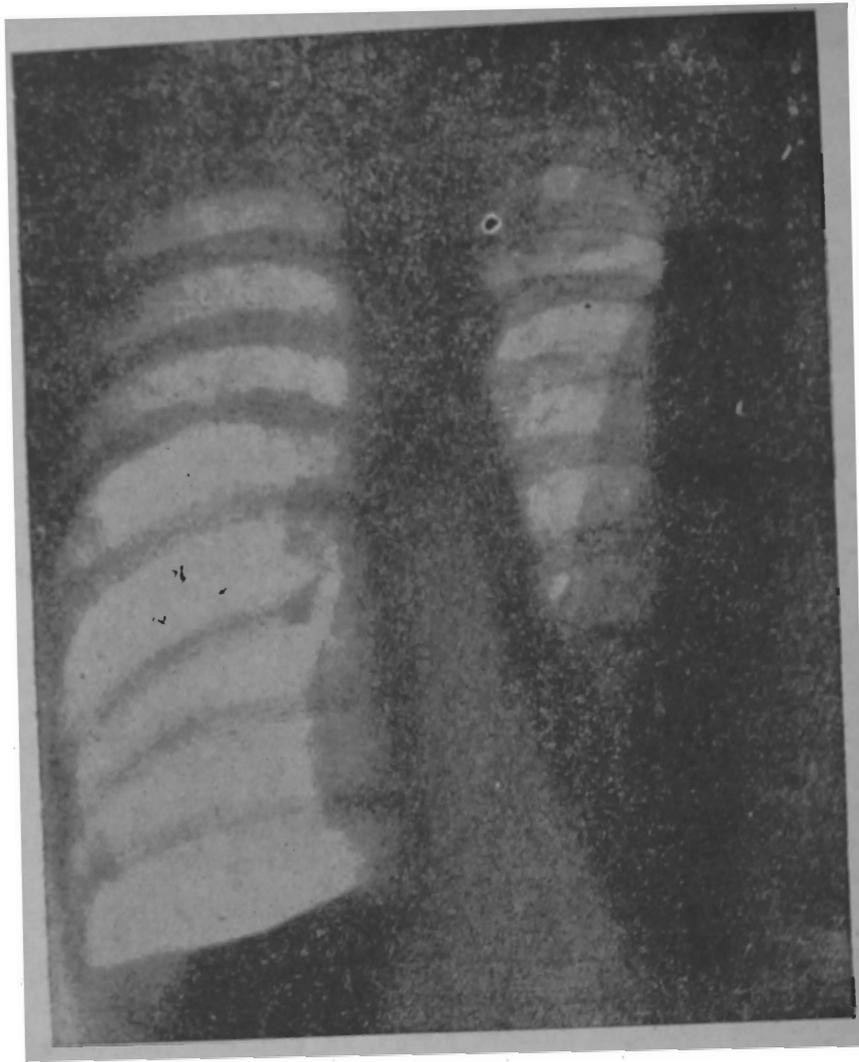


Fig III (caso de Stein)

- I — Opacidade parcialmente calcificada da base e região axillar esquerdas;
- II — Pequena zona de calcificação da base direita, pouco acima do diaphragma.

mada liquida (STOCKMAN). A retracção do hemithorax correspondente á lesão tem sido notada em alguns casos (ROUILLARD e NATIVELLE).

Os signaes de escuta — sopro, pecteroiloquia aphony, egophonia — são defectiveis. LAZAR accentúa a frequente discordancia entre a pobreza da signalética physico-funcional e o volume do derrame, collectado inicialmente, não raro na grande cavidade, mas que, a pouco e pouco, se vae restringindo pelas adherencias, de sorte a ir occupar, por fim, uma porção cada vez mais angustiada do ambito pleural.

*
* *

Para finalizar, duas-palavras sobre o prognostico e tratamento.

O prognostico, genericamente, por si mesmo, não é compromettedor; mas está ligado, em cada caso, á evolução e á gravidade da tuberculose de que a affecção pleural é apenas uma consequencia. Aparecendo, todavia, nas fórmulas fibrosas chronicas da bacillose, requisitos essenciaes, mesmo, para a sua realização, vem dahi a relativa benignidade desses derrames. Por si sós, nada exprimem: a sua sorte prende-se ás causas geraes que os condicionam.

Quanto ás indicações therapeuticas, devem ser obedecidas as nórmas classicas das chamadas tuberculoses cirurgicas: quanto menos se tocar no derrame, melhor. Como todo o abcesso frio, o pleuriz cholesterinico tem uma tendencia irresistivel para a fistulização, quando aberto cirurgicamente. Ha noticia, contudo, de uma cura, por pleurotomia aseptica, o caso de CHAUFFARD (LAZAR). LAZAR preconiza o pneumothorax, afim de impedir, pelo augmento da pressão intrapleural, a reiteração incessante da producção liquida. O processo, porém, collide com a existencia do espessamento pleural, circumstancia pouco adequada á sua exequibilidade pratica. Para BARBIER e TRICAUD, a thoracoplastia, limitada á região do derrame, seria a operação de escolha, diante de certos casos rebeldes e de exshudação inestancavel.

Acerca do problema psicologico das tendencias

Pelo Dr. Cunha Lopes

Docente de Clínica Psiquiátrica da Universidade do Brasil
RIO DE JANEIRO

I. — INCLINAÇÃO E TENDENCIA.

Tendencias, inclinações e disposições são termos empregados quasi indifferentemente para significar "um conjunto de possibilidades que se manifestam no individuo sob a pressão das circumstancias". E notemos que para esse efeito não se encontram termos menos equívocos. Basta lembrar que, para designar esses fatores internos da conduta do individuo, essas possibilidades, as expressões que se multiplicam carecem inteiramente de rigor. Aparecem a cada passo tomados mais ou menos no mesmo sentido os termos *tendencias, inclinações, instintos, pendores, sentimentos, afeições, apetites, solicitações, gostos, disposições, aptidões, faculdades, etc.*

No homem, muito embora todas as tendencias e aptidões tenham raizes instintivas, não mais encontramos o instinto puro: ele aí está revestido de formações secundarias, modificado pela experiencia, reflexão e tradição. Talvez isso mesmo traga á natureza humana, algumas imperfeições e discordancias. Mas a desarmonia mais grave, diz DASTRE, está entre as funções fisiologicas e os instintos que as subordinam. Num organismo regularizado, lentamente desenvolvido por adaptação, os instintos, como os órgãos, deveriam estar em relação com as funções. Todos os atos verdadeiramente naturais são solicitados por um instinto cuja satisfação é uma necessidade e um prazer. O instinto materno desperta no momento proprio nos animais e desaparece desde que a progenie não tem mais necessidade de auxilio. Particularmente, ao homem permitiu a natureza que, ao mesmo tempo, pudesse ele "iludir esses instintos e dar-lhes satisfação por outros meios diferentes da execução dos atos fisiologicos em virtude dos quais existem". Assim, a inclinação amorosa e o instinto da reprodução nascem nele antes da puberdade. CANOVA sentiu o amor aos 5 anos; DANTE enamorou-se de BEATRIZ aos 9 anos; e BYRON com 7 anos incompletos amava já MARIA DUFF.

Alguns psicologos pretendem estabelecer distincção entre disposições, inclinações e tendencias. "Inclinações" designam "mais especialmente os movimentos afetivos, movimentos que nos conduzem para um objéto, enquanto "tendencias" encerram uma idéa dinamica". Toda tendencia seria um começo de movimento ou, pelo menos, exerceria seus efeitos sobre a motilidade. Tais subtilezas terminologicas têm carecido de acatamento entre os autores, e os

vocabulos *disposições, inclinações e tendências* são, as mais das vezes, usados como sinónimos. Têm eles, aliás, alguma coisa de comum e designam caracteres *duráveis, permanentes, continuos*, da vida afetiva. O que caracteriza a tendência, enfim, é o conjunto de excitações-reações que nos aparece ligado a uma mesma finalidade dinamica.

Na complexidade da linguagem científica, muito importa estabelecer a noção precisa do termo que se emprega. E', pois, no sentido de JANET que definimos tendência: "uma disposição para responder a determinadas reações".

Outros psicólogos procuram sublinhar a diferença entre tendência e instinto. Segundo HÖFFDING, todo prazer ou toda dor põem mais ou menos em movimento o organismo. A forma e o sentido deste movimento são determinados pela estrutura original do organismo. Se o movimento é as mais das vezes ineficaz descarga da energia despertada, quando não nocivo, é noutros casos (nos atos instintivos) um esforço apropriado para aproximar ou afastar do objecto. "Existe tendência quando este esboço involuntario se faz sentir na consciencia com certa representação do fim a que conduz".

Por final, podemos dizer com GENIL-PERRIN que, a cada uma de nossas funções, correspondem tendências, necessidades, appetite, desejos, inclinações. A' função de nutrição, por exemplo, prendem-se a fome e a sede, a necessidade de beber e a de comer, que nos impõem a realização de atos necessarios á reparação de nosso organismo e o entretenimento de nossa vida celular. Nesta necessidade primordial, encertam-se inclinações, a apetencia eletiva para tal ou tal categoria de alimentos. A necessidade é a expressão da tendência instintiva bruta. A inclinação é a sua manifestação mais ou menos graduada (GENIL-PERRIN).

2. — CRITERIO DE CLASSIFICAÇÃO DAS TENDENCIAS.

Reina absoluta falta de unidade de vistas entre os psicólogos no que se refere á classificação das tendências. De DESCARTES a RIBOT, muitas tentativas foram realizadas no sentido de se chegar a uma sistematização. A unidade da tendência está em sua "finalidade dinamica". Assim, pareceria arbitraria, toda a distincção possivel. Mas, para que "duas tendências possam distinguir-se não é necessario que elas não estejam a serviço de uma mesma tendência, e sim, é bastante que cada uma tenha finalidade dinamica, capaz de definir-se independentemente da tendência dominante". Por exemplo: posso definir, diz DE LA VAISSIERE, todas as excitações-reações concernentes á conservação do individuo sob o titulo de "tendência de conservação individual", pois que os elementos assim determinados se agrupam numa função com finalidade precisa independentemente de toda outra tendência; da mesma sorte, na tendência de conservação individual poderei legitimamente distinguir a tendência de nutrição e a tendência de defeza contra a agressão". E, assim, indefinidamente através de subdivisões, teriamos, o criterio de recomendavel classificação. As tendências principais seriam divididas em outras secundarias e estas subdivididas. JANET assenta sua classificação na teoria evolutiva: as funções mais antigas e mais elementares são ao mesmo tempo funções fundamentais. Destas derivam as funções mais complexas e mais tardias da serie animal. Admitindo um tal principio JANET distingue quatro grupos, a saber: 1.º tendências vitais desencadeadas pela impressão subjetiva e que se encontram nos infimos graus da escala zoologica (nutrição e reprodução); 2.º tendências que envolvem a distincção pratica entre sujeito e objecto, contendo o grupo antecedente e mais tendências que se diferenciam segundo o objecto é util ou nocivo; 3.º tendências sociais, nas quais os outros seres são considerados como pessoa tendo um eu;

4.^o tendências ideais e desinteressadas. O critério que presidiu á hierarquização das funções satisfaz plenamente a ordem natural que vai das tendências primitivas ás secundárias e mais complexas, ás tendências desinteressadas.

3 — DIFERENTES ESPECIES DE TENDENCIA

As diferentes especies de tendencias classificadas, segundo a natureza de seu objeto, são: as que se relacionam com a nossa pessoa física (tendências organicas, vitais ou "apetites") e as que se relacionam com a nossa pessoa moral (tendências morais); as que nos levam á procurar a companhia de nossos semelhantes (tendências sociais), e as que nos levam acima do mundo real (tendências ideais ou desinteressadas). Enfim, sintetizando, resulta a seguinte triplice divisão: 1) tendências pessoais; 2) tendências sociais, e 3) tendências impessoais.

1) *Tendências pessoais* — As tendências pessoais compreendem as tendências físicas, organicas ou vitais e as tendências morais ou espirituais. Aqui as fórmulas da conduta marcham do estado instintivo mais ou menos puro, até as relações complexas. Uma tal disposição, inata especifica, é que conduz o recém-nascido a procurar o seio materno; que o põe em comunicação com o meio, e mais tarde, com o despertar da sexualidade, ela realizará a ligação do passado ao futuro pelo ato gerador. E' esta tendência que, por final, tende ao maximo de realização e perfeição; é a vida em sua modalidade primitiva, os instintos, e depois em sua modalidade mais elevada, orientada pela propria inteligência. Ordinariamente, enumeramos tres instintos: conservação, reprodução e socialibilidade. Mas cumpre acentuar: a que é do instinto de conservação que provém a noção de propriedade, a de poder, a de bem estar e, com toda a probabilidade, a noção de sociabilidade, onde "os sentimentos altruistas não seriam mais que o egoismo dissimulado", pois que "as virtudes se perdem no interesse como os rios se perdem no mar"; b) e que é o instinto de reprodução, que faculta a noção de amor. Sabemos aliás que qualquer que seja a tendência, para os moralistas, ela traz o timbre de egoismo, "amor de si e de todas as coisas para si". LA ROCHEFOUCAULD sustenta essa tese. A critica encontra aí muitos equivocados. Por definição, no ponto de vista subjetivo, toda tendência consiste na "procura de uma satisfação pessoal". As tendências pessoais visam a conservação do individuo, a defesa de seus interesses vitais. Efetivamente, estas tendências constituem o egoismo, mas no bom sentido: amor que todo ser tem naturalmente por si (*amor proprius, self-feeling, Selbstgefühl*) e que exprime o eu, a pessoa tomando conciencia de si mesma.

1.^o — As fórmulas primitivas, as *tendências vitais*, resumem-se no instinto de conservação de individuos e da especie (reprodução). São os apetites, fórmulas que independem da reflexão e da experiencia. A fome e a sede, o discernimento do valor alimentar geral ou especial dos objetos são funções instintivas muito complexas com respostas inatas (mamar, sugar, mastigar, beber). O equilibrio (reação á queda), a locomoção (gatinhar, andar), a postura erecta, a assentada são igualmente preformadas, embora subordinadas a certa maturação do sistema neuro-muscular. "E' inexato que a criança aprende a andar e a manter-se de pé, e os exercicios prematuros que se lhe impõem são inuteis e perigosos" (GUILLAUME). Tambem se compreendem neste dominio atividades musculares (exercicios espontaneos, brinquedos), atividade exploradoras dos orgãos sensoriais, etc., bem como a fadiga e o ritmo normal do sono, que constitue atitude de "defesa contra perigosos excessos da atividade". As tendências primarias que dizem respeito á conservação da especie envolvem a psicologia do sexo. O instinto sexual desabrecha marcando particularidades de gosto, de brinquedo, de preferencias desde a infancia.

2.º — Desbordando a individualidade física, surgem as *tendencias morais* que podem ser analisadas nas diversas esferas da atividade psiquica. E destarte notamos na vida representativa, a curiosidade que nos leva á procura da verdade ou estoura que já se encontra nos animais superiores e é peculiar aos basbaques e a toda casta de passeadores, e a credulidade, etc. Na vida afetiva, a procura de emoções, antes sensações penosas que o vazio de emoções e muitos procuram emoções artificiais (viagens, teatro, aventuras), e a atividade estetica, a atração para o belo, que se radica na necessidade de exercicio dos sentidos (sobretudo da visão e da audição): aprendemos com Aristoteles que o olho tem necessidade de vêr e o ouvido de escutar: as côres e os sons nos atraem e nos deslumbram dentro de seus limites normais. Na vida ativa, a propriedade, que se traduz pelo fato de que o homem quanto mais possui, mais deseja possuir, e a autoridade que o desejo de rivalizar e de dominar.

2) *Tendencias sociais*. — Passando da animalidade á humanidade, diz RIBOT, a situação continúa a mesma e a tendencia á vida social, apesar de suas multiplas adaptações, não muda de natureza; no fundo está sempre uma solidariedade e uma reciprocidade de serviços determinadas pelas condições da existencia humana e como estas variaveis. Distinguem-se todavia fórmulas secundarias de sociabilidade que são efeitos da vida social e fórmulas primarias que são suas condições. O instinto gregario de certas especies de hemipteros projeta-se até nós através das elaborações lentas por que passou a organização da sociedade. A colmeia e o formigueiro são exemplos dessa tendencia a aglomerar fugindo á solidão sem outro beneficio que o de viver junto. A coletividade humana apenas se complica. As tendencias sociais tomam feições tradicionais e sofrem a influencia da educação. Procuramos o nosso semelhante e simpatizamos com ele, copiamos suas atitudes. Na criança vemos a inclinação para os brinquedos coletivos, no adulto os pendores para participar das multidoes, onde o individuo esquece sua personalidade e se absorve na vida coletiva, seja como autor, seja como espectador". Sem duvida, as festas, os espectaculos, jogos sociais, ceremonias nacionais ou religiosas, que se encontram em todos os grupos humanos, assumem fórmulas institucionais precisas, mas sua possibilidade resulta de uma sociabilidade nativa e constitucional no ser humano (GUILLAUME). A sociabilidade leva naturalmente as pessoas a se agregarem, a aproveitarem os serviços, a simpatizarem-se e a partilharem as afeições. Quatro principais especies de tendencias aqui se concretizam: 1) as tendencias eletivas (amor e amizade); 2) as domesticas afeições de familia: amor conjugal, paternal e materno, fraternal e filial); 3) as patrioticas (amor da patria, patriotismo); 4) as filantropicas (amor da humanidade, benevolencia e beneficencia).

3) *Tendencias impessoais*. — As tendencias impessoais, superiores ou ideais são aspirações que nos elevam acima do mundo real. Também ditas aspirações racionais por isso que envolvem o uso da razão. Tentando atingir a maxima perfeição, o divino, o ideal, as inclinações superiores jamais poderão chegar á plenitude de suas satisfações, que visam o ideal, pois o ideal paira no infinito. Comumente descrevem-se quatro especies de tendencias ideais: 1) o amor do verdadeiro; 2) o amor do belo; 3) o amor do bem, e o sentimento religioso.

Na genese destas tendencias complexas, desinteressadas, ja'em todas as etapas evolutivas. A propria religião, originariamente, particularista, limitada á tribu, á cidade ou nação, é depois universalizada, ecumenica. Em que pese a opinião de LA ROCHEFOUCAULD, as tendencias desinteressadas existem, e nem sempre a amizade ou a bondade são ditadas por motivos interessados, a amizade é um amor de escolha não ha duvida, ma também é uma virtude. Embora a pratica da virtude conforte o espirito e lhe dê novas qualidades, não é por isso que amamos o proximo e cumprimos o nosso dever.

Persistencia da veia cava superior esquerda

(Nota preliminar)

Pelo Dr. Alvaro Pontes

Docente-livre de Anatomia da Faculdade Nacional
de Medicina da Universidade do Brasil
Rio de Janeiro

No penultimo turno de trabalhos praticos dos Srs. alumnos do Professor Dr. A. Fróes da Fonseca, quando acompanhavamos suas disseccões de mediastino anterior, chamou-nos a attenção um caso de persistencia da veia cava superior esquerda.

E' sobre esse caso, que apresentamos esta nota. E' o primeiro caso dessa natureza que encontramos, em cerca de 500 disseccões de mediastino anterior que possuímos, adiante indicadas na bibliographia. Dessas nossas 500 disseccões, 300 foram consecutivas, e referentes principalmente ao arco aortico, com resultados já communicados, em fontes adiante indicadas; as restantes dizem respeito a disseccões com outro objectivo.

Si bem que não seja frequente a persistencia da veia cava superior esquerda, todavia ha duas observações anatomicas anteriores: 1.^a do saudoso Professor Dr. Benjamin Baptista, "Persistencia da veia cava superior esquerda. Duplicidade da veia cava inferior". *Ann. da Fac. Med. Rio de Janeiro*, 1920, IV, 149. — 2.^o Do eminente Professor Dr. Renato Locchi, "Veia cava superior esquerda no adulto". *Ann. Fac. Med. S. Paulo*, 1927, 2.^o vol. Alem disso, o Prof. Locchi, em carta que nos enviou a 9 de Janeiro p.p., gentilmente nos informa que o Dr. Cassio Villaça, de S. Paulo, possui uma observação no vivo, e recentemente publicada. Os trabalhos dos Profs. B. Baptista e Locchi são verdadeiramente notaveis, exhaustivos e completos. A monographia do Prof. Locchi, publicada em 1927, conforme a bibliographia que de então para cá consultamos na bibliotheca do Instituto Oswaldo Cruz, na maioria, esses trabalhos citam o trabalho do Prof. Locchi, alguns até em primeiro lugar ou mesmo transcrevendo palavras do mesmo Professor.

Seremos muito breve na descripção de nosso caso.

DESCRIPÇÃO SUMMÁRIA

C. M., sexo feminino, cor negra, 44 annos, brasileira, procedente do Hospital N. S. das Dóres, onde falleceu, victimada por tuberculose pulmonar. Deu entrada no Laboratorio da Cadeira a 18 de Setembro de 1937, sendo registrada sob o n.º 310.

Retirado o esterno, juntamente com a parte ventral dos arcos costaes, chama a attenção, conforme mostra a photographia da peça, que não existe a confluencia das duas veias anonymsas, como habitualmente, de modo a se formar um unico tronco, a se abrir no atrio direito. Pelo contrario, o que deparamos, vem a ser a formação das duas veias anonymsas, como o geral dos casos, isto é, pelo reunião das veias jugular interna e subclavia. A veia anonyma direita, bastante calibrosa, desce, e, passando logo dorsalmente a origem da aorta ascendente, termina no atrio direito. A veia anonyma esquerda, tambem bastante calibrosa, desce e, após cruzar dorsalmente o arco aortico e o ramo esquerdo da arteria pulmonar, vem abrir-se no seio da grande veia coronaria, que por sua vez se abre no atrio direito.

Não encontramos qualquer anastomose reunindo as duas veias anonymsas.

Verificamos a presença de dois systemas azygos, independentes. A veia azygos direita acaba, após contornar o pediculo do pulmão direito, na veia cava superior direita. A veia azygos esquerda contorna o pediculo do pulmão esquerdo e finda na veia cava superior esquerda.

O canal thoracico, unico, abre-se na confluencia venosa esquerda, jugular interna-subclavia.

Portanto, trata-se de um caso de persistencia das duas veias cavas superiores. Tal disposição, aberrante no homem, é porem a regra em alguns insectivoros e roedores e nos monotremos. A explicação embryologica repousa principalmente no facto da persistência de um systema symetrico e duplo, veias cardinaes anteriores que dão origem ás veias jugulares e canaes de Cuvier, que primitivamente terminam no seio venoso.

Ha casos registrados, de persistencia da veia cava superior esquerda, associada a vícios congenitos do coração, e ocasionando graves desordens clinicas.

TRABALHOS DO A. SOBRE A ANATOMIA DO
MEDIASTINO ANTERIOR

FONTES ALVARO — Crossa da aorta e collateraes anomalias. S. Medica de S. Lucas, sessão em 29 de Julho de 1936.

— Crossa da aorta e collateraes anomalias. Brasil-Medico, 1936, L., 796.

— O arco aortico contornando o pediculo do pulmão direito. Brasil-Medico 1936, 1013.

— A arteria subclavia direita ultima collateral do arco aortico, retro-esophagena. Brasil-Medico, 1936. L., 1079.

— O modo de emergencia das collateraes do arco aortico em individuos brasileiros. Contribuição baseada em 100 casos pessoaes. Brasil-Medico, 1937, LI, 163.

— Variações supra-aorticas no Brasil. Com apresentação dos resultados de 300 disseccões de mediastino anterior em individuos brasileiros. Conferencia pronunciada na "Associação Paulista de Medicina", em sessão conjunta, a 15 de Junho de 1937, a convite do Professor Dr. Renato Locchi, cathedratico da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo, como representante da "Sociedade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro", e em intercambio scientifico com o Rio de Janeiro.

— Nascimento de las colaterales del cayado aórtico en los individuos brasilenos. Contribución basada en 100 casos personales. La Semana Medica, 1937, XLIV, 1090.

— O tronco das veias intercostaes superiores esquerdas lançando-se no seio da grande veia coronaria. Brasil-Medico, 1937, 196.

— Variações supra-aorticas no Brasil. A Esmeralda, 1937, I, 61.

— Variações supra-aorticas no Brasil. Contribuição baseada em 300 disseccões pessoaes. (Entregue para publicação). R. da Universidade do Brasil.

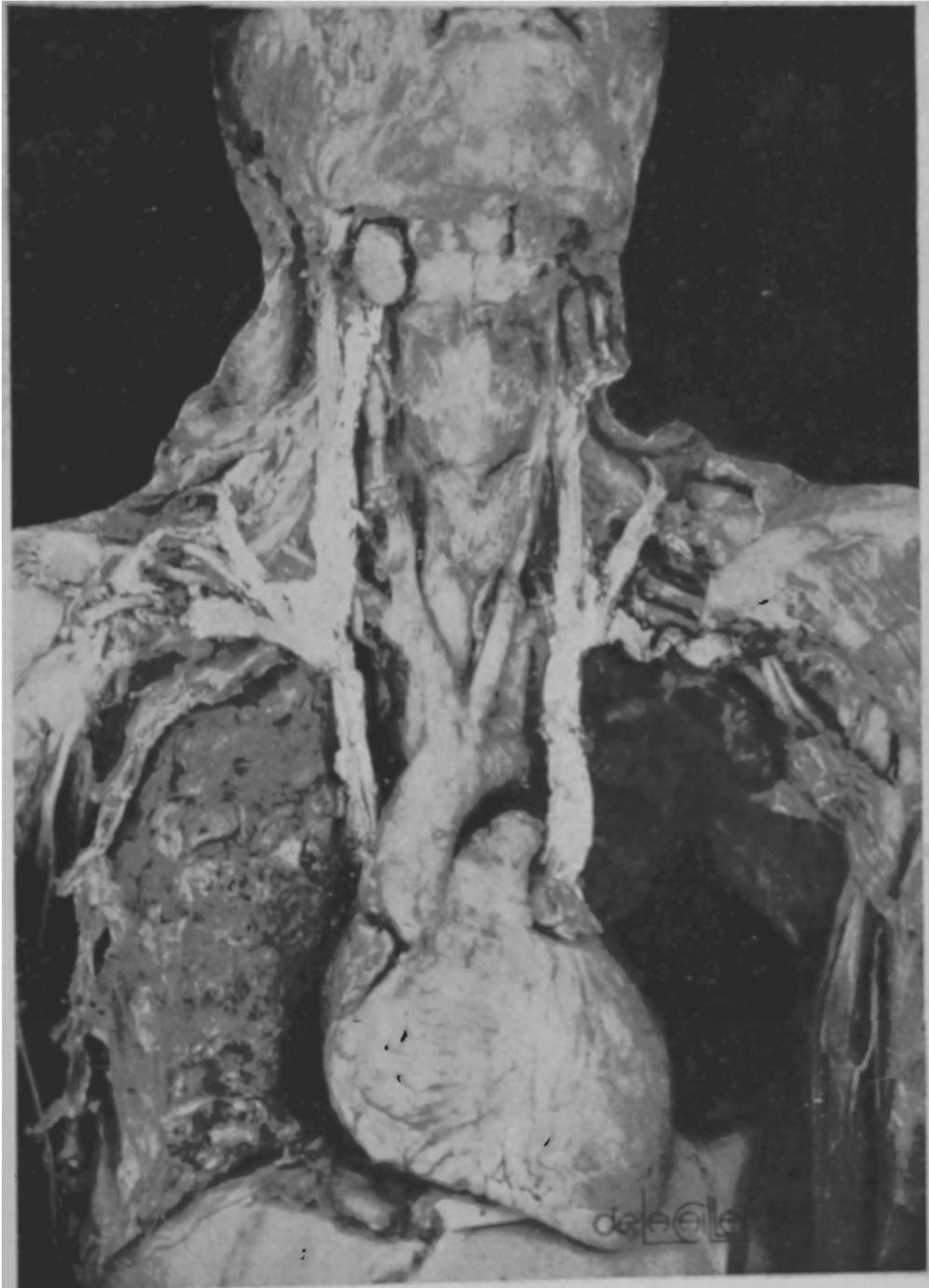


Fig.: 1

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FISIOLÓGICA DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Prof. Catedrático: DR. JAYME A. A. CAVALCANTI

Uréia e Função Renal

Depuração ureica do sangue (Urea Blood Clearance)

Nevio Pimenta

Assistente

No intuito de divulgar em nosso meio, segundo a orientação que vem imprimindo ao Departamento de Química Fisiológica desta Faculdade o prof. Jayme A. A. Cavalcanti, as modernas aquisições feitas em Bioquímica, não só quanto à questão de métodos e técnicas de análise como a provas de funcionais tendentes à elucidação do diagnóstico e conseqüente orientação terapêutica, descrevemos no presente trabalho, após considerações sobre algumas provas ou índices de função renal baseados na eliminação de uréia e sua relação com a taxa sanguínea, os fundamentos e a técnica da chamada depuração ureica do sangue (UREA BLOOD CLEARANCE) prova funcional dos rins, introduzida por VAN SLYKE e largamente utilizada em nossos dias.

URÉA E FUNÇÃO RENAL

Nas doenças renais, além dos dados obtidos pelo exame clínico, torna-se necessário o auxílio do laboratório para maior precisão do diagnóstico. Conquanto o exame minucioso e completo da urina preste valiosas informações sobre o estado "atual" do órgão, o prognóstico só poderá ser estabelecido por intermédio de "tests" funcionais dos rins.

Dado o grande número de substâncias normalmente excretadas pelos rins, qual delas estaria porém em condições de funcionar como índice seguro da função renal? BRIGHT, em 1836, após estudar a enfermidade que traz o seu nome, encontrou, em um caso de uremia, a taxa sanguínea de uréia elevada a 1,5 gra. por litro; cotejando as taxas de uréia no sangue e na urina, notou que a primeira estando elevada, a segunda mostrava-se reduzida de 1/3 do seu valor normal. BRIGHT pôde constatar que a insuficiência de excreção renal de uréia,

determinada pela enfermidade dos rins, ocasionava uma acentuada retenção de uréa no sangue.

Outros autores confirmaram as asserções de BRIGHT. Assim, FRIEDRICH, tendo observado que a concentração e a quantidade de uréa eliminada pela urina eram normais na nefrite aguda e que nos estados crônicos se apresentavam ambas com valores mais baixos, recomendava a determinação de uréa na urina como de grande valor diagnóstico nas moléstias renais.

Sómente, porém, depois de 1900, a determinação da taxa de uréa no sangue com fins diagnósticos foi introduzida na clínica por STRAUS, WIDAL e JAVAL. Estes autores recomendavam, preferentemente, a determinação da taxa sanguínea à da urina, visto a primeira não depender das variações de eliminação de água pelo organismo. WIDAL e JAVAL foram os primeiros a assinalar a influencia do consumo de proteínas na taxa de uréa sanguínea e o consequente cuidado na interpretação da mesma, pois, permantecendo constantes outros fatores, a taxa sanguínea é proporcional à intensidade do catabolismo proteico. A uréa é, de fato, quantitativamente, o produto mais importante do metabolismo das proteínas, representando 80-83% do azoto urinário. O carater neutro, a grande difusibilidade, a alta porcentagem de azoto — 46,6%, tornam-na ótimo veículo para a excreção do azoto.

A dosagem isolada de uréa, tanto no sangue como na urina, não permitia contudo formar uma idéa segura do estado funcional dos rins. Com efeito, a taxa de uréa na urina é influenciada pela alimentação, pelo exercício e pelo volume de urina excretada, fatores esses que provocam diversidade de resultados. A taxa de uréa no sangue, normalmente 0,3 — 0,5 grs. por litro, segundo o método usado, evidencia, desde que se apresente acima daquela taxa, simplesmente uma retenção de uréa por parte do organismo. Esta retenção, porém, nem sempre está ligada a uma insuficiencia renal. Assim, causas tendentes a produzir oliguria (redução dos líquidos ingeridos, perda de líquido por vomitos, etc.) podem ocasionar a elevação da mesma sem que a função renal esteja comprometida. O mesmo fato pôde ser observado durante o jejum prolongado ou após a ingestão de grande quantidade de substancias proteicas. Sómente quando todas as causas extra-renais não entram em jogo, a elevação da taxa sanguínea demonstra um funcionamento renal defeituoso. Mesmo assim a taxa de uréa pôde manter-se normal, apesar da função renal deficiente. A explicação deste fato é a seguinte: — Um dos primeiros sintomas de deficiencia renal é a perda do poder de concentração. De início, porém, esta perda pôde ser compensada pelo aumento de volume da urina excretada. Estabelece-se deste modo, uma poliuria compensadora, com a qual é possível aos rins excretar uma quantidade normal de uréa, evitando retenção por parte do organismo.

GREHANT, em 1904, propôz a relação

$$\frac{U}{B}$$
 (concentração de uréa na urina)

(concentração de uréa no sangue)

como um índice da capacidade funcional dos rins. O defeito deste índice reside no fato de não se considerarem as variações de volume da urina, que pôdem, como se viu anteriormente, alterar a concentração de uréa. Trabalhando os rins na corrente sanguínea, os resultados do seu trabalho de excreção de uréa dependem da concentração de uréa nesta mesma corrente. A quantidade de uréa eliminada não pôde ser independente do volume de urina, pois quanto maior for o trabalho renal, expressando-se em aumento de diurése, tanto maior será a quantidade de uréa excretada.

As relações entre quantidade de uréa excretada, volume de urina e taxa sanguínea foram estabelecidas em 1912 por AMBARD e WEIL. Estes autores, após demoradas pesquisas em pessoas normais e em pessoas nefropáticas, concluíram que a excreção de uréa se processa segundo determinados fatores, esta-

bêlecidos como leis da secreção normal e conhecidos sob o nome de leis de AMBARD. Antes de enumerar as leis de AMBARD e no intuito de torna-las mais facilmente compreensíveis torna-se necessário fixar uma função fisiológica importante dos rins, o poder de concentração.

A taxa de uréa no sangue varia normalmente de 0.3 — 0.5 grs. por litro. Caso a eliminação de uréa por litro de urina se efetuasse com a mesma concentração em que se encontra no sangue, instalar-se-ia um estado urêmico, pois a excreção diária sendo de 10-20 grs. seriam necessários perto de 40 litros de urina para excretar esta taxa. Os rins, excretando em media 1.5 litros nas 24 horas, necessitam concentrar a uréa a ser eliminada nesse volume. Os rins normais, conforme demonstraram AMBARD e PAPIN, efetuam a concentração máxima. As experiencias realizadas por AMBARD e PAPIN consistiram em administrar a individuos sãos um máximo de proteínas (queijo) e um mínimo de agua; dispondo de muito pouca agua os rins eram obrigados a eliminar a uréa concentrando-a ao máximo. A eliminação aumentava de hora em hora até atingir um limite correspondente a 45 grs.%. A taxa sanguinea, entretanto, acusava apenas ligeira elevação, demonstrando desta fórma que os rins se desembaraçam da uréa, concentrando-a no mínimo de agua disponível. Sendo a concentração diretamente proporcional à integridade do parênquima renal, os rins, apresentando incapacidade funcional, não poderão efetua-la satisfatoriamente. Por este motivo certos nefríticos não chegam a concentrar 10 grs. de uréa por litro de urina. Consequentemente a taxa sanguinea permanece elevada, tendendo sempre a aumentar caso não se apliquem recursus adequados.

LEIS DE AMBARD

1.^a lei: — Excretando o rim uréa a uma concentração constante (C), e sendo variavel a concentração de uréa no sangue (U), o débito (D = uréa eliminada em 24 horas) varia proporcionalmente ao quadrado da concentração sanguinea.

De acôrdo com esta lei, permanecendo constante a concentração da urina, toda a elevação da taxa sanguinea é compensada por um aumento da quantidade de uréa eliminada. Este aumento de eliminação se efetua, desde que a concentração é constante, pelo aumento de volume da urina excretada. Como a variação do débito é proporcional ao quadrado da concentração sanguinea, de-

duz-se que a relação $\frac{U}{\sqrt{D}}$ é constante.

2.^a lei: — O débito de uréa (D) é inversamente proporcional à raiz quadrada da concentração na urina (C) permanecendo a concentração sanguinea constante (U).

De acôrdo com esta 2.^a lei quando a concentração de uréa na urina baixa, permanecendo a concentração sanguinea constante, o débito de uréa aumenta, isto é, é eliminada uma maior quantidade de uréa. Esta eliminação sendo inversamente proporcional à raiz quadrada da concentração na urina, o produto $D\sqrt{C}$ é igual a uma constante.

Como consequencia do enunciado das duas leis precedentes tem-se que:— Desde que as concentrações de uréa variam no sangue e na urina, o débito (D) ureico varia em proporção DIRETA ao quadrado da concentração sanguinea (U) e em razão inversa à raiz quadrada da concentração da urina (C). Viu-se

anteriormente que a relação $\frac{U}{\sqrt{D}}$ é uma constante assim como o producto

$D\sqrt{C}$.

Admitindo-se uma concentração arbitrária de 25 grs. de uréa por litro de urina, designando-se por D 25 o débito correspondente, a relação de D e C em diversos períodos de exceção no mesmo indivíduo seria,

$$\frac{D_{25}}{D} = \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{25}} \quad \text{donde } D_{25} = \frac{D\sqrt{C}}{5}$$

Sendo constante a relação $\frac{U}{\sqrt{D}}$, substituindo-se D por seu valor,

tem-se a relação constante: $\frac{U}{\sqrt{\frac{D\sqrt{C}}{5}}} = K$ que é chamada cons-

tante de AMBARD. Esta constante pôde ser definida praticamente como "a relação que existe entre a uréa do sangue e a raiz quadrada do débito de uréa calculado para uma concentração de 25 grs. por litro". Para eliminar divergências quanto a diferenças de peso (a constante foi calculada para um peso médio de 70 quilos) introduz-se na fórmula uma correção, referida a um termo médio de quilos, multiplicando-se D por 70/p (p = peso em quilos do paciente). Tem-se deste modo a fórmula completa e que é a seguinte:

$$\frac{U}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{C}}{5} \times \frac{70}{p}}} = K$$

Em indivíduos normais o valor de K oscila entre 0,063 - 0,08. AMBARD e WEIL admitem, porém, não haver propriamente retenção de uréa enquanto a constante não ultrapassar 0,1, conquanto este valor seja patológico.

Interpretação:— Quando os rins estão alterados e a excreção de uréa diminua ha um desvio mais acentuado que no estado normal, entre a taxa sanguínea e a taxa urinaria. Proporcionalmente a primeira aumenta devido à retenção e a segunda diminua por insuficiência de secreção. Na fórmula de AMBARD, U funciona como dividendo, ao passo que D e C figuram como divisores. Elevando-se U e diminuindo D e C, a constante torna-se mais alta, denunciando assim máu funcionamento renal. Assim, sendo 0,07 a constante normal e si o valôr obtido fôr 0,09 a perda de capacidade funcional dos rins, de acôrdo com a tabela de AMBARD abaixo transcrita, seria de 40%.

K	Perda de capacidade renal %	K	Perda de capacidade renal %
0,70 (normal)	0	0,15	78
0,08	24	0,16	81
0,09	40	0,17	83
0,10	51	0,18	85
0,11	60	0,19	86
0,12	66	0,20	88
0,13	70	0,21	89
0,14	75		

Embora o valor fisiológico da constante de AMBARD seja reconhecido, os autores não se mostram acórdes quanto ao seu valor no prognóstico das afecções renais. Representa, todavia, a primeira tentativa de avaliar o funcionamento de um órgão segundo uma fórmula matemática.

McLEAN, em 1915, propoz um índice de funcionamento renal baseado no coeficiente normal de AMBARD. A este índice atribuiu o valor 100 quando multiplicado por um certo fator. Já foi visto que as leis de AMBARD dependem da relação constante entre quatro fatores a saber: concentração de uréa no sangue, concentração na urina, débito de uréa e peso do paciente. Quando estes fatores são substituídos na fórmula de AMBARD, afim de dar um coeficiente normal, o valor da constante vem a ser 8,96. Usando este valor McLEAN instituiu um índice representado pela seguinte fórmula:

$$\frac{D \times C \times 8,96}{p \times U^2}$$

Neste índice as letras tem o mesmo significado e valor que na fórmula de AMBARD. Segundo McLEAN os valores normais representando um funcionamento eficiente dos rins estão acima de 100; um índice abaixo de 80 é considerado patológico. Quanto mais baixo for o índice tanto maior será a insuficiência renal. O índice, porém, é influenciado pelo volume de urina tornando-se inaplicável desde que este não alcance 500cc. nas 24 horas.

ADDIS e WATANABE em 1916, observaram, estudando a constante de AMBARD em pessoas normais, grandes variações da mesma, fato este que impedia a obtenção de resultados uniformes. Após cuidadosas investigações concluíram que a relação entre a taxa de excreção de uréa na urina e a concentração no sangue, era constante para o individuo e para a especie, desde que fossem observadas certas condições. Entre estas a mais importante era que os rins funcionassem com toda capacidade de trabalho. Dispondo os rins de grande força de reserva, enquanto não forçados a desenvolver toda capacidade de trabalho, não exteriorizavam pequenas lesões ou deficiências. Além disto, notaram que a relação variava com o volume de urina excretada de maneira não uniforme; mas desde que o volume se conservasse elevado, obtinha-se maior uniformidade. Para que os resultados obtidos fossem dignos de confiança, ADDIS e WATANABE forçavam a diurese administrando uréa e água. O índice de ADDIS e WATANABE é o seguinte:

$$\frac{D \text{ (mgrs. de uréa na urina de 1 hora)}}{B \text{ (mgrs. de uréa em 100cc. de sangue)}} = 50 \text{ (media normal)}$$

A relação D/B, quando obtida segundo as condições especificadas anteriormente, representaria segundo os autores um "test" seguro da eficiência renal.

Para efetuar o "test" é necessário que a taxa de uréa sanguínea seja suficiente para forçar o poder de excreção de uréa dos rins. Ao paciente é dado 1 litro de água; caso a taxa sanguínea seja baixa, adicionam-se 20 grs. de uréa. A urina é coletada de hora em hora e o sangue retirado entre os intervalos da coléta de urina. Determinam-se então as taxas de uréa no sangue e na urina de cada periodo de uma hora e aplica-se a fórmula.

A relação de ADDIS e WATANABE é independente do volume de urina, somente quando a excreção é superior a 2cc. por minuto; esta excreção é sempre alcançada quando a prova é feita nas condições especificadas. A relação D/B representa o volume de sangue libertado de uréa, na unidade de tempo (1 hora), expresso em decilitros. Dividindo-se o resultado obtido por 60, ter-se-á o volume de sangue despojado de uréa em um minuto. De acórdio com os tra-

balhos de ADDIS e WATANABE, funcionando os rins com toda capacidade de trabalho, a quantidade de sangue despojada de uréa em um minuto torna-se fixa e permanece independente da concentração de uréa na urina.

ADDIS e TAYLOR constataram que a relação é constante no homem, apresentando contudo, variações segundo a estatura do individuo. Estas observações foram confirmadas por VAN SLYKE, que, aplicando o "test" em crianças constatou a proporcionalidade de D/B com o valor da superfície do corpo.

UREA BLOOD CLEARANCE (VAN SLYKE)

Afim de simplificar a obtenção dos dados necessarios ao estabelecimento da constante de ADDIS e a tecnica empregada, VAN SLYKE re-examinou toda a questão. Viu-se anteriormente que, sendo a secreção urinaria elevada, a taxa de excreção de uréa é diretamente proporcional ao teor de uréa do sangue. Isto significa que a excreção de uréa por minuto é igual à quantidade de uréa contida num volume constante de sangue. Mas é necessario para que essa relação direta se verifique, segundo apuraram AUSTIN, STILLMAN e VAN SLYKE, que o volume de urina excretada esteja acima de um certo limite.

AUSTIN, STILLMAN e VAN SLYKE demonstraram que variações acentuadas da concentração de uréa no sangue, provocadas ou pela administração de uréa por meio de sonda gástrica, ou proporcionando uma alimentação proteica equivalente a 5% do peso, conquanto façam oscilar grandemente os valores D e B, a relação D/B mantem-se apreciavelmente constante. Demonstraram ainda que as variações de volume, conservando-se a excreção elevada, reduzem-se ao mínimo e a relação D/B exprime mais eficientemente a capacidade renal do que qualquer outra.

Desde que a relação D/B tende a permanecer constante com a excreção elevada, procuraram os autores estudar a influencia das variações de volume sobre a mesma relação. Para tanto a excreção era diminuida pela abstenção de agua e alimento e elevada pela ingestão de agua ou de uma solução alcalina diluida, caso se desejassem grandes volumes. A urina era coletada em períodos de 60 a 72 minutos e o sangue no meio de cada período. Os resultados destas experiencias, tanto dos autores como de ADDIS, foram lançados em gráficos. Nos gráficos — 1a, 2a, 2a — os valores de D/B figuram nas ordenadas e os de excreção de uréa nas abcissas; para uma comparação a mais aproximada possivel, os valores de D/B em relação ao volume V de urina excretada foram lançados nos gráficos 1b, 2b, e 3b.

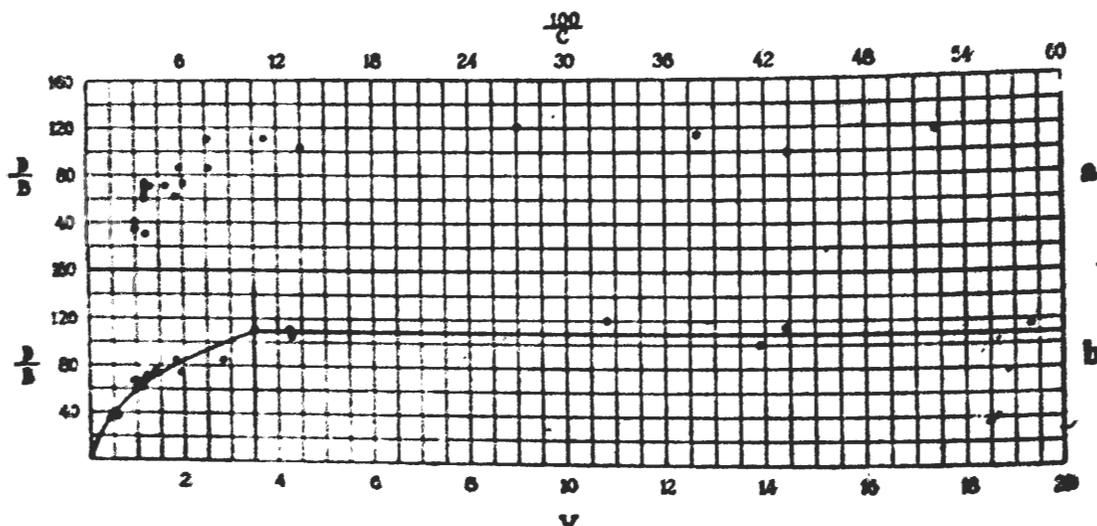


Gráfico 1

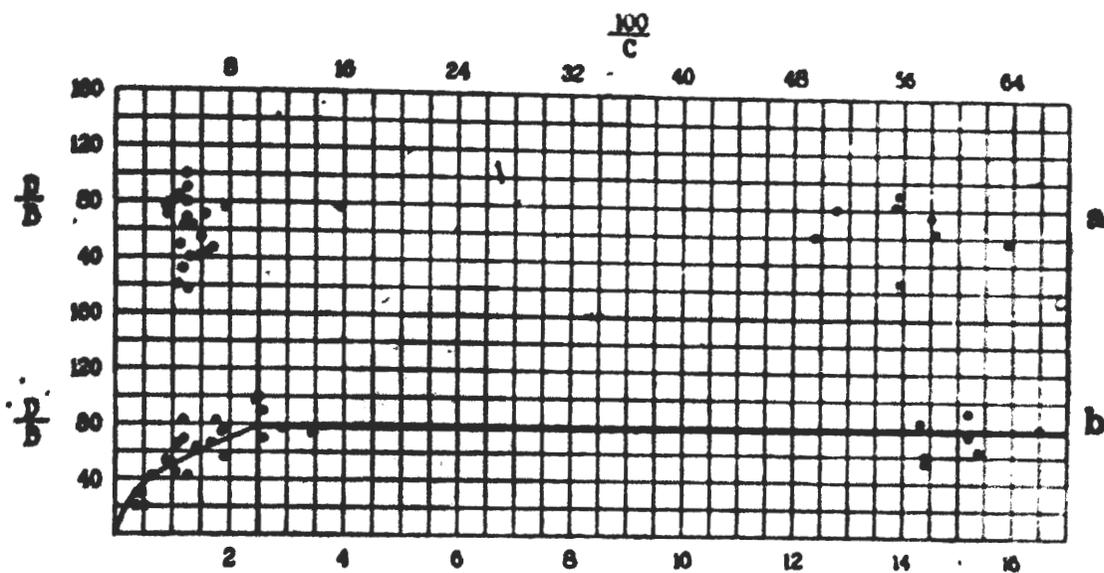


Gráfico 2

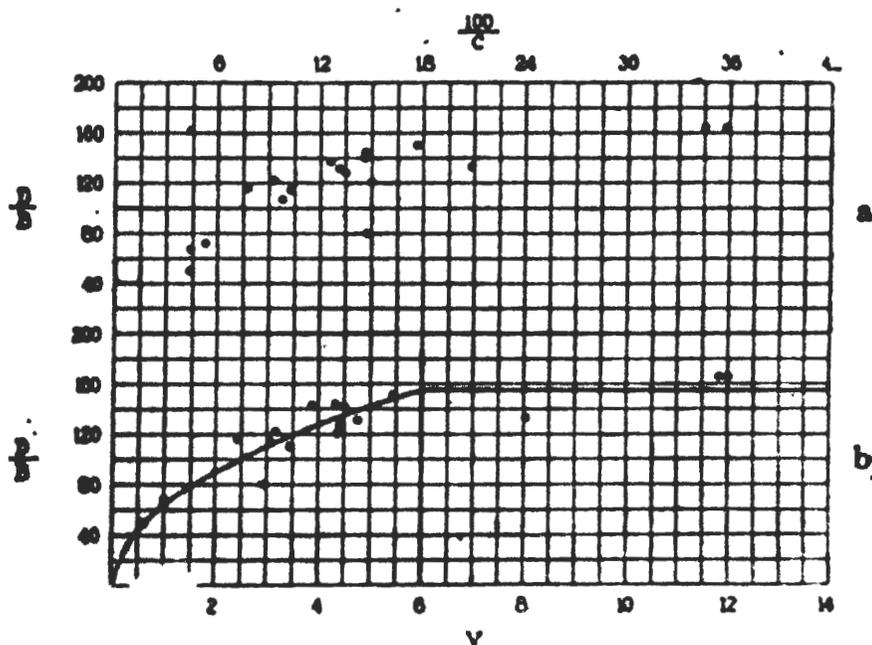


Gráfico 3

(AUSTIN, STILMAN, VAN SLYKE)

Do exame dos gráficos conclue-se:

1.º a elevação do volume de urina até certo ponto, variando de 2, 5 a 6 litros nas 24 horas, determina uma elevação regular de D/B. Esta elevação é quantitativamente proporcional à raiz quadrada do volume.

2.º Como evidenciam os gráficos 1b, 2b, 3b, a elevação do volume excretado alcança um limite acima do qual um ulterior aumento do volume de urina não se acompanha de um ulterior aumento de D/B. AUSTIN, STILMAN

e VAN SLYKE denominaram este limite — LIMITE DE AUMENTO. A existencia deste limite é perfeitamente demonstrada nos gráficos 1b, 2b, 3b. Nesta, uma linha horizontal é traçada através da média dos valores V mais altos obtidos; o valor de V na intersecção desta horizontal com a curva é considerado o LIMITE DE AUMENTO para o grupo.

Segundo os trabalhos de AUSTIN, STILMAN e VAN SLYKE, desde que o volume de urina seja inferior ao LIMITE DE AUMENTO, a excreção de uréa é:

1.º — DIRETAMENTE proporcional à sua concentração sanguínea;

2.º — Proporcional à raiz quadrada do volume de urina excretada.

O aumento da excreção de uréa com o volume se processa até um certo limite de excreção, limite este que varia, em individuos normais, de 2, 5 a 6 litros nas 24 horas. ACIMA DESTES LIMITES DE AUMENTO, A ELEVAÇÃO DO VOLUME DE URINA A QUALQUER NIVEL NÃO AUMENTA A EXCREÇÃO DE URÉA.

Em estudos posteriores, MÖLLER, McINTOSH e VAN SLYKE, trabalhando em individuos normais, estabeleceram que o valor limite oscilava na grande maioria em redor de 2 cc. pór minuto. Nestas condições, tornando-se permanente o limite de aumento, a quantidade de sangue depurado de uréa, em um minuto, era constante, tanto para o individuo como para a especie. A esta depuração da uréa do sangue deram o nome de CLEARANCE. Deste modo ficou confirmado, incidentalmente, o trabalho de ADDIS e seus colaboradores, pois desde que a diurése seja superior a 2 cc. por minuto, justamente o que se obtém seguindo-se a tecnica recomendada, os rins excretam acima do limite de aumento e nestas condições o coeficiente de ADDIS e WATANABE e o Clearance de VAN SLYKE se equivalem. (Clearance máximo).

Pelo que ficou exposto precedentemente, resulta que a excreção de urina pôde processar-se com dois ritmos: — Ou é superior a 2 cc. por minuto, ultrapassando o limite de aumento ou é inferior a 2 cc. por minuto.

CLEARANCE MÁXIMO — Sendo a excreção de urina superior a 2 cc. por minuto, a excreção de uréa se processa com a maior intensidade. Nestas condições, a excreção por minuto representa a depuração de uréa de um volume MÁXIMO de sangue. Este volume máximo, denominado CLEARANCE MÁXIMO, representa o volume de sangue depurado de uréa, durante um minuto de excreção, desde que o volume de urina seja suficiente para permitir um máximo de excreção de uréa. O CLEARANCE MÁXIMO ou abreviadamente Cm, determinado em normais, apresenta um valor medio de 75 cc. conhecendo-se a taxa de uréa no sangue (B), a concentração na urina (U) e o volume de urina por minuto (V), deduz-se o Cm segundo a fórmula

$$C_m = \frac{U \times V}{B}$$

CLEARANCE STANDARD — Quando a velocidade de excreção de urina é inferior a 2 cc. por minuto, já não se observa a mesma proporcionalidade direta entre a taxa sanguínea e a taxa de uréa excretada. Permanece, entretanto, uma certa relação entre o clearance e o volume de urina, observando-se uma baixa da excreção de uréa proporcional á raiz quadrada do volume de urina. Permanecendo a taxa sanguínea, por ex., constante, o volume de urina diminuindo de 2 cc. para 0,5 cc. por minuto, a taxa de excreção será reduzida á metade. Nestas condições é necessario usar um determinado "standard" para cada volume abaixo de 2cc. ou conseguir que o paciente secrete um volume fixo

por minuto, dispondo-se de antemão de standards conhecidos ou então calcular para cada volume obtido durante o "test" qual o clearance correspondente, caso a excreção tivesse um volume standard conhecido. Esta última solução é a mais aplicável e o volume escolhido como standard foi de 1 cc. por minuto. A escolha deste padrão tem a vantagem, não só de simplificar os cálculos, como de representar a média normal de excreção de urina por dia (1 cc. por minuto correspondendo a 1440 cc. nas 24 horas, quantidade esta tida como normal).

Sendo a excreção urinária inferior a 2 cc. por minuto, o clearance de uréa se processa como se o volume fosse de 1 cc. por minuto e constitue o CLEARANCE STANDARD. O CLEARANCE STANDARD, ou abreviadamente Cs, deduz-se, variando geralmente com a raiz quadrada do volume, segundo a fórmula:

$$C_s = \frac{U\sqrt{V}}{B}$$

Seu valor medio é de 54 cc.

TECNICA DA DETERMINAÇÃO DO CLEARANCE: — Segundo MÖLLER, McINTOSH e VAN SLYKE, o processo satisfatório da determinação do clearance é o seguinte:

A prova deve ser feita pela manhã. Não ha necessidade de preparação ou regime previos. O paciente pode fazer uma pequena refeição, abstando-se de tomar café ou chá que podem alterar levemente o "test". É vedado qualquer exercicio violento, e durante o "test" o paciente deve conservar-se quieto; não ha necessidade de permanecer acamado, a não ser que demonstre uma deficiencia renal definida. O paciente em repouso, após o esvaziamento cuidadoso da bexiga toma um copo d'agua; a urina é recolhida durante dois periodos sucessivos de uma hora cada um, tomando-se o maior cuidado afim de que o esvaziamento da bexiga seja completo. Caso este não seja possível, deve-se recorrer à sondagem. Minutos antes de completar o primeiro período, retira-se uma amostra de sangue afim de se conhecer a concentração de uréa no sangue. O valor encontrado é suficiente para as duas colheitas de urina, pois nas condições em que se efetua o "test" a concentração de uréa no sangue não apresenta alteração capaz de influenciar o resultado do mesmo. Esquematisando:

- 8 horas — ligeira refeição evitando café e chá.
- 9 horas — esvaziamento completo da bexiga, desprezando-se a urina. Dar um copo d'agua.
- 9,55 horas — retirar 5 - 10 cc. de sangue.
- 10 horas — esvasiar completamente a bexiga; medir exatamente o volume e guardar. Póde ser dado mais um copo d'agua.
- 11 horas — esvasiar novamente a bexiga; medir exatamente o volume e guardar.

CALCULO DO CLEARANCES — Da amostra de sangue determina-se a taxa de uréa em mgrs. por cento. Divide-se o volume de cada espécimen de urina pelo número de minutos que representa; caso o paciente não possa esvasiar a bexiga no tempo pré-estabelecido de uma hora, os resultados com volumes obtidos em um período definido de 50-80 minutos são satisfatórios. A uréa é determinada na urina em mgrs. por cento, para cada espécimen; a média

dos dois valores encontrados é o valor empregado na fórmula. Si a divisão do volume de urina pelos minutos do período que representa fór superior a 2cc. emprega-se o Clearance Máximo; sendo inferior a 2cc. o Clearance Standard.

Para crianças ou pacientes diferindo acentuadamente em tamanho do adulto normal, torna-se necessario introduzir um fator de correção, multiplicando-o volume V por $\frac{1,73}{\text{area de sup. em metros } 2}$ e usando-se este valor assim modificado, na fórmula.

Uma vez obtidos os valores do clearance, é vantajoso converte-los em porcentagem. Considerando os valores normais dos Cm e Cs, respectivamente 75 e 54, como 100% de eficiencia, um simples cálculo expressa a porcentagem de funcionamento renal do caso em exame. Para melhor esclarecimento damos a seguir exemplos de Cm e Cs.

Clearance Máximo:—

B uréa do sangue	=	0,033 grs. %
U uréa da urina	=	0,687 grs. %
V volume por minuto	=	3,5 cc.

$$C_m = \frac{U \times V}{B} = \frac{0,687 \times 3,5}{0,033} = 72$$

$$\% \text{ de função renal} = 96$$

Clearance Standard:—

B uréa do sangue	=	0,031 grs. %
U uréa da urina	=	1,405 grs. %
V volume por minuto	=	1 cc.

$$C_s = \frac{U \sqrt{V}}{B} = \frac{1,405 \times \sqrt{1}}{0,031} = 45,3$$

$$\% \text{ de função renal} = 83$$

As tabélas I e II, publicadas em separado, permitem o cálculo rápido do clearance, conhecendo-se o valor de U/B e o volume (v) de urina.

VARIACÕES FISIOLÓGICAS DO CLEARANCE: — A determinação do clearance, tanto o Cm como o Cs, póde apresentar variações. Esta margem ampla de variação, observavel durante um mesmo "test" renal, pois é possível encontrar na mesma prova um clearance máximo e um clearance standard, não tem significado patológico. É o que se conclue do gráfico n.º 4 em que estão agrupados os valores obtidos por diversos pesquisadores em pessoas normais. Neste gráfico, a média de cada grupo está assinalada por um pequeno traço horizontal. Acima e abaixo dos valores medios 54 e 75, assinalados por uma linha horizontal maior, notam-se as variações observadas; não só a variação média de cada grupo, como também as variações extremas.

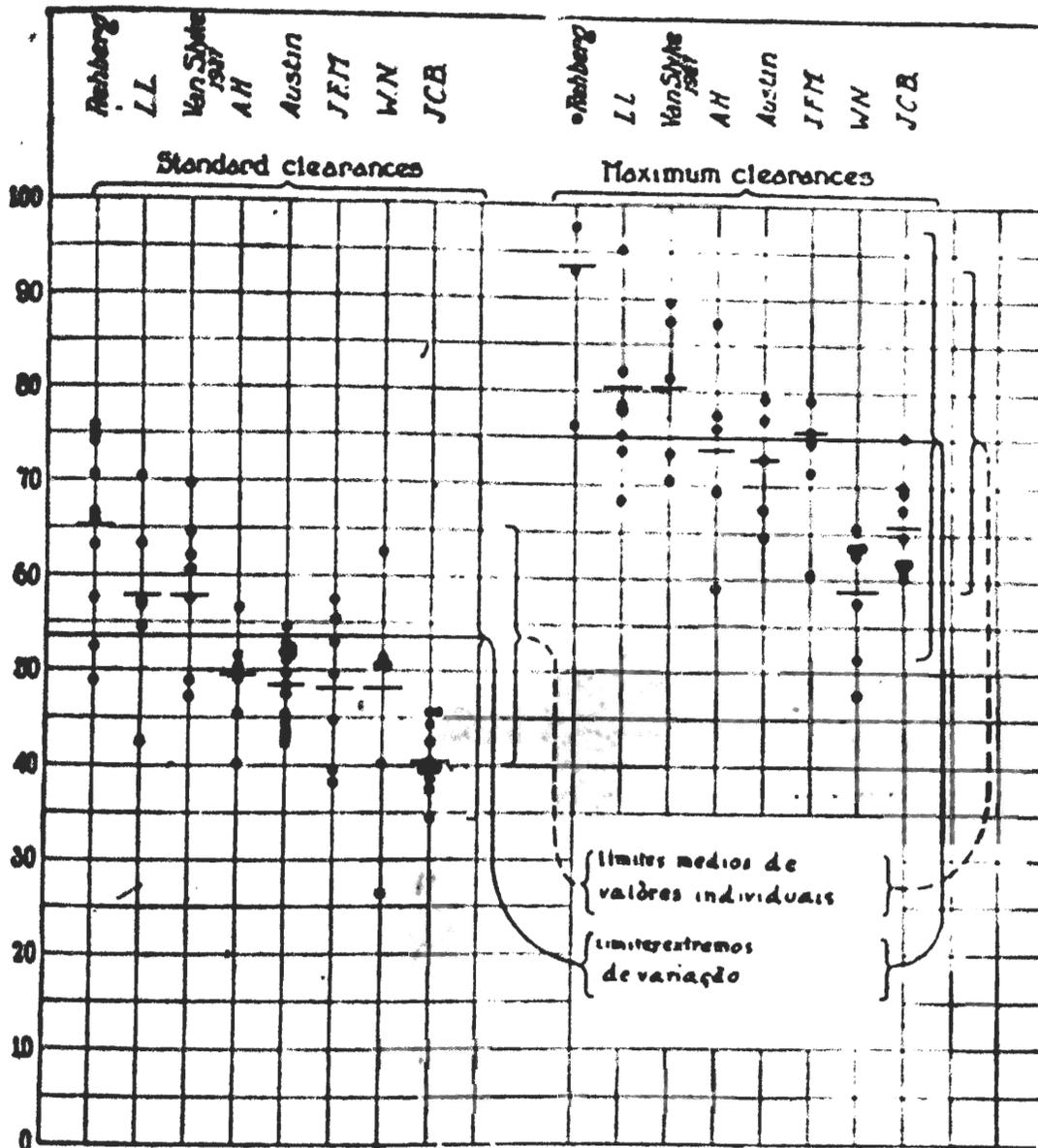


Gráfico 4

(PETERS AND VAN SLYKE — Quantitative clinical chemistry — 1935)

Com o intuito de evitar grandes variações do clearance, alguns autores aconselham dar aos pacientes, antes do início da prova, 15 grs. de uréia dissolvidas em água. WOEWATHER acha que após esta dose de uréia a concentração sanguínea no início e no fim da segunda hora do "test" é aproximadamente a mesma. Mantendo-se mais ou menos constante, conquanto acima do normal, o valor obtido durante aquele período serve para o cálculo do clearance do mesmo. WOEWATHER notou ainda que o clearance, nestas condições, varia com amplitude muito menor comparativamente ao obtido sem administração de uréia. A prova efetuada em estudantes sadios, deu os resultados seguintes:— Nos clearances sem administração de uréia os valores variaram entre 29-107:

após a administração de uréa os valores oscilaram entre 70-120. Considerando os resultados obtidos WOEWEATHER encara como normal, desde que suas indicações sejam seguidas, todo clearance de valor acima de 70.

PRECISÃO DO CLEARANCE:— Quando determinado com todo rigor técnico o clearance possui, segundo opinião dos autores, um alto grau de precisão.

Os valores 75% do normal são considerados índices de funcionamento perfeito; valores entre 75 e 50% duvidosos; valores 50% do normal indicam sempre comprometimento renal.

Resultados baixos podem ser devidos a imprecisões de técnica (por ex. não esvaziamento total da bexiga, erros na marcação precisa dos tempos, etc.). A desidratação do organismo, resultante da diarreia ou vômitos, dá especialmente em crianças, valores baixos sem que haja comprometimento renal. Frequentemente o clearance se mostra diminuído antes que os "tests" funcionais comuns—excreção de ftalesina, retenção de azoto, uréa ou creatinina—sejam positivos. Conquanto possa variar acentuadamente em indivíduos normais, o clearance tende a tornar-se fixo desde que os rins estejam grandemente comprometidos. A eliminação ou deposição de líquidos de edemas não afeta o "test", o que o torna preferido em tais casos.

O CLEARANCE NAS ENFERMIDADES RENAI:— Em condições patológicas, a diminuição do volume de sangue depurado de uréa por minuto é devido, segundo VAN SLYKE, a duas causas: a) menor volume de sangue que passa pelos rins em um minuto; b) menor remoção de uréa durante a passagem do sangue pelos rins.

Nas nefrites agudas com hematuria e cilindrúria, o clearance pode ser normal, mas na grande maioria de tais casos o clearance, nos dois primeiros meses de doença, cai 50% do seu valor normal. VAN SLYKE e seus colaboradores demonstraram que podem ser obtidos valores mais baixos ainda, sem que esta queda do clearance, às vezes 20% de função, tenha valôr prognóstico. Uma conclusão importante dos trabalhos de VAN SLYKE é a seguinte:— *Não havendo uma definida elevação do clearance para o valor normal dentro de quatro meses do início da molestia, o prognóstico torna-se reservado, caminhando a enfermidade para a cronicidade, ou terminando pela morte do paciente.* Notaram VAN SLYKE e colaboradores que a vida é compatível com 15% do tecido renal funcionante.

Independentemente do tipo de doença renal, ha uma íntima relação entre o clearance e o aparecimento de sintomas urêmicos. Assim, *desde que o clearance apresente um valor funcional correspondente a 5% do valor normal, observa-se a instalação de sintomas urêmicos.*

Segundo MCKAY, não ha elevação da taxa de uréa do sangue até a um clearance de 50% do normal. Este fato serve para demonstrar a insuficiência da determinação isolada da taxa sanguínea de uréa como índice do estado funcional dos rins, visto a taxa sanguínea permanecer constante, embora apresentar-se a função renal diminuída da metade, o que significaria o funcionamento de um só rim. O gráfico n.º 5 é muito ilustrativo a este respeito; nele se observa que, com um clearance de 50% do normal, todas taxas de uréa são normais; com clearances correspondentes a 20-40% do normal, mais de metade das taxas são normais. Sómente nos clearances de 20% para menos do valor normal é que as taxas de uréa sanguínea se tornam definitivamente elevadas.

VAN SLYKE, considerando todos os casos estudados por meio do clearance, concluiu que o essencial para o prognóstico da enfermidade durante a fase aguda é que o clearance torne ao seu valor normal até 4 mezes após o início da mesma. Em todos os casos em que não houve tal elevação a molestia ou evoluiu para a

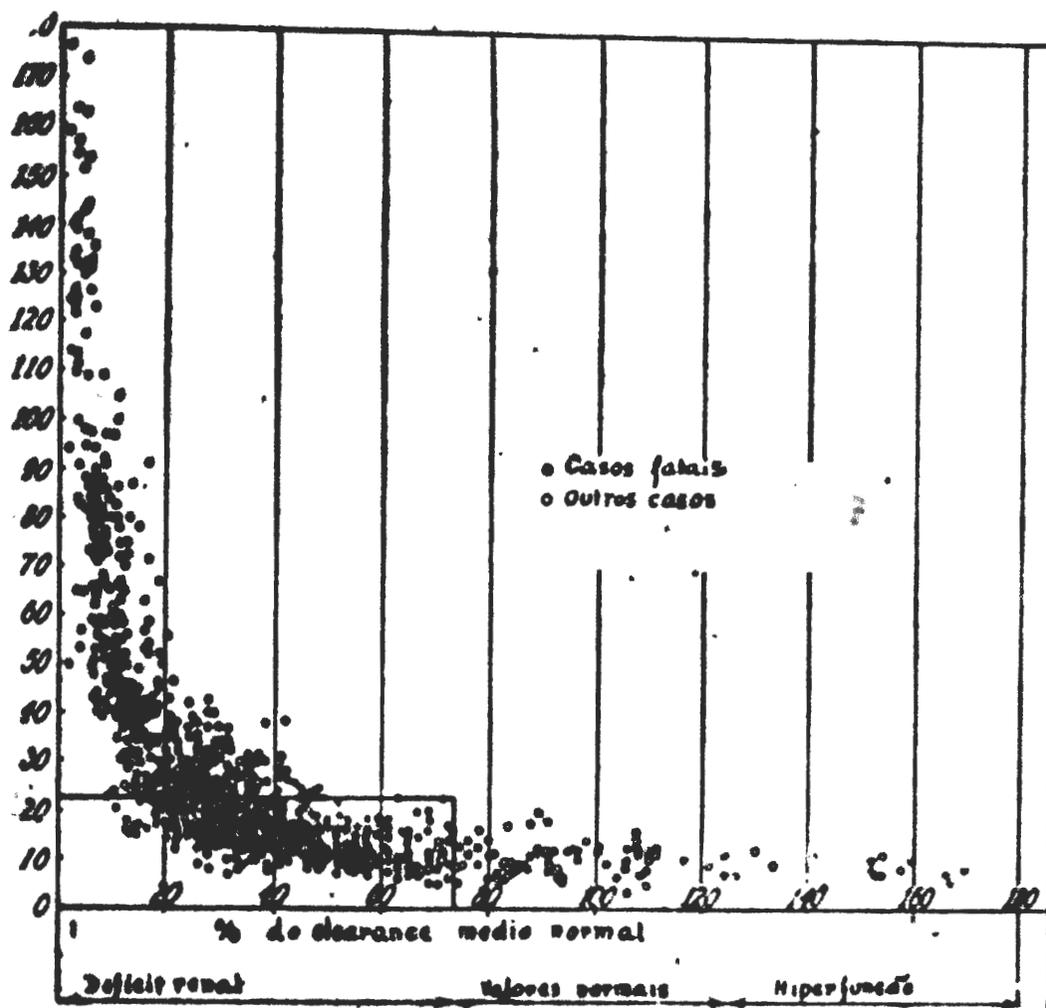


Gráfico 5

Nas ordenadas mgs. azoto ureico do sangue %
(PETERS AND VAN SLYKE — Quantitative clinical Chemistry — 1935)

crônica ou apresentou um desenlace fatal. Nos estágios crônicos da nefrite, o clearance manteve-se sempre 60% abaixo do normal. Nos estágios terminais o clearance manteve-se uniformemente 20% do normal, aparecendo os sintomas urêmicos somente com clearance 5% do normal.

Em linhas gerais o clearance diminui à medida que a enfermidade renal progride; sua elevação coincide com a melhoria da função e por conseguinte o prognóstico é satisfatório. Desde que o clearance permaneça invariavelmente baixo, o prognóstico torna-se reservado e indica lesão irreparável do parênquima renal. É possível assinalar, por intermédio do clearance uma diminuição da função renal, antes que as taxas de uréia, ácido úrico e creatinina se tornem elevadas.

Creemos assim ter atingido o nosso principal escopo, qual o de difundir em nosso meio, em linguagem acessível, os fundamentos fisiológicos, bem como a técnica e a interpretação dos resultados de uma prova funcional dos rins, largamente utilizada, e que poderá prestar grande benefício à elucidação e ao prognóstico das enfermidades renais.

TABELA I

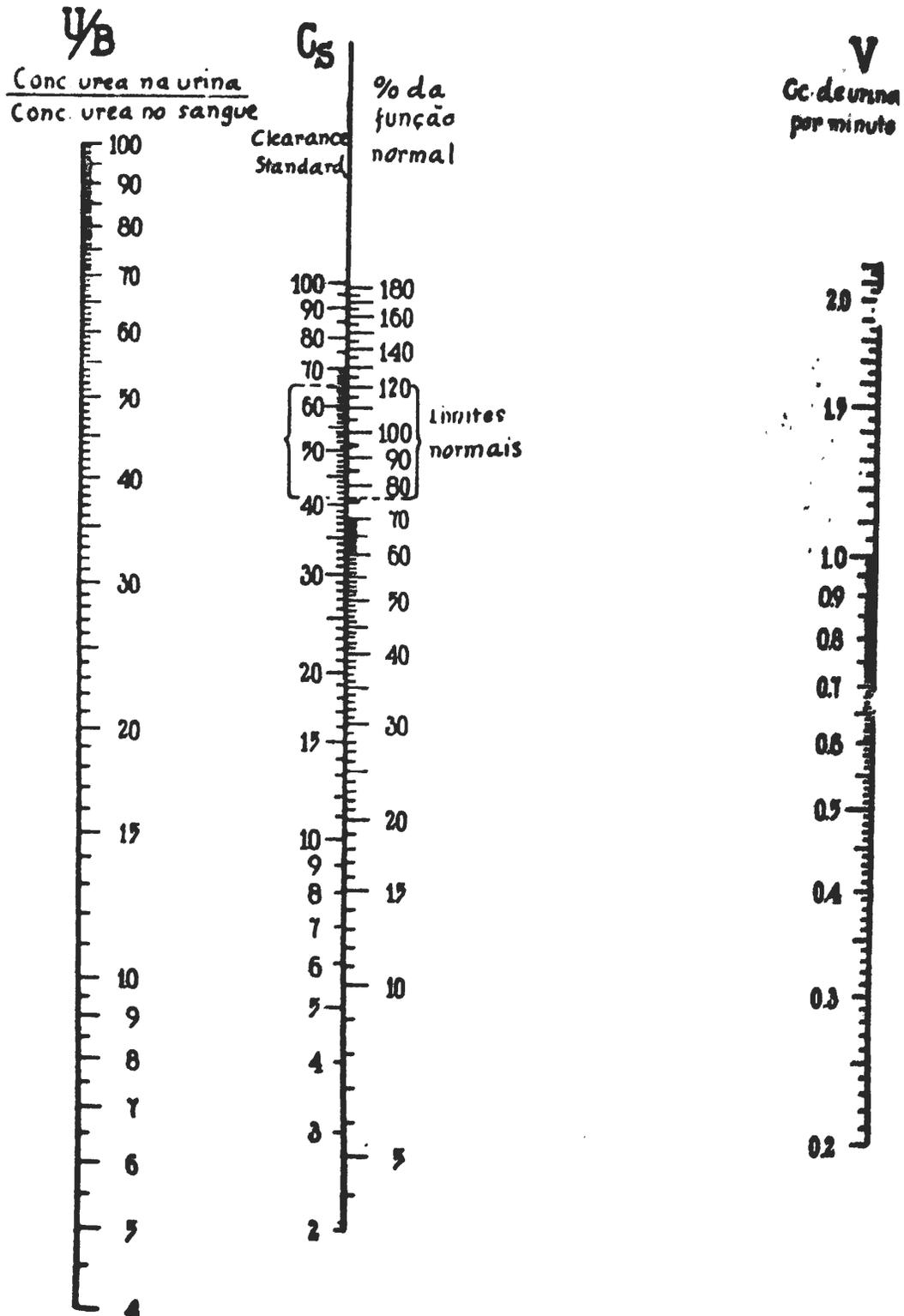


Tabela para o cálculo do Clearance máximo. Ligar os valores U/B e V por uma linha reta. Ler, na intersecção da reta com a escala interna, o valor do Clearance ou a percentagem da média de função renal. (Peters and Van Slyke — Quantitative clinical chemistry, 1935)

TABELA II

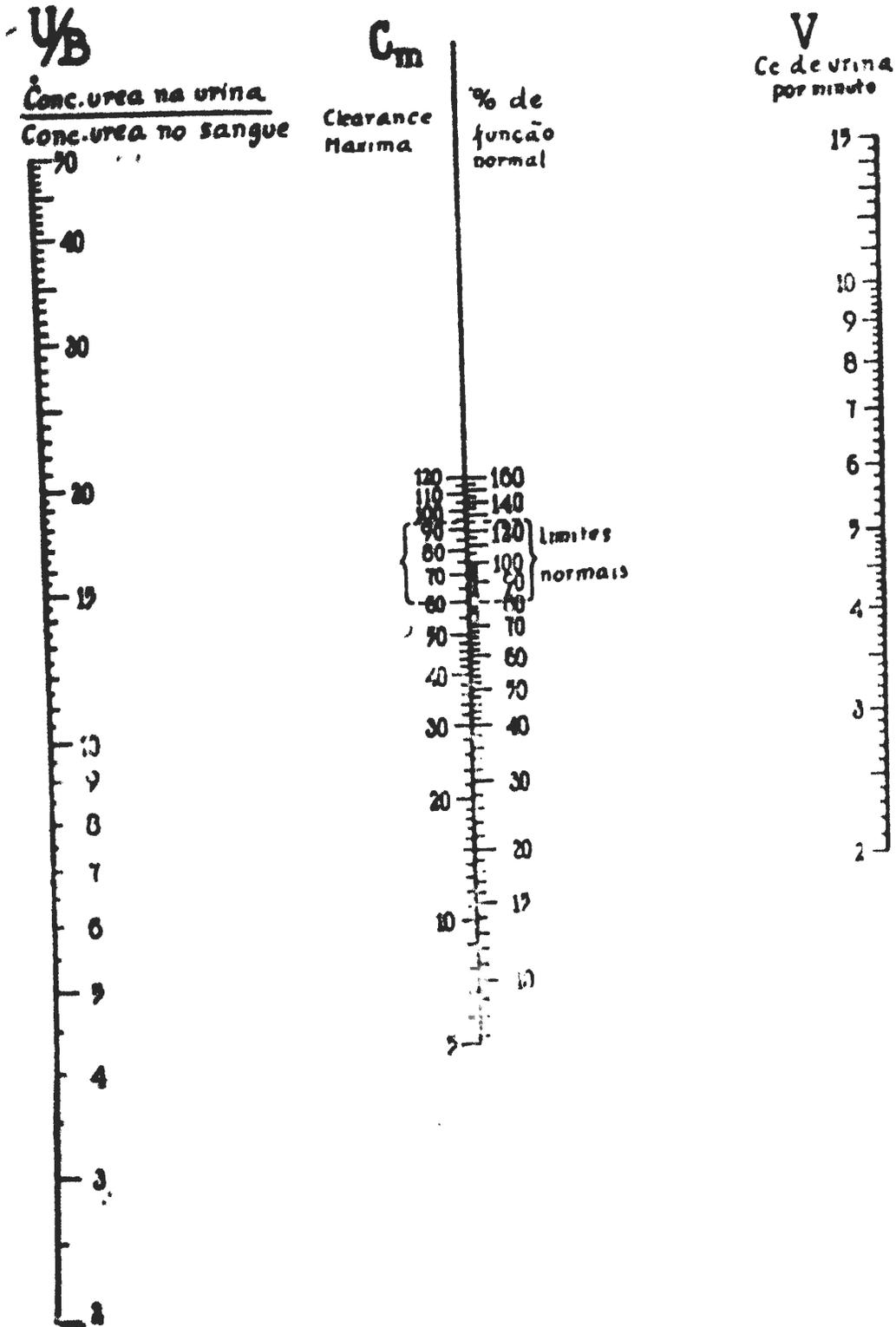


Tabela para o cálculo do Clearance standard. Ligar os valores $\frac{U}{B}$ e V por uma linha reta. Lév. na intersecção da reta com a escala interna, o valor do Clearance ou a porcentagem da média de função renal. (Peters and Van Slyke — Quantitative clinical chemistry — 1935)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ADDIS and WATANABE — J. Biol. Chem. 28 — pag. 251, 1916.
- AUSTIN, STILLMAN, VAN SLYKE — J. Biol. Chem. 91 — XLVI, 1921.
- AGASSI, E. LAPONT — Les applications pratiques du laboratoire a la clinique — Vigot Freres — 1929.
- CORONA, LEONIDAS — Tratado de Quimica normal e patologica de la sangre — Imprenta Universitaria — 1937.
- CRISTOL, P. — Précis de Chimie Biologique medicale — Masson & Cie. — 1935.
- HINDEN, B. — The Lancet — Sept. 8, 1934.
- MATTICE, MARJORIE, R. — Chemical procedures for clinical laboratories — Lea & Febiger — 1936.
- MOLLER, Mc INTOSH and VAN SLYKE — J. Clin. — Invest, n.º 6 — 427 — 1929.
- ORVIZ, G. SCHULTZ — Semana medica, 865 — 1933.
- PETERS and VAN SLYKE — Quantitative Clinical Chemistry — Williams & Wilkin
- SARLI, HERMANN — Manuale dei metodi clinici d'exame — Societa Editrice Libreria — 1935.
- SIMONS, J. STEVENS — Laboratory methods of the U. S. Army — Lea & Febiger — 1931.
- THOMAS, PIERRE — Manuel de Biochimie — Masson & Cie. — 1936.
- WORWEATHER, F. S. — The Brit. Med. Journ. July 14, 1934.



Sobre um caso de reticulo-histiocitoma generalizado dos Ganglios Lymphaticos(*)

Pelo Dto. LAMARTINE ASSIS

OBSERVAÇÃO

Senhor A. C., lavrador, com 36 annos de idade; internou-se na III M. H. no dia 16 de Setembro de 1937.

Anamnese — Sobre os antecedentes de familia só ha a salientar o facto de que a mãe do paciente teve 4 nascidos mortos e um aborto (não sabe de quantos mezes). Nosso paciente é casado, tem 5 filhos que são vivos e fortes. Sua mulher é sadia e nunca teve abortos ou nati-mortos. O paciente nega qualquer doença infecciosa e antecedentes venereo-syphiliticos.

Sua molestia actual é de evolução lenta pois data de 1 anno. O inicio foi insidioso por isso que nos relatou o doente que por acaso observou um dia um pequeno tumor que não era doloroso mas duro e movel na região direita da base do pescoço. Depois observou que esse tumor crescia para cima, attingindo a região submaxillar direita. Formou-se, então, após algum tempo um tumor cylindrico, que deformou o pescoço tornando maior o seu diametro transversal. Esse tumor não incomodava o doente pois continuava indolor. Outros tumores com os mesmos caracteristicos do primeiro foram surgindo em outras regiões. Assim é que as regiões submaxillar esquerda, supraclavicular, infraclavicular e inguinal do mesmo lado, tornaram-se sede de taes massas tumorales. Apesar disso, o estado geral do paciente continuou bom, perda de peso foi pequena e a disposição para o trabalho optima. Somente de pouco tempo a esta parte vem o paciente queixando-se de dores que decendo pela face interna do braço esquerdo chegam até a prega do cotovello.

Exame geral — Estado geral bom. Appetite e disposição para o trabalho conservados. Pelle e mucosas visiveis de coloração normal. Não ha vestigios cutaneos de prurido. Logo nos impressionou a vista a deformação do pescoço por uma massa tumoral mais ou menos cylindrica que vai da região direita da base do pescoço á região submaxillar medindo 12 por 4 cms. Pequena massa tumoral regulando com uma noz na região submaxillar esquerda. Ao palpar essas tumores são duros, moveis sob os planos superficiaes e menos moveis sobre os profundos, bosselados, dando impressão de pequenos tumores reunidos. São completamente indolores e sem peri-adenites. Fossa supraclavicular esquerda e região infra-clavicular do mesmo lado abauladas por uma massa tumoral; a pelle dessas regiões se mostra edemaciada e congesta, deixando ver nitida circulação collateral que se propaga para o braço esquerdo, onde a veia basilica se apresenta bastante dilatada. A região inguinal nos mostra um tumor paralelo á cresta crural e com a forma e volume de um ovo de gallinha. Pequenos ganglios duros e indolores rolam sob nossos dedos nas regiões axillares e inguinal direita.

Exame especial. Craneo, orgãos de sentidos e seios da face: nada digno de nota. Para o lado da bocca ha a se considerar os dentes mal tratados, mucosas visiveis integras.

(*) — Trabalho apresentado em sessão do Departamento Cientifico de 16 12 1937.

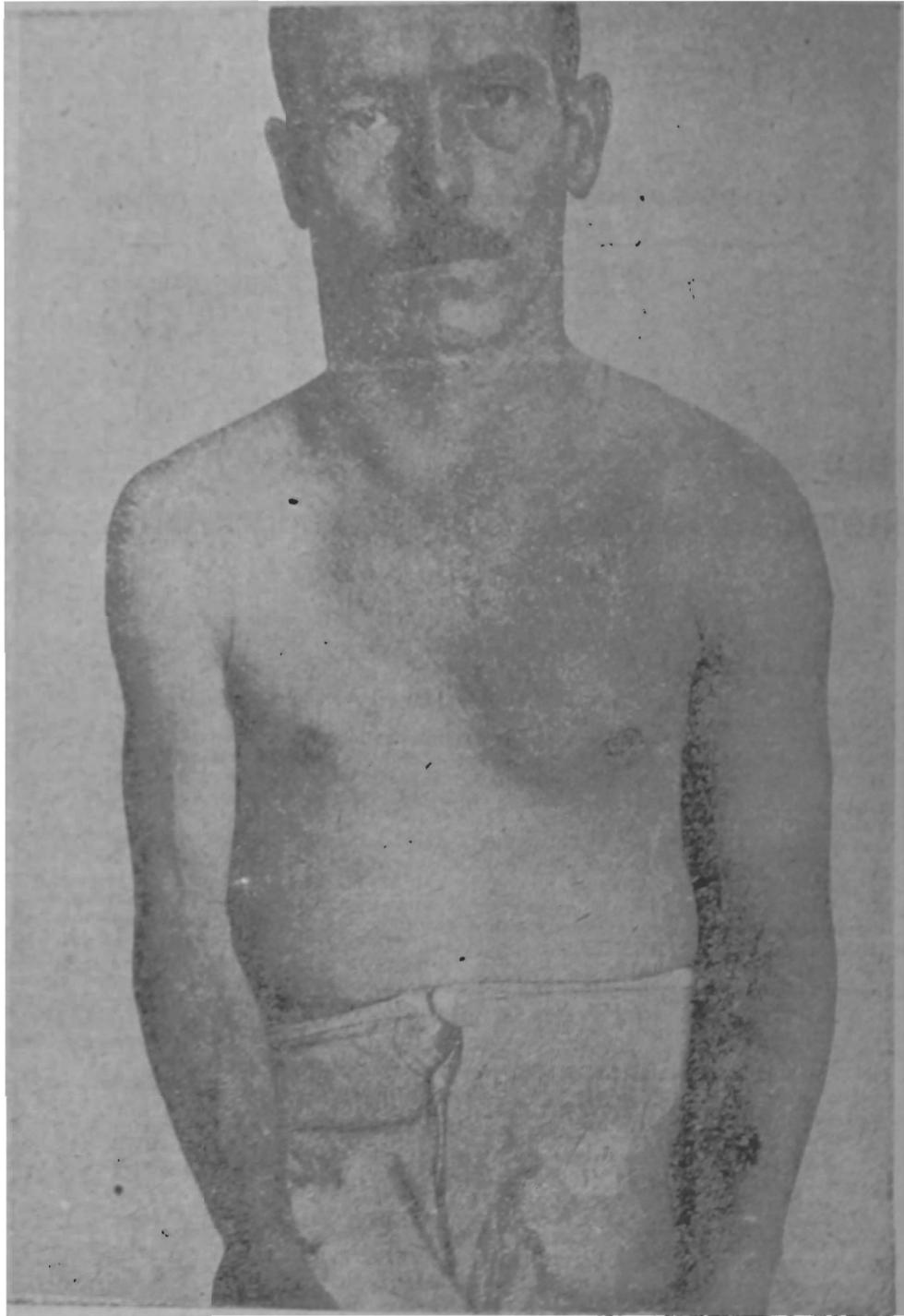


Fig. 1

ligeiramente decaídas e de coloração normal. Amígdalas, língua e larynx nada digno de nota. Para o lado do app. respiratorio, além das alterações na face anterior do hemithorax esquerda já descritas, ha a salientar um tympanismo e sopro bronchico no espaço interescapulovertbral esquerda. Para o lado do app. circulatorio tudo normal. Virado e laço: normaes ao e ame clinico. Não se palpa tumores retr. peritoneaes. Syst. nervoso: nada de anormal.

Evolução. O doente que entrou na enfermaria a 16/XI/37 em bom estado geral pesava 51.500 gra., tendo emagrecido durante 1 anno apenas 3 kilos. Pedimos logo 3 exames a reacção de Wassermann, que veio negativa, o mesmo succedendo com o exame de

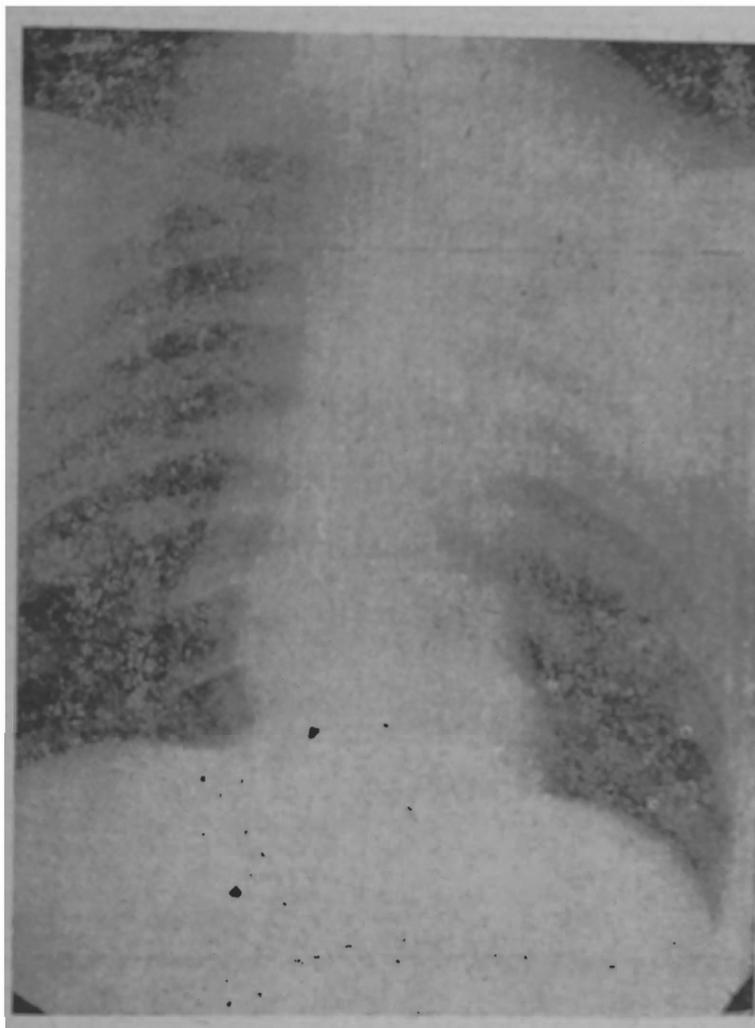


Fig. 2

lees; o terceiro exame pedido foi a contagem global e especifica que veio com o seguinte resultado: anemia ligeira de typo secundario, leve leucocytose (9.500), eosinophalia apreciavel (14 %) e lymphopenia (17 %). Durante os primeiros dois meses de enfermaria o estado do doente pareceu-nos quasi estacionario, ou melhor, evoluiu muito lentamente, tal como ja vinha succedendo ha 1 anno. O appetite continuou bom, bem como o estado geral, e o peso subiu a 54.000 gra. A pelle e mucosas visveis continuavam pouco decaídas. Contudo, apesar da medicacão intensiva pelos arseniacs não se notava melhora alguma para o lado dos tumores ganglionares, e ate pe'a contrario, as tumefacões e sobretudo a circulacão complementaria da face anterior do hemithorax esquerda augmentaram. Foi, entao, que iniciamos o tratamento com a radiotherapia profunda do thorax a 8 de Novembro. D'ahi para cá as tumefacões ganglionares começaram a diminuir, embora a reacção erythematossa da pelle do thorax tivesse augmentado. No dia 2 de Dezembro, após 1 banho frio o doente começou a ter febre, conforme nos mostra a folha de temperatura. A anemia, até então ligeira, foi-se accentuando intensa e rapidamente, adquirindo o doente, em poucos dias, a cor arravello palha dos cancerosos. Começou a perder peso. A physio-

nomia do paciente antes alegre e optimista torna-se, agora, triste e pessimista, não obstante grande redução das massas tumorais do pescoço pela radiotherápia. A voz continua rouca e abafada, quasi bitonal. Em virtude desse facto e dos signaes de compressão do bronchio esquerdo, pedimos um exame de larynge e uma radiographia do thorax, temendo já a tumoração mediastinal. Infelizmente, si o exame de garganta revelou apenas uma laringotracheite aguda, a radiographia nos revelou sombra hilar esquerda espessada na porção superior; retracção costal accentuada com escoliose direita de acomodação; opacidade difusa da metade superior do pulmão; actelectasia do bronchio superior esquerdo. Por infelicidade não nos foi possível abtermos a bronchographia. Em virtude de persistir a tosse e rouquidão, novo exame de larynge foi pedido e o resultado em synthese foi o

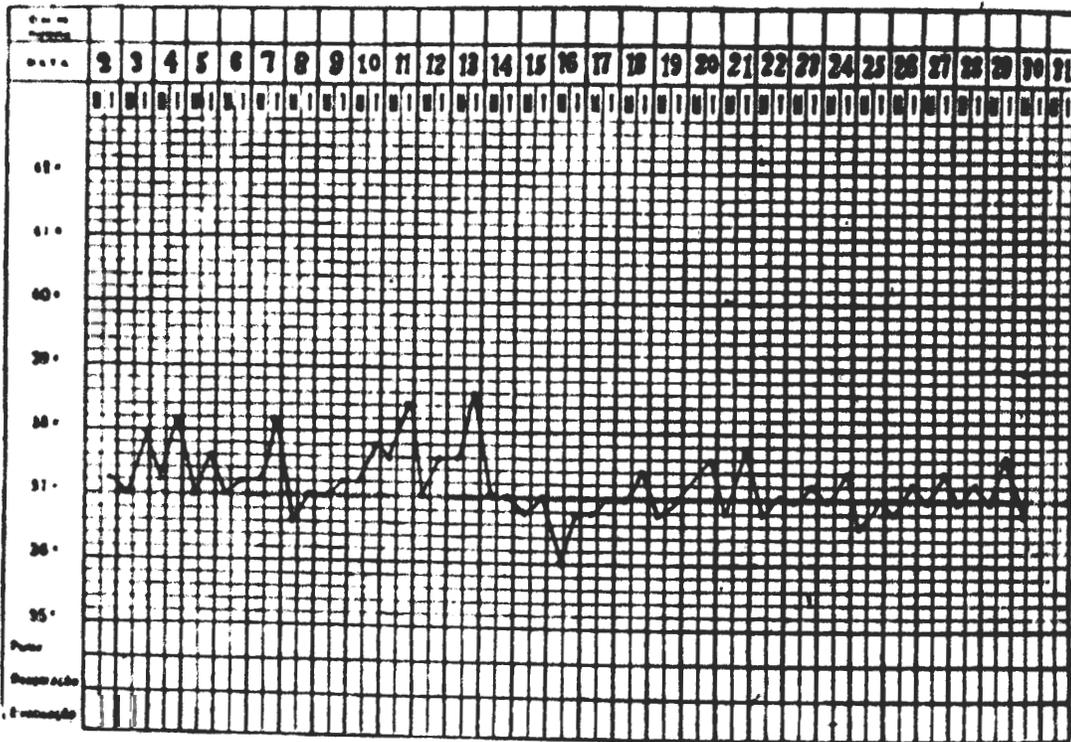


Fig.: 3

seguinte: extraordinaria pallidez da mucósa que reveste o palato molle; parestia em inicio da corda vocal esquerda. Estava assim confirmada a compressão do recorrente esquerdo. Em virtude d pallidez notavel da pelle e mucosas, nova contagem foi pedida (10 de XII de 37) e o resultado foi o seguinte: baixa notavel da taxa de hemoglobina, baixa apreciavel nos neutrophilos (45 %), lymphocytose (43 %) e queda dos eosinophilos que chegaram a 3 % (antes 14 %). Um exame de escarro feito nessa occasião foi negativo. O estado do doente agrava-se dia a dia e espera-se para breve o exito letal.

Exames complementares.

Reação de Wassermann — negativa.

Exames de fezes — negativo.

„ „ escarro — negativo.

Contagens global e especifica:
(quando o doente entrou)

Global (hematias — 4.040.000
leucocytos — 9.500

Especificas:

Neutro	58 %
Baso	2 %
Eosinop	14 %
Monocytos	9 %
Lymphocytos	17 %

Radiographia do mediastino: "sombra hilar esquerda espessada na sua porção superior. Retracção costal accentuada com escoliose direita de acomodação. Opacidade diffusa

da metade superior do pulmão. Pulmão direito radiologicamente normal. Senos e cupulas diafragmáticas livres. Atelectasia do bronchio superior esquerdo. Sômente a bronchographia resolveria satisfatoriamente esse ponto.

Exame da garganta: 2/XII Laringotracheite aguda

Taxa de hemoglobina	68,3	%
Neutro	41	%
Baso	1	%
Eosino	3	%
Monocytos	8	%
Lymphocytos	43	%

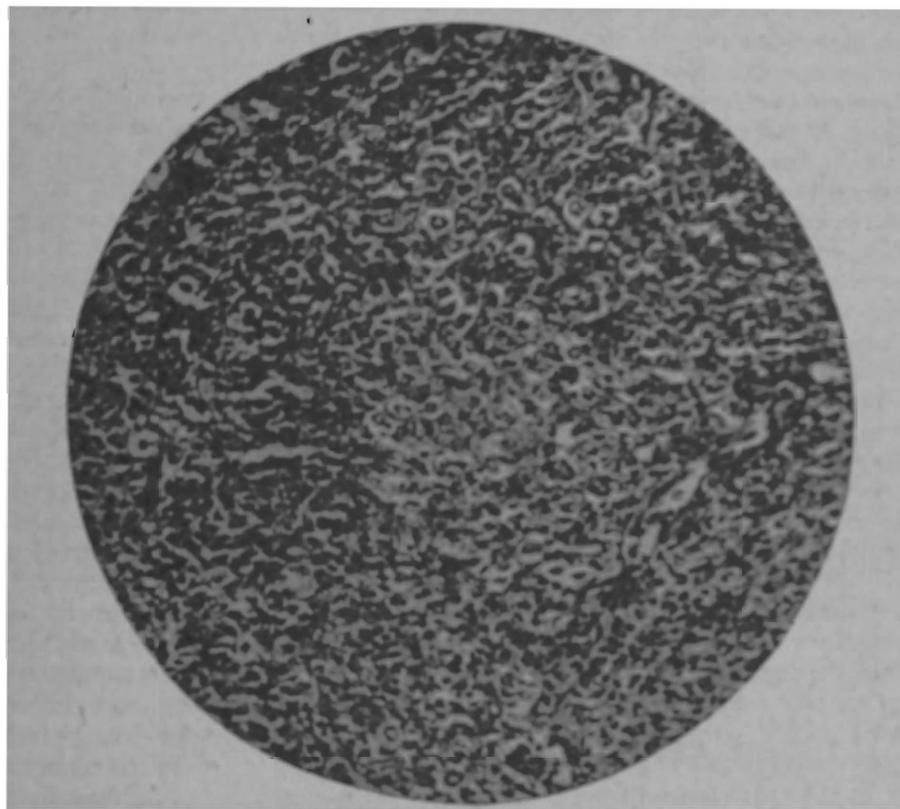


Fig. 4

Exame de garganta: 14/XII/37 — Pareia em inicio da corda vocal esquerda.

Relatorio do exame oto-rino-laringologico:

Ovidus — nada encontramos digno de nota.

Naris — idem.

Boca — chama logo a nossa atençaõ a extraordinaria palidez da mucosa que reveste o palato-mole. Pilares anteriores e posteriores ligeiramente hiperemiados. Amígdalas pequenas, escentoadas e sem nenhum carater de inflamação. Isto foi o que observamos diretamente. O exame laringoscópico indireto revelou-nos o seguinte: a epiglote em toda sua extensão acusando intensa anemia. Cordas vocaes e aritenoides em posicão normal. Chamou nos particularmente a atençaõ a ligeira congestão das cordas vocaes. Fazendo o doente pronunciar as letras é, i — verificamos que a movimentação das cordas não estava normal. Enquanto que o movimento de aducção fazia-se normalmente, o de abducção não se operava perfeitamente. Enquanto a corda vocal direita atinge perfeitamente a linha mediana, a esquerda sômente se coapta nos 2/3 medios e posteriores. Isto e, melhor observado aos movimentos de fonação. Acrescentando ao nosso exame a disfonia que o paciente apresenta, fazemos o nosso diagnostico que é o seguinte: pareia em inicio da corda vocal esquerda.

S. Paulo, 15 de Dezembro de 1937. — Dr. F. Prudente de Aquino Filho

I

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Diante deste caso vemos logo que se trata de uma affecção do systema ganglionar lymphatico. É uma affecção que se iniciou nos ganglios do pescoço e attingiu depois outros ganglios da economia inclusive os ganglios do mediastino.

por isso, já assignalamos os signaes compressivos mediastinaes. Sabendo-se que se trata de uma affecção chronica e generalizada dos ganglios lymphaticos, qual seria essa affecção? Um processo que vem logo á mente é o da "*leucemia lymphatica chronica*" que se caracteriza por infartamento ganglionar generalizado, spleno e hepatomegalia, prurido cutaneo (por causa das leucemides) evolução lenta 2 a 4 annos) e um quadro sanguineo typico (augmento maior ou menor dos lymphocytos) que oscillam entre 100.000 a 500.000 ou mais por mm³ de sangue e anemia de typo secundario. Os granulocytos e monocytos diminuem; pôdem apparecer os myeloides. Apparecem frequentemente cellulas plasmaticas. Ora, no nosso caso, (*alguns myelocytos o que não implica em que se faça o diagnóstico de leucemia*) embora haja infartamento ganglionar generalizado e evolução lenta do processo, não ha splenohepatomegalia, nem o quadro leucemico do sangue. Assim excluimos a leucemia lymphatica.

Poderíamos pensar, então, na "*lymphoadenose aleucemica*" em que ha simples hyperplasia e hypertrophia dos ganglios lymphaticos mas sem o quadro leucemico do sangue. Mas nestes casos, segundo accentuaram ORTNER e PINKUS coexiste sempre uma lymphocytose relativa ou absoluta com cellulas lymphocyticas pathologicas de modo a attestarem a origem lymphatica do processo geral. No nosso caso ha lymphopenia, e assim excluimos a lymphoadenose aleucemica.

Seria uma "*lymphoasarcomatose de Kundrat*"? E' uma hypothese perfeitamente cabivel no nosso caso. De facto ha uma hypertrophia generalizada dos ganglios lymphaticos, embora no inicio fosse localisada; os ganglios permanecem duros e indolentes, e geralmente baço e figado ficam indemnes tal qual como no nosso caso. O quadro sanguineo é semelhante ao do nosso doente, isto é, ha uma lymphopenia, leucocytose ligeira, sobretudo neutrophila e anemia. Embora esta hypothese permaneça em pé, só a biopsia viria confirmal-a ou não.

A "*tuberculose ganglionar*" pôde ser objecto de discussão considerando apenas as formas hypertrophicas quer typica quer atypica, não se podendo cogitar da forma suppurativa ou escrophula. De facto, a forma hypertrophica typica se caracteriza por augmento de volume dos ganglios lymphaticos que ficam duros, mas indolentes e sem peri-adenites. Não se reúnem formando massas tumoraes a não ser excepcionalmente. O processo, geralmente, se inicia na região cervical e pode, ou permanecer localisado ou se generalisar dando as formas mono, poly e panglionar descriptas por GILBERT. Esses ganglios não suppuram. Ora, no nosso caso trata-se de um individuo que sempre foi forte, não ha casos de tuberculose na família, é um individuo de mais de 30 annos; os ganglios se reúnem formando massas tumoraes, etc., tudo isso fallando contra possível processo tuberculoso dos ganglios. Pelas mesmas razões eliminamos a hypothese de uma forma hypertrophica atypica da tuberculose ganglionar, que pôde apresentar-se sob a forma de lympho-granuloma maligno ou sob o aspecto de leucemia. Contudo só a biopsia e inoculação do material em cobayas poderiam dar a certeza no diagnóstico.

A "*siphilis ganglionar*". — E' de observação commum as adenopathias dos periodos primario e secundario da lues e sobre ellas não faremos commentarios. Poderíamos trazer a baila os "*lymphomas gommosos*" dos allemães, em que os ganglios augmentam muito de volume. No nosso caso esta hypothese não se sustenta já porque os ganglios continuam duros, e o Wassermann foi negativo; si não bastassem esses factos a prova therapeutica era mais que sufficiente para dirimir duvidas.

Afóra a unica hypothese que ainda permanece em pé e que é a da lympho-sarcomatose de KUNDRAT, restam-nos ainda a hypothese dos "*granuloma malignos*" e a das neoplasias malignas primitivas dos ganglios lymphaticos.

Entre os granulomas malignos temos a doença de HONGKIN e a blastomycose brasileira (granuloma para-coccidióidico)...

A "Doença de Hodgkin" é um processo caracterizado por hypertrophia simples dos ganglios lymphaticos, localisada no inicio e depois generalisada, evoluindo por surtos e acompanhada de hypertrophia do baço, prurido e febre.

O quadro hematologico é typico: Diminuição do numero de globulos vermelhos com augmento das pláquetas sanguinea. Leucocytóse moderada (10 a 40.000 leucocytes por mm³). Polynucleose neutrophila (75 a 90%). Eosinophilia que sobrevem ás vezes por surtos (3 a 10%). Monocytóse ligeira e lymphocytóse ou lymphopenia, conforme o caso. Ora, o nosso doente tem hypertrophia generalisada dos ganglios lymph., ligeira anemia, ligeira leucocytóse, eosinophilia apreciavel (14%), lymphopenia (17%) e leve monocytóse. Si o quadro sanguineo não é typico pelo menos se aproxima bastante do de HODGKIN. E' como vemos um quadro que se aproxima muito do da lymphosarcomatóse. Portanto, esta hypothese da doença de HODGKIN continua, ao lado da da lymphosarcomatóse, em pé.

A blastomycóse se aproxima muitissimo do HODGKIN; aqui como lá os ganglios periphericos são os primeiros interessados e ha predileção notavel pelos ganglios do pescoço. Esses ganglios tumefeitos são duros, indolentes e moveis sob pelle. Contudo, na blastomycóse os ganglios tendem ao amolecimento e raramente conservam-se duros, não ha tambem as modificações periodicas de volume como sóe succeder no HODGKIN. A spleno e hepatomegalia são mais tardias na blastomycóse em relação ao HODGKIN. Enquanto o HODGKIN evolue em 1 a 2 annos a blastomycóse evolue muito mais rapidamente (6 a 8 mezes). O Prof. A. PRADO cita no seu trabalho sobre "Lymphogranulomas" (São Paulo Medico, Abril de 1929, vol. 3, n.º 4, pg. 430) que ha situações raras na blastomycóse que se repetem na lymphogranulomatóse como o granuloma isolado da valvula ileocecal por GATSARAS e GEORGANTES na molestia de HODGKIN, e o caso observado aqui em São Paulo de blastomycóse da região appendicular (CARINI — Um caso de blastomycóse peritoneal — Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia, vol. V, n.º 2, 3 e 4, Agosto e Outubro, 1915). No que se refere ao quadro sanguineo ha certas diferenças: em vez de monocytóse ha diminuição dos monocytos podendo ou não haver lymphopenia e eosinophilia; ha geralmente desvio para a esquerda com leucocytóse e anemia. Ora, a evolução do nosso caso data já de 12 mezes, o estado geral do paciente é relativamente bom; o paciente não relata lesões buccopharingeanas anteriores, os ganglios conservam-se duros sem tendencia á suppuração; o quadro sanguineo não revela diminuição dos monocytos nem leucocytóse; por todos esses factos poderemos deixar de lado a blastomycóse embora o diagnostico de certeza nos sefá dado pela biopsia, exame directo do material e cultura em meio de SABOURAUD.

Neoplasias primitivas malignas dos ganglios lymphaticos. — A hypothese de uma neoplasia maligna primitiva dos ganglios lymphaticos não deve ser esquecida. Com FERRATA, pensariamos n'uma sarcomatóse generalisada, com FABES pensariamos n'uma endothelióse generalisada, para finalmente pensarmos nas neoplasias derivadas do S. R. E., isto é, nos reticulo-endotheliomas. Essas neoplasias generalisadas fornecem um quadro clinico semelhante ao dos granulomas malignos e lymphosarcomatóse; a evolução é muito rapida, não ha febre nem prurido nem esplenomegalia. Contudo só o exame hystopathologico nos dará a ultima palavra, embora nem sempre com certeza absoluta.

Resumindo, em virtude do quadro hematologico, evolução do mal, estado geral do doente e a febre orientamos o diagnostico para a doença de HODGKIN deixando contudo, em pé, á espera do resultado da biopsia, as hypotheses de lymphosarcomatóse de KUNDRAT, e de neoplasia maligna primitiva dos ganglios lymphaticos. Creemos que o diagnóstico exacto está dentro destas tres ultimas hypotheses, uma vez que o quadro clinico e exame hematologico isolou

outras hypotheses antes aventadas. Ora, o unico recurso para obtermos o diagnostico exacto, neste caso, é a biopsia, que então foi pedida. A biopsia foi feita e o material preparado e examinado no Departamento de Anatomia Pathologica da nossa Faculdade de Medicina, pelo dr. W. MAFFEI, que fez o diagnostico de "Reticulo hystiocytoma dos ganglios lymphaticos".

II

RETICULO HYSTIOCYTOMA

NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMITIVAS DOS GANGLIOS LYMPHATICOS

São muitos raras e se derivam a custa dos tecidos componentes dos ganglios lymphaticos, quaes sejam o tecido conjuntivo intersticial ou accessorio do ganglio, endothelio dos vasos e systema reticulo-endothelial. Alguns A. dividem os tumores dos g. lymph. em dois grupos: os da série lymphatica e os do S. R. E. FERRATA distingue os *sarcomas*, que podem ser (tal qual os lymphosarcomas) sarcomas regionaes e generalizados — sarcomatose generalizada primitiva. O quadro clinico é semelhante ao do HODGKIN e lymphosarcoma. O diagnostico hystologico é facil e póde ser mais difficil o diagn. differencial entre o sarcoma de pequenas cellulas redondas, a lymphosarcomatose e a lymphoadenose aleucemica. Alem dos sarcomas, FERRATA considera os *endotheliomas* e *reticulomas primitivos*; os primeiros originam-se do endothelio dos vasos e os segundos do S. R. E. O quadro clinico destes tumores pode simular qualquer affecção systematisada dos ganglios lymphaticos, seja do typo leucemico, aleucemico, granulomas e lymphosarcomas. O diagnostico só é feito pela biopsia e exame hystopathologico.

Que o tecido reticulo-entothelial ou reticulo-hystiocytario póde dar origem a processos neoplasticos é facto comprovado por numerosas observações anatomopathologicas e experimentaes. Até bem pouco tempo o grupo nosographico dos reticulo-endotheliomas malignos era limitado a poucos casos isolados. De 1926 para cá estes tumores vem sendo melhor estudado, sobretudo por autores italianos dos quaes retiramos a maior parte dos nossos ensinamentos. Assim é que citaremos os estudos de FITTIPALDI (1935), BATTAGLIA (que fez a primeira descripção em 1926), GIANNOTTI, etc. Sob o nome de neoplasias do S. R. E. comprehende-se tumores morphologicamente diversos e este grande polymorphismo estrutural depende de grande potencialidade evolutiva da cellula mãe e do polymorphismo morphologico e funccional dos elementos componentes do proprio S. R. E. Esse polymorphismo de taes neoplasias mais a associação com processos outros, quer neoplasticos, quer leucemico ou lymphoblastomatoso, torna o diagnostico não só clinico como hystológico bastante difficil. Si fizermos um apanhado succinto da evolução dos estudos dos reticulomas e dos ganglios lymphaticos, veremos que foi em 1909 que CIACCO publicou um caso de tumores dos ganglios lymphaticos com o diagnostico hystopathologico de "sincicio-endothelioma". Contudo, foi de 1926 para cá que taes tumores vem sendo melhor estudados. Em 1926 BATTAGLIA fez a primeira descripção de uma forma rara de "endothelioma plasmoidal" do ganglio lymphatico e que correspondia, sem duvida, a um reticuloma.

Em 1927 ARESÚ e SCALABRINO confirmam a existencia dos tumores reticulados, Em 1929 JORGE e BRACHETTO BPIAM publicam dois casos: um

de reticuloma dos ganglios do pescoço e outro de reticuloma das tonsillas. Em 1930 e 1932 BOULET apresentou uma apreciavel estatistica de reticulomas, sendo 3 de ganglios lymphaticos e afirmou que esses tumores podem se apresentar sob diversos aspectos, conforme a phase da sua evolução. Observou, tambem, a correlação entre os reticulomas e os processos leucemicos e lymphogranulomatosos. Esta eventualidade foi observada por RICHTER (reticuloma + leucemia lymphatica), por SARRAGÉS (Lymphosarcoma e reticulo-endothelioma) e outros autores. GRACIUM e URSU em 1933 referem-se a 5 casos de reticulomas dos ganglios lymphaticos que denominaram, respectivamente, de reticulosarcomas diferenciados e indifferenciados, reticulohystiosarcoma, reticulo-endotheliosarcomas e reticulo-lymphosarcomas.

FITTIPALDI (Neoplasia do syst. reticulohystiocytario. Archivo Italiano de ant. e hystologia pathologica, vol. VI, 1935, pag. 935) illustra dois casos de reticulomas. Recentemente GERY e BABLET (1935) propuzeram uma classificação segundo a qual os tumores malignos dos orgãos lymphaticos podem subdividir-se em 3 grupos principaes: 1.º) sarcomas reticulares (tendencia das cellulas fundirem-se em massa plasmodial; 2.º) sarcomas dictiocytarios (cellulas de contornos distinctos, formas variadas e com interposição de elementos gigantes; 3.º) sarcomas lymphoblasticos { variedade lymphocytaria
variedade lymphoadenoide.

GIANNOTTI em 17 casos de tumores reticulo-endotheliales, dos quaes 8 primitivos dos g. lymph. reconhece os reticulomas e os reticuloendotheliomas: os primeiros originarios das cellulas do reticulo e caracterizados pela tendencia dos elementos a diffundirem-se no tecido lympho-adenoido assumindo aspecto fasciculado que se aproxima da dos sarcomas de cellulas fuziformes; os segundos originarios dos elementos da via lymphatica, os quaes multiplicam e formam grossos cordões cellulares que se assemelham aos dos carcinomas. Portanto os reticulomas se aproximam aos sarcomas, enquanto os reticuloendotheliomas se aproximam aos carcinomas.

Microscópia: aspecto mesenchymatoso por causa das cellulas ricas em protoplasma com ramificações extensas e cheo de vacuolos; as vezes possui varios nucleos d'ahi o aspecto sincicial. Com methodos especiaes de coloração põe-se em evidencia um fino e intricado reticulo fibrillar pericellular. A estrutura do reticuloendothelioma dos g. lymphatico pôde variar de caso a caso e por isso Goormaghtigh fez uma classificação hystologica de taes ne plasmas e que é a seguinte:

1) tumor de aspecto mesenchymal (cellulas ricas em protoplasma que se ramifica)

2) tumor de aspecto polposplenico (apresenta seios e cordões folliculares, que recordam a estrutura do baço. As cel. neopl. são de contorno irregular, protoplasma rico em vacuolos e que as assemelha às cellul. hystiocytarias e endoth.

3) tumor de aspecto reticulado (cellulas neoplasticas semelhantes às endotheliales e mais um grande desenvolvimento de fibras collagenas).

4) tumor gigante-cellular (neste dominam as cellulas volumosas e com actividade phagocytarias).

5) tumor de evolução endothelial (consta de elementos de contornos irregulares, com tendencia a alinharem-se em fila o que o torna semelhante a um blastoma epithelial).

A Genese dos Tumores

(Uma Hipotese de Trabalho)

Luiz G. da Rocha Azevedo

À memoria do Prof. A. Bovero.

Se bem que os tumores apareçam com mais frequencia em animaes superiores, nem por isso são privativos delles — não só aparecem em seres outros do reino animal, como tambem, são estudados pelos botanicos os tumores vegetaes.

Assim sendo, é mais seguro chegar ao fundamento da questão da origem dos tumores pelo estudo da biologia do Cancer em geral, do que tentar o mesmo pela analyse aprofundada de casos particulares.

Comparando neoplasias de seres vivos desconstrados, por exemplo, um tumor vegetal mais ou menos tipico, um de animal superior e um de procedencia humana, poder-se-iam descobrir os caracteres comuns, que seriam geraes e de importancia fundamental. De outro modo, vemos tentativas de generalisação de casos muito especializados, como aconteceu com o estudo do sarcoma de Rous, ou com o cancer experimental dos derivados do alcatrão.

É de pequeno interesse a discussão das diversas etiologias:

"Para o A. ha um engano fundamental em querer encontrar uma causa unica para o Cancer. Nós somos ainda muito ignorantes das leis fundamentais do desenvolvimento tissular, mas parece ser mais provavel que fatores muito variaveis, como bacterias, parasitos animaes, agentes fisicos e quimicos, possam desencadear o conjunto de mudançãs celulares que conhecemos como neoplasias malignas. Todos eles podem ser considerados como irritantes cronicos, de modo que torna-se comodo dizer que os tumores malignos são devidos a irritações cronicas. Mas o modo pelo qual certas formas de irritação cronica levam á produçãõ de um crescimento descontrolado de celulas, está ainda em completo misterio; — isto forma o Everest do assunto — até o presente inacessivel". (W. Boyd — Surgical Pathology).

Parece evidente, pelas linhas acima, que as hipoteses até então emitidas não conseguiram alcançar o amago da questão, mas dão valor exagerado a causas de varias naturezas e de menor importancia; uma vez que ha sempre a mesma característica etiopatogenica, o crescimento exagerado, tentemos pesquisar qual o fato geral que se encontra na origem de qualquer tumor.

Nesta comunicação, á qual dou o valor de uma simples hipotese de trabalho, procurarei estudar as características do Cancer, não como especialista, mas em face da biologia geral:

A principal característica fizio-patologica dos diversos tumores é a divisão celular exagerada: estudemo-la pois como biologistas:

Vejamos como se dá a reprodução nos seres vivos mais simples, tomando como exemplo a ameba:

Cada ameba se divide em duas, que por sua vez se subdividem em quatro, e ha assim uma série de divisões directas que se seguem com curtos intervalos, no entanto, a medida que estas divisões vão se processando, os individuos assim formados apresentam sinais de degeneração, pois não só são menores e menos resistentes, como os intervalos entre as divisões se alongam cada vez mais. Quando essa degeneração chega a um certo ponto, vemos que duas amebas se aproximam, fundem-se as membranas no ponto de contacto, e ha uma troca de nucleos.

Após esse processo de conjugação, a ameba assim formada vae sofrer nova série de divisões directas, que não só se seguem com curtos intervalos, como formam individuos maiores e mais resistentes. Se impelirmos as conjugações, vemos que as divisões directas seguem rapidamente a raça, que, perdendo por fim a faculdade de sofrer divisões agamicas, desaparece com a morte dos individuos.

Nos animaes inferiores portanto, a conjugação representa um processo de rejuvenecimento e fornece uma enorme energia, que vae servir para o acceleramento de novas divisões directas.

Quanto mais se sobe na escala zoologica, maior é a energia fornecida por este processo: assim, se na ameba a conjugação vae condicionar uma série relativamente pequena de divisões directas, no homem só ha uma conjugação, a do espermatozoide com o ovulo, mas esta produz tal energia de crescimento que, se o individuo vive oitenta annos, sofre oitenta annos de divisões agamicas, sustentadas pela energia de uma unica conjugação inicial.

Nos animaes superiores nos foi necessario esquematizar de um modo um tanto forçado, para obter a nitidez da idéa exposta. O facto aqui se apresenta enormemente complexo, e já á primeira vista, vamos encontrar dois grupos de células nitidamente separados, de um lado as células germinativas, que apresentam o privilegio de se conjugarem, e que, através das individuos, asseguram a vida da especie, e de outro as células somaticas, que, derivadas das células germinativas, só se reproduzem por processos agamicos.

O que aconteceria, se, por um processo qualquer, duas células somaticas se transformassem em germinativas, e houvesse entre ellas um processo de conjugação?

Dever-se-ia formar uma enorme energia de crescimento, e uma certa linhagem celular por isso, dividindo-se com um ritmo muito mais accelerado que o das restantes células, tenderia a formar um organismo dentro do organismo; em outras palavras, ia haver um quadro semelhante ao encontrado nos tumores. Assim pois, poder-se-ia considerar o Cancer como originado de uma conjugação de duas células somaticas.

No entanto, porque elas se conjugariam? — Voltando a reprodução dos animaes inferiores, a conjugação seria uma defesa contra a degeneração. Esta dedução está de accordo com o que se observa em certos tumores, como por exemplo, o tempo de aparecimento dos cancers do utero e do estomago, que são processos da idade em que o organismo, tendo ainda sufficiente força de reacção, começa no entanto a apresentar os primeiros sintomas do declinio vital.

Raciocinando deste modo, nossas idéas poderiam ser resumidas no que se segue: a origem do cancer é uma conjugação de duas células somáticas, tentativa de defesa contra um processo de degeneração.

Atribuir, no entanto, o processo a uma degeneração, pôde não ser applicavel a todos os tumores: não é ela pois, o fundamental para o caso.

Alem disso, em culturas de tecidos tumorales (principalmente sarcoma de ROUS, adenocarcinoma de EHRLICH), FISCHER por um lado, POLICARD por outro (x), descrevem conjugações celulares: se isto nos livra de uma objecção de grande monta, a de que não se observam conjugações nos animais superiores, a não ser a fecundação, por outro lado vae contra nossa idéa primeira: — se elles encontram conjugações em tecidos já cancerosos, esse processo não representa então a unica fonte de energia do tumor, ou pelo menos, não é um processo privativo do "momento" da cancerisação.

Assim, podemos exprimir do seguinte modo nossa concepção:

O Cancer é devido a uma conjugação celular; o que deve acontecer no entanto é uma mutação em um tipo qualquer de célula, que se vae apresentar como germinativa em lugar de ser somática. Um determinado tecido, por exemplo, a mucosa do estomago, sofrendo uma mutação que faça com que suas células adquiram a propriedade de se conjugarem, ganha uma enorme energia de crescimento; forma-se assim o adenocarcinoma.

Não é nova a idéa de atribuir os tumores á mutações celulares: já em 1910, JANKELEWITCH apresentava tal concepção; modernamente, com grande ingeniosidade, LOCKHART-MUMMERY (xx) defende o mesmo ponto de vista.

Saliento no entanto que não se deve considerar essa mutação como uma simples mudança de gens em uma célula somática, mas o fato fundamental é o de células somáticas tornarem-se germinativas, podendo apresentar por isso conjugações, o que condiciona a enorme energia de crescimento que se observa nos tumores.

Tal concepção é uma hipótese de trabalho digna de ser estudada, porque permite a compreensão de certos fatos, que, até então obscuros ou extranhos, aparecem como consequências naturais da exposição acima:

1. As diversas etiologias propostas, que se combatiam apoiadas em fatos perfeitamente demonstrados, pôdem ser perfeitamente colocadas lado a lado, sem se chocarem:

Irritação crônica, degenerações, micro-organismos ou virus, movimentos vibratorios de determinados comprimentos de onda, todos eles são admissiveis, não como causa do Cancer, mas como promovedores da mutação celular em questão. Esta sim, seria o fenomeno que se encontra como fundamento de todo e qualquer processo neoplásico, seria uma causa suficientemente geral, uma vez que a conjugação é um fenomeno biologico de primeiro plano.

2. Os varios graus de malignidade são perfeitamente compreendidos se os considerarmos em função do numero de conjugações:

Lembremo-nos de que a energia de crescimento derivada da fecundação, e que é enorme nas primeiras semanas da vida embrionaria, perde rapidamente sua intensidade monstruosa para seguir um ritmo mais lento. Quanto maior o crescimento das células, menor é o grau de diferenciação das mesmas; como as células indiferenciadas possuem fermentos que lisam a fibrina, impedindo assim a formação de uma capsula conjuntiva em torno delas, se as conjugações são raras, o tumor tende a ser benigno, e ha tempo para que o tecido conjuntivo forme uma capsula isolante, enkistando eficientemente a neoformação.

(x) citado por: E. A. STERN: "Culture des tissus et cancer", Paris, 1936.

(xx) J. P. LOCKHART-MUMMERY: "Culture des tissus et cancer", Paris, 1936.

Quanto mais rapidamente se sucederem as conjugações no emtanto, tanto mais maligno apresentar-se-ha o tumor, pois não só seu crescimento se torna mais e mais explosivamente acentuado, sendo por isso mais e mais infiltrante, como também as metastases vão agir como novos pontos de origem de tumores; compreende-se assim, porque em certos casos ha mais uma carcinomatose do que propriamente um carcinoma, e que as metastases possam tornar-se muito maiores do que o tumor primitivo; é que ha nelas uma sequencia muito mais acelerada de conjugações do que no ponto de origem.

3. Compreende-se também, porque tende a haver, nas diversas células de um mesmo tumor maligno, grande variabilidade quanto à relação nucleo-protoplasmática: seriam diversas linhagens, formadas por conjugações que se sucederam em tempos variáveis, e que apresentam por isso, graus diversos de diferenciação.

4. Os tumores multiplos de inicio, que são multicentricos em seu mecanismo de formação, são facilmente compreendidos pela hipótese acima: quando todo um tecido apresenta a mutação, pôde haver conjugações em pontos varios, ao mesmo tempo.

5. Compreendem-se também, e parece-me ser esta a unica explicação possível, as conjugações observadas por FISCHER e POICARD, em tecidos tumorales, a que já nos referimos.

Como vemos, é esta uma hipótese de trabalho que explica, de modo bastante simples, varios fatos estranhos da biologia dos tumores; por outro lado, tanto simples, varios fatos estranhos da biologia dos tumores; assim sendo, apesar de não podermos apresentar ainda quaesquer provas mais convincentes do que as acima expostas, somos levados a lançar essa idéa, esperando que, interessados pelo assunto, outros mais habilitados do que nós, possam pesquisar no mesmo sentido e fazer avançar um tanto a solução do enigma do Cancer.

Agradeço sensibilizado ao Prof. Dr. Moacyr Amorim, o valioso auxilio prestado para a confecção deste trabalho.

RESUMO — O A. lança uma nova hipótese sobre a genese dos tumores, admitindo que são devidos a conjugações celulares, que iriam condicionar a enorme energia de crescimento observada nos tumores; para tanto é necessario admitir a possibilidade de uma mutação de células somáticas em germinativas.

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 hypertensão, compensadora ou aggravante 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 hypertensão comprehendenda 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 hypertensão 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 hypertensão é, então, um symptoma como a febre ou a glycosuria. Aparece em diferentes estados morbidos com ethio-pathogenia e physio-pathologia inteiramente diversas; é commum porém a todos os typos, uma hypertrophia cardiaca com suas ultteriores 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 hypertensão pallida (mechanismo humoral) de origem sempre renal, e uma hypertensão 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 mechanico (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 hypertensão.

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

FINEBERG (2), sob base ethiologica distingue:

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

E sob o ponto de vista clinico:

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

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

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

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

2) hypertensão essencial.

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

1) renal

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

3) essencial

MIGLIARIO (5) divide as hypertensões em:

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

2) diathesica.

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

A — Hypertensão funccional:

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

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

B) Hypertensão organica: alteração anatomica das arteriolas.

E' possivel englobar os diversos criterios de classificação num quadro eschêmatico da seguinte fórma:

A) Hypertensão essencial ou primaria (vermelha de VOLHARD)

B) Hypertensão 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, diathesica, (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 CONSTITUCIONAES. 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, energicas, 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 adrenalinnemia, 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 córtical, 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, ischemicas 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. Afirmam tal MAJOR e WESSELOW depois da revisão dos casos citados.

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

PRÉ-HYPOPHISE. No adenoma basophilo da pré-hypophise a hypertensão é signal constante. Na hypertensão essencial foi encontrada uma hyperplasia das cellulas basophilas 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 hipertensivos.

A variada symptomatologia das lesões pituitarias não é observada nos hipertensos essenciaes, excepto a tendencia ao augmento do peso, nem há gradação alguma entre o quadro clinico da hypertensão essencial e o basophilismo hypophysario (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 guanididina. Confirmam tal augmento DAVIS, PFEIFFER e MEYRS. Nos normotensos a guanidina ou substancia que dá suas reacções chromaticas não está augmentada. A exressão de guanidina ingerida em casos de hypertensão essencial é deficitaria, havendo retenção. Como o methodo colorimetrico é incerto e como ha derivados da guanididina que são depressores, não se pode afirmar, 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-constrictores. Na opinião da grande maioria dos autores (BOHN, MAJOR, AITKIN 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 destituida 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 funcção 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 arteriola, 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. BELE 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. JORES, FAHR, EVANS, FISHBERG e BELL nada encontram na musculatura voluntaria. KEITH e collaboradores (19), em biopsia de musculo peitoral de hypertensos constataam 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 arteriola. Tal associação póde 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 paralysis infantil).

3.^a) Hypertensão e arterioloesclerose renal têm desenvolvimento paralelo á medida que a idade avança (KIMMELSTIEL e WILSON) (20). De qualquer fórma, a hypertensão póde 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, paralysias 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 hipertensão (coração da hipertensão 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 hipertensão. (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 incluirmos a causa coronaria a porcentagem sobe a 60%.

Renaes. Como já vimos, a arterioesclerose renal quasi sempre existe. Numa porcentagem dos casos ella não affecta a funcção renal, ficando aquem do limiar de reserva funcional 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 clearance" 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 clearance" diminuido em todos os casos de esclerose renal e suggerem que a queda do "blood urea clearance" 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 fórmula 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 elastico hyperplastico 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 funcçional, 4 grupos:

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

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

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

IV — Hypertensão benigna com insuficiência renal. Grande diminuição do poder de concentração, retensão 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 character 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 character 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 pregressa (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 fórmulas diffusa, e a affecção glomerular é em ambas focal, si bem que mais extensa na fórmula 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 inflammacão não foi acceito por JORES, ASCHOFF e LÖHLEIN, que differenciavam os dois processos pela extensão das lesões. Posteriormente, VOLHARD (1918) interpretou as lesões degenerativas e proliferativas como ischemicas e não mais como inflammatorias: a fórmula 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-

LHARD, 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 nephrosclerose 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 compromettimento arteriolar geral confirmado por MURPHY e GRILL (25) e CAIN (26), só existindo accidentalmente arteriolite necrotizante e o compromettimento 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 arteriosclerofico, 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 fórmias 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 gráu 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 hipertensão severa que durou 5 meses em alguns animaes (cães). Variando o gráo de estreitamento arterial póde-se produzir uma hipertensão 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 hipertensão.

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 hipertensão. 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, aumentando 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, constata-se um aumento de pressão (vaso constrição geral) que desaparecia logo que seccionavam os nervos da pata: portanto o impulso constrictor caminhava até os centros por via nervosa.

Numerosos 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 hipertensão determinada por ischemia renal. GLENN, CHILD e HEUER demonstram, enfim, que a constrição da arteria renal de um rim transplantado, livre pois de qualquer connexão nervosa leva a aumento 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 endocricos 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 hipertensão. Si se occluirem as veias renaes, a constrição das arterias renaes já não produz hipertensão. 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: dahi 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 fórmula 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 riim 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,

efeito 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 accumululo 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 cū 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 compromettimento renal secundario.

AORTA E HYP. *A hypertensão arterial observada correria por conta da aortite?* A observação anatomo-clinica demonstrou que a hypertensão 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 estatísticas sobre a presença simultanea de arteriosclerose das grandes arterias e hypertensão 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 contrabalançada 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 arteriolesclerose; interpretou então a hypertensão systolica como devida a um factor que augmenta a resistencia peripherica (arteriolesclerose) plus um factor que abaixa a pressão diastolica (atherosclerose das grandes arterias). Para VOLHARD a só diminuição de elasticidade dos grandes vasos póde determinar de per si a "hypertensão systolica".

SYPHILIS E HYP. Como o doente apresentado não se póde enquadrar dentro deste typo, pois sua pressão minima é igual a 100 mm. a hypertensão observada não póde depender da aortite. A syphilis tambem não é factor ethiologico da hypertensão 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 pregressa desta affecção como causa da hypertensão actual. A existencia de leve albuminuria e diminuição em 20% do "blood-urea clearance" é signal de que se trata de um hypertensão 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 desenhilante 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 constancia 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 tonica dos territorios vasculares collateraes (territorios pantanos: área esplancnica, rêde 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, aumentando 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).

B I B L I O G R A P H I A

- 1) VOLHARD — in "Kidney in Dulth 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) WESSELLOW — Arterial hypertension. Lancet, Set. 1934 — 15:579 — 22:636 — 29:687.
- 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 HARNS, 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 hyertension 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 ncuroretinitis 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.*

Agradecimento

Aos senhores JOÃO XAVIER e ANTONIO GOMES XAVIER, diretores-proprietarios do Laboratorio "Xavier", ao Dr. ANTONIO GOMES XAVIER NETTO, diretor de propaganda e ao Dr. DARCY DA VEIGA XAVIER, apresentamos nossos mais vivos agradecimentos, em vista da gentileza dispensada ao Departamento Cientifico do Centro Academico Oswaldo Cruz, editando o presente numero de Revista de Medicina.

Não podemos deixar de consignar em nossas primeiras paginas, a extraordinaria fidalguia com que fomos imediatamente atendidos em nossa solicitação, por parte dos Srs. diretores do Laboratorio "Xavier", demonstrando o alto espirito que possuem, e a elevada compreensão das finalidades scientificas da Revista dos Academicos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

"REVISTA DE MEDICINA"



Ao prof.

Dr. Enjolras Vampré

Ao colega

Ddo. Paulo de Almeida Toledo

Homenagem da
REVISTA DE MEDICINA



ORIENTAÇÕES PARA O USO

Esta é uma cópia digital de um documento (ou parte dele) que pertence a um dos acervos que fazem parte da Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP. Trata-se de uma referência a um documento original. Neste sentido, procuramos manter a integridade e a autenticidade da fonte, não realizando alterações no ambiente digital – com exceção de ajustes de cor, contraste e definição.

1. Você apenas deve utilizar esta obra para fins não comerciais. Os livros, textos e imagens que publicamos na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP são de domínio público, no entanto, é proibido o uso comercial das nossas imagens.

2. Atribuição. Quando utilizar este documento em outro contexto, você deve dar crédito ao autor (ou autores), à Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP e ao acervo original, da forma como aparece na ficha catalográfica (metadados) do repositório digital. Pedimos que você não republique este conteúdo na rede mundial de computadores (internet) sem a nossa expressa autorização.

3. Direitos do autor. No Brasil, os direitos do autor são regulados pela Lei n.º 9.610, de 19 de Fevereiro de 1998. Os direitos do autor estão também respaldados na Convenção de Berna, de 1971. Sabemos das dificuldades existentes para a verificação se uma obra realmente encontra-se em domínio público. Neste sentido, se você acreditar que algum documento publicado na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP esteja violando direitos autorais de tradução, versão, exibição, reprodução ou quaisquer outros, solicitamos que nos informe imediatamente (dtsibi@usp.br).