

O INSTITUTO

REVISTA CIENTÍFICA E LITERÁRIA



VOLUME CXXXIV

COIMBRA — 1971

ÍNDICE DOS ARTIGOS

	Págs.
<i>Estudos sobre as funções renais no ortostatismo activo, pelo</i> Dr. Adelino A. de Abreu F. Marques	1
<i>Diligências diplomáticas em torno de Moçambique, pelo</i> Dr. José d'Almada	225

O INSTITUTO

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARY

O INSTITUTO

REVISTA CIENTÍFICA E LITERÁRIA



VOLUME CXXXIV

COIMBRA — 1971

INSTITUTO DE COIMBRA

DIRECÇÃO

DIOGO PACHECO DE AMORIM	<i>Presidente</i>
GUILHERME BRAGA DA CRUZ	<i>Vice-Presidente</i>
JOSÉ BAYOLO PACHECO DE AMORIM	<i>Director da Classe de Ciências</i> <i>Físico-Matemáticas</i>
ARNALDO DE MIRANDA BARBOSA	<i>Secretário</i>
JOSÉ BAYOLO PACHECO DE AMORIM	»
FERNANDO BAYOLO PACHECO DE AMORIM	»
JOÃO JOSÉ LOBATO GUIMARÃES	<i>Tesoureiro</i>

INTRODUÇÃO

A posição vertical característica da espécie humana submete os fluídos orgânicos à acção da força da gravidade, o que tem como consequência uma forte tendência para a acumulação do sangue nas regiões inferiores do corpo. Este efeito é contrabalançado por complexos mecanismos que permitem a conservação do adequado equilíbrio entre o volume sanguíneo total e a capacidade e a resistência à distensão do leito vascular periférico. Se este equilíbrio é perturbado, o afluxo de sangue ao coração pode ser insuficiente para garantir um volume correcto.

Todos os órgãos e regiões participam nesta contínua adaptação; tem o rim papel particularmente importante nesta matéria, dada a sua privilegiada posição de consumidor de sangue ($\frac{1}{5}$ ou $\frac{1}{4}$ do débito cardíaco) e a sua intervenção na manutenção da volemia (equilíbrio dos balanços hídrico e sódico) ou do tónus vasomotor (secreção da renina); possui, ainda, mecanismos especiais de auto-regulação que lhe permitem adaptar-se a condições hemodinâmicas extrínsecas adversas.

Justifica-se, pois, que o problema das relações entre a actividade física e as funções renais, integrado no vasto campo da participação do rim na adaptação do corpo às mais variadas condições da actividade orgânica, tenha atraído, desde há vários decénios, a atenção dos fisiologistas e dos clínicos. O seu estudo é susceptível de aduzir elementos importantes para a compreensão das relações que se estabelecem entre a função renal e o quadro ou a evolução de um estado patológico extra-renal, assim como permitirá aprofundar a análise das perturbações funcionais que não deixam de acompanhar, em maior ou menor grau, qualquer nefropatia.

Procuramos sumariar, nos parágrafos seguintes, a abundante massa de verificações até hoje publicadas.

A — Modificações da hemodinâmica renal e da excreção hidroelectrolítica nos indivíduos normais

A descoberta e o aperfeiçoamento das técnicas de determinação do filtrado glomerular e do fluxo plasmático renal permitiram reunir um certo número de noções (quadro 1): sob a influência do exercício físico, e em comparação com os valores de base (¹), o fluxo plasmático renal diminui substancialmente (62, 12, 75, 309, 265, 269, 202, 63, 126, 154, 16, 144, 69, 71, 72, 73); o filtrado glomerular sofre depressão menos acentuada e menos constante (88, 62, 12, 309, 1, 166, 269, 202, 63, 126, 16, 144, 69, 71, 72, 73), podendo mesmo não sofrer modificações significativas; a fracção de filtração eleva-se (62, 12, 309, 269, 63, 126, 16, 144, 69, 71, 72, 73); assiste-se em geral,

(¹) É tradicional, notam GAUER e THRON (136), a comparação dos dados das experimentações com as verificações feitas nos pacientes em decúbito, considerando que esta posição representaria a *linha fisiológica de base*, enquanto que uma atitude de não repouso, como o ortostatismo ou a marcha, corresponderia a uma situação de certo modo agressiva, a qual exigiria imediatas medidas de regulação para prevenir uma perturbação circulatória. Ora é certo que um homem activo passa dois terços de cada dia de pé ou sentado; a volemia e o tónus dos vasos sanguíneos ajustam-se de maneira a assegurar permanentemente o correcto funcionamento cardíaco no ortostatismo. Poderia, pois, defender-se a opinião de que a ortostase seria a verdadeira atitude fisiológica, o *padrão* em relação ao qual se deveriam referir todas as medidas fisiológicas ou clínicas.

Achamos interessante e pertinente tal pensamento, que esteve sempre presente ao longo do nosso trabalho; não deixámos, todavia, de seguir a prática tradicional, referindo-nos sistematicamente às «condições de base» entendidas como as correspondentes ao repouso em decúbito.

mas com excepções, à diminuição do débito urinário do sódio (63, 105, 126, 164, 69, 71); frequentemente, mas de maneira irregular, verifica-se diminuição do débito aquoso urinário (107, 61, 12, 166, 63, 105, 126, 164, 71, 72); a excreção do potássio sofre modificações mal definidas, sem relação nítida com as modificações de outros parâmetros (166, 258, 69, 71).

Data já do início do século a observação da depressão da diurese durante o ortostatismo, em comparação com o clinostatismo (WENDER *et al.*, citados por BRUN *et al.* 61).

A análise mais atenta das modificações relatadas pelos autores que se têm debruçado sobre o assunto permite notar (quadro I) apreciável variabilidade das respostas dos parâmetros funcionais ao exercício instituído. Note-se, de passagem, que a sua comparação é dificultada pela diversidade das técnicas utilizadas.

Um efeito mais intenso parece corresponder, em regra, ao ortostatismo e é, muito aproximadamente, proporcional à intensidade do esforço realizado (309, 308); o ortostatismo passivo, assim como o exercício em clinostatismo, parecem determinar, em geral, respostas menos acentuadas.

COVIAN e REHBERG (88) verificaram que a depuração da creatinina exógena só experimentava diminuição sensível em condições de exercício intenso. GRIMBY (144) verificou diminuição da depuração do PAH de 30 % em relação aos valores de débito no esforço moderado, e de 53 a 65 % no esforço intenso. HARPUDER *et al.* (154) também observaram variabilidade do grau de resposta segundo a intensidade do trabalho realizado, verificando depressões da C_{PAH} entre 13 e 45 %. CHAPMAN *et al.* (75), impondo a marcha a 3 milhas por hora com três declives diferentes, observaram abaixamentos do fluxo plasmático renal (C_{PAH}) escalonados entre 6 e 35 %, paralelamente à intensidade e à duração do trabalho.

CASTENFORS (69, 71), e CASTENFORS e PISCATOR (72),

em experiências de exercício em clinostatismo, verificaram também notáveis diferenças quanto à depressão do fluxo plasmático renal, o qual baixou, em média, de 32 % para o exercício ligeiro, e de 53 % para o exercício intenso. As diminuições do filtrado glomerular, medido pela depuração da inulina, foram menos importantes (respectivamente 25 e 28 %) e, o que é de notar, minimizadas pela hidratação, mesmo no exercício intenso; o exercício ligeiro, em condições de restrição hídrica, determinava maior depressão da função glomerular. Estes factos poderiam explicar as notáveis divergências entre os resultados encontrados por diversos autores para as modificações do filtrado glomerular (cfr. quadro 1).

Afirmam WHITE e ROLF (309), CASTENFORS (69), e CASTENFORS e PISCATOR (72) que a depuração do PAH pode sofrer depressões da ordem de 75 % em condições de esgotamento físico.

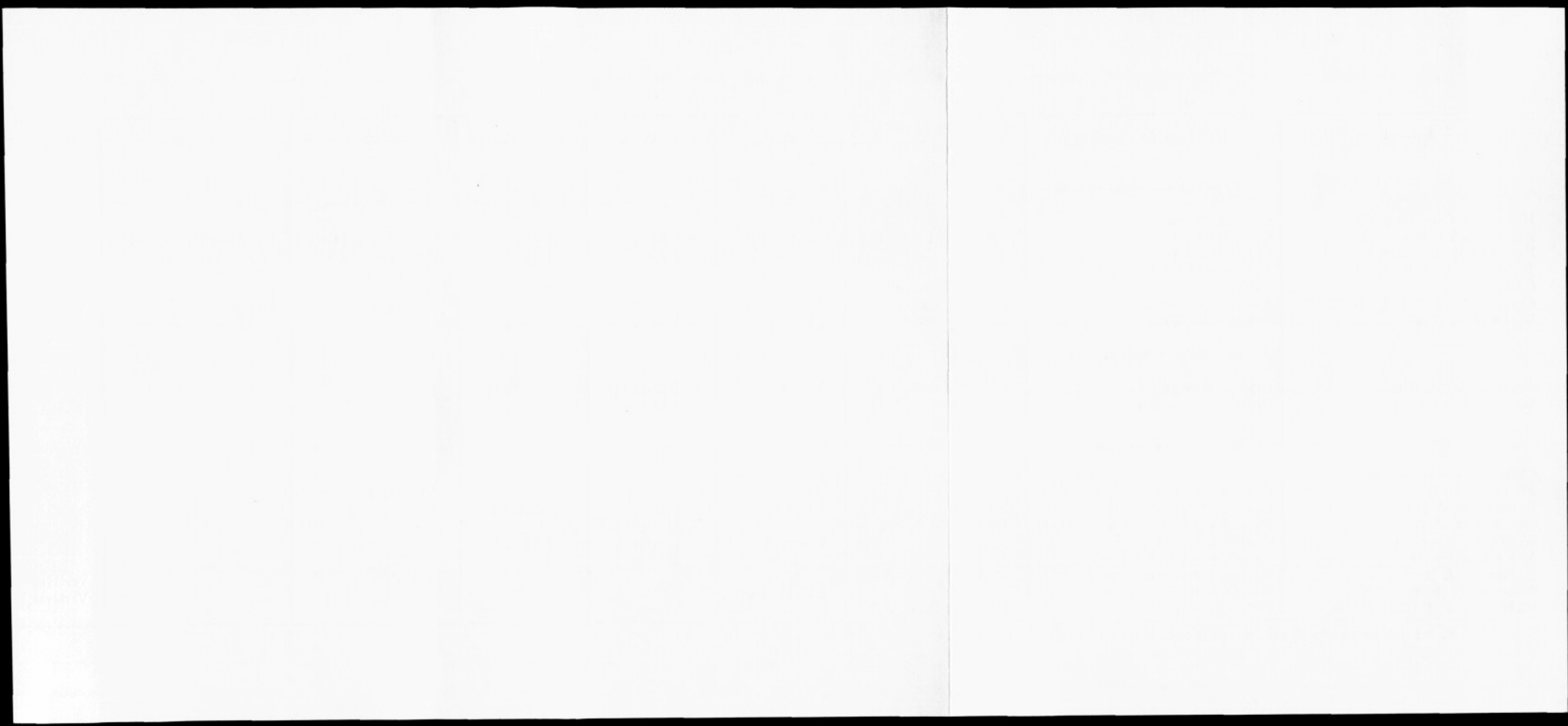
A temperatura do ambiente, aliada ou não à desidratação, pode também influir notavelmente na qualidade e no grau da resposta, como verificaram SMITH *et al.* (269) ao observar diminuição de 22 a 56 % do fluxo plasmático renal e de 12 a 51 % do filtrado glomerular paralelamente à elevação da temperatura.

Discute-se a exacta relação das modificações do débito urinário e do débito do sódio com a actividade corporal. Crêm HATCHER *et al.* (157), e JUDSON *et al.* (164), com base na observação, no decurso de experiências de exercício em clinostatismo, de inconstantes modificações do débito do sódio paralelamente a ligeiras e inconstantes modificações do filtrado glomerular, e acompanhando estas no seu regresso à normalidade, que as modificações francas do débito de água e de sódio observadas no exercício em ortostatismo não poderão ser atribuídas ao factor exercício *per se*; tais modificações, assim como as alterações mais intensas do filtrado glomerular e do fluxo

QUADRO I

Autores	Natureza do exercício	Quantidade de trabalho ou consumo de oxigênio	F. G.	F. P. R.	F. F.	V.	U _{Na} V	U _K V
MERRILL e CARGILL (193) BUCHT <i>et al.</i> (63) FREEMAN <i>et al.</i> (126) JUDSON <i>et al.</i> (164) GRIMBY (144) CASTENFORS <i>et al.</i> (69, 71, 72, 73) BELLO <i>et al.</i> (16)	Exercício em clinostatismo: Cicloergómetro Cicloergómetro Cicloergómetro Extensão/flexão dos M. I. Cicloergómetro Cicloergómetro Deitado-sentado	500-1000 ml O ₂ /min 150-900 kpm/min 729 kpm/min	↓ N. S. Variável N. S. N. S. ↓ N. S. a 25 % ↓ 11 %	↓ ↓ 20 % ↓ 8,6 % ↓ ↓ 30-55 % ↓ 32-53 % ↓ 26 %	↑ 5 % ↑ 11 % ↑ ↑ 15-67 % ↑ 20 %	Var. (M = + 11 %) Var. (M = + 5,3 %) ↓ Irregular ↓ 38-83 %	↓ Variável (M = - 26 %) Variável ↓ Inconstante ↓ Acentuada	Variável
BRUN <i>et al.</i> (61, 62) WHITE e ROLF (309)	Ortostatismo imóvel: Ortostatismo passivo Ortostatismo activo		↓ 20 % ↓ 8 ←	↓ 20-45 % ↓ 19 %	↑ 20-55 % ↑ 43 %	↓		
COVIAN e REHBERG (88) EGGLETON (107) BARCLAY <i>et al.</i> (12) CHAPMAN <i>et al.</i> (75) WHITE e ROLF (309) AAS e BLEGEN (1) KATTUS <i>et al.</i> (166) SMITH <i>et al.</i> (269) HARPUDER <i>et al.</i> (154)	Exercício em ortostatismo: Corrida fatigante Corrida de 1/4 de milha Marcha a 3 milhas/hora Corrida fatigante Exercício dos três degraus Marcha a 3 milhas/hora Marcha a 3 milhas/hora Cicloergómetro	419-1070 ml O ₂ /min 1000 ml O ₂ /min/m ² 3500-9120 kpm/15'	↓ ↓ 44,6 % ↓ ~ 50 % N. S. N. S. ↓ 12-51 %	↓ ↓ 30 % ↓ 6-25 % ↓ ~ 50 % ↓ ↓ 22-56 % ↓ 13-45 %	Variável ↑ 25 % ↑	↓ Variável ↓ (Excepções) Variável		Variável Variável

N. S.: diferenças não significativas em comparação com os valores de base.



plasmático renal, dever-se-ão particularmente ao ortostatismo.

Todavia, se BRUN *et al.* (61) verificaram, com efeito, que o ortostatismo passivo (*tilting table*) provoca o aumento da reabsorção da água filtrada, já KATTUS *et al.* (166) verificaram que a posição de pé, imóvel, tem influência pouco intensa sobre a reabsorção de sódio.

B — Alterações das funções renais nos doentes cardiovasculares

Em comparação com pacientes normais, os doentes com insuficiência cardíaca congestiva podem responder ao exercício físico com depressão mais acentuada do filtrado glomerular, do fluxo plasmático renal, da diurese ou do débito do sódio; o grau de resposta corresponde aproximadamente à intensidade do quadro clínico (193, 1, 164, 105, 126).

GIBBONS *et al.* (138) em insuficientes aórticos, WERKÖ *et al.* (307), em cardiopatas de diversas etiologias, e JUDSON *et al.* (165) e BELLO *et al.* (16) em hipertensos essenciais, não verificaram modificações do filtrado glomerular, ou do débito plasmático renal, diferentes das observadas em indivíduos normais (quadro II). Convém notar, todavia, que BELLO *et al.* (16) encontraram elevação da resistência vascular renal pelo exercício ortostático comparativamente mais intensa do que a observada em pacientes normais. Por seu lado, JUDSON *et al.* (165) verificaram que a intensidade da depressão do débito de água e de sódio nos seus hipertensos era semelhante à verificada em doentes com insuficiência cardíaca congestiva e não à de pacientes normais.

QUADRO II

Autores	Situação clínica	Tipo de exercício	F. G.	F. P. R.	V.	U _{Na} V
MERRILL e CARGILL (193)	Insuficiência cardíaca	Clinostatismo	↓ (a)	↓ (a)		
AAS e BLEGEN (1)	Insuficiência cardíaca	Ortostatismo	↓	↓		
GIBBONS <i>et al.</i> (138)	Insuficiência aórtica	Ortostatismo		↓ 21,7—26,1 %		
WERKÖ <i>et al.</i> (307)	Insuficiência cardíaca	Clinostatismo	↓	↓ 12 %	↓	↓
JUDSON <i>et al.</i> (164)	Insuficiência cardíaca severa	Clinostatismo	↓ 28 %	↓ 31 %		↓ 40 %
» » »	Pneumopatia severa com ou sem insuficiência cardíaca	Clinostatismo	↓ 7 %	↓ 20 %		↓ 20 %
FREEMAN <i>et al.</i> (126)	Insuficiência cardíaca compensada	Clinostatismo	N. S.	N. S.		N. S.
» » »	Insuficiência cardíaca não compensada	Clinostatismo	↓ 58,2 %	↓ 61,6 %	↓	↓
JUDSON <i>et al.</i> (165)	Hipertensão arterial não complicada	Clinostatismo	↓ (b)	↓ (b)	↓ (a)	↓ (a)
BELLO <i>et al.</i> (17)	Hipertensão arterial compensada	Ortostatismo	↓ (b)	↓ (b)		

N.S. — Diferenças não significativas em comparação com os valores de base

(a) Respostas mais intensas do que as das testemunhas normais

(b) Respostas não diferentes das das testemunhas normais.

C — Modificações da actividade renina plasmática pelo ortostatismo e pelo exercício

O ortostatismo tem, no homem normal, acção estimulante sobre a secreção da renina (78, 188), resultante, provavelmente, da redistribuição da massa sanguínea. Essa elevação é, também, verificada em muitos doentes com hipertensão arterial (306).

Sabe-se que os valores de base da ARP nos pacientes com hipertensão essencial benigna pouco ou nada diferem dos dos indivíduos normotensos, ao passo que podem elevar-se notavelmente em pacientes com doença oclusiva vículo-renal unilateral ou com hipertensão arterial maligna (159, 79, 89, 99, 306, 252).

FASOLA e HELMER (116), HELMER (159), CASTENFORS (69, 70, 71), e FASOLA *et al.* (117, 118) verificaram, em pacientes hipertensos, que o esforço em decúbito tinha frequentemente como consequência o aumento da actividade renina plasmática; COHEN *et al.* (78, 80) verificaram, pelo contrário, que o exercício nas mesmas condições não modificava de maneira significativa a ARP, enquanto que o ortostatismo passivo era capaz de determinar a triplicação dos valores de base ao fim de 4 horas; a posição de pé provocava a imediata elevação da actividade renina periférica, que se tornava sensível ao fim de 15 minutos e alcançava o seu máximo passados 60 a 120 minutos. É possível que aquelas disparidades de comportamento tenham tido como causa diferenças importantes das condições de esforço impostas: COHEN *et al.* instituíram um esforço aproximadamente igual ao da marcha ordinária, ao passo que quer FASOLA *et al.* quer CASTENFORS impuseram esforços fatigantes (de 700 a 1200 kpm/min., susceptíveis de determinar taquicardias de 120 a 160 pulsações por minuto).

*

* *

Após esta árida recensão, que não poderia abranger o muito que sobre o assunto se tem publicado, ocorrem-nos alguns comentários que procuramos expor a seguir, sem especiais preocupações de hierarquização.

Embora exista, na generalidade, razoável concordância entre as observações dos diferentes autores, a homogeneidade não é a regra: verifica-se uma extensa gama quanto à intensidade das modificações das *clearances*; a variabilidade é a característica mais constante (passe o paradoxo) no que respeita ao comportamento do volume da diurese ou da excreção electrolítica.

As técnicas de exercício impostas pelos investigadores que consultámos dificilmente permitem a comparação entre si, dado que diferem largamente pela natureza, pela intensidade, pela posição assumida pelos pacientes, ou, talvez ainda, pelo contexto psicológico; correspondem, em geral, a condições de carácter laboratorial ou desportivo, bastante diferentes das condições mais fisiológicas (embora de avaliação mais difícil) a que pacientes normais ou doentes estão habitualmente submetidos na vida quotidiana.

Numa atitude apriorística, interrogámo-nos sobre a possibilidade de encontrar em eventuais diferenças de comportamento de diversas categorias de doentes perante o esforço corporal, em comparação com indivíduos normais, elementos de valia para a compreensão das suas perturbações fisiopatológicas ou para o estabelecimento do diagnóstico diferencial. Não encontramos qualquer referência a estudos em nefropatas com ou sem hipertensão arterial; afigurou-se-nos que seria interessante inves-

tigar a eventual ocorrência de um comportamento particular nessa espécie de doentes.

Alguns dos autores atrás citados determinaram o valor da função glomerular pela depuração da creatinina, que não pode considerar-se mais do que um método aproximativo.

Outros utilizaram os métodos clássicos de exploração funcional renal: depuração do ácido para-amino-hipúrico ou do «Diodrast», da inulina ou do manitol, que têm sido e continuam a ser considerados verdadeiros padrões das técnicas semiológicas renais. Tais métodos apresentam um certo número de exigências técnicas que tornam incómoda a sua aplicação fora das condições de imobilidade, ou são origem de inconvenientes não despiciendos, como referiremos adiante em pormenor; as grandes modificações do fluxo urinário relacionadas com o ortostatismo e o exercício causam dúvidas sobre a exactidão das determinações baseadas na análise urinária.

Uma das mais importantes conquistas da medicina contemporânea é a utilização de substâncias químicas marcadas pelos isótopos radioactivos, permitindo seguir com segurança o seu destino biológico após introdução no organismo e facilitando a sua dosificação nos diversos líquidos orgânicos, mesmo quando a sua concentração é ínfima (doses «traçantes» ou «vestigiais»).

A associação da marcação isotópica aos métodos fundados na análise do decrescimento da concentração humoral dos produtos sujeitos a excreção permite estudar as funções renais em condições de conforto relativo, rapidez de análise laboratorial e rigor aceitável de resultados. Não temos conhecimento de que estes métodos tenham alguma vez sido utilizados em estudos análogos aos que temos vindo a analisar.

Projectámos, pois, retomar o estudo destes problemas submetendo um grupo de pacientes normais e patológicos

a um esforço físico tão semelhante quanto possível ao das condições ordinárias da vida quotidiana.

Utilizámos para a determinação das funções renais métodos baseados no decrescimento da concentração plasmática de substâncias marcadas com isótopos radioactivos. A aplicação iterativa destes métodos em tempos sucessivos suscitou alguns problemas que nos parecem inéditos e a que pensamos haver dado solução satisfatória.

Ao mesmo tempo estudámos as variações da diurese e do débito de electrólitos, assim como as modificações imprimidas à actividade renina plasmática.

Procurámos, enfim, analisar os resultados obtidos à luz das complexas noções da fisiologia e da fisiopatologia renais.

CAPÍTULO I

MATERIAL

Efectuámos o estudo das variações das funções renais e da actividade renina plasmática, sob a influência do ortostatismo activo (marcha), num grupo de 27 pacientes — hipertensos essenciais, hipertensos com estenose arterial renal, nefropatas com ou sem hipertensão arterial — isentos de insuficiência cardíaca ou renal graves, comparando-os a 5 testemunhas normais.

Transcrevem-se em pormenor, no apêndice a este capítulo (pág. 15), as observações clínicas desses pacientes, internados, à data deste estudo, na Clínica Nefrológica do Centro Hospitalo-Universitário de Necker (Director: Prof. J. HAMBURGER); o exame do quadro III, em que

QUADRO III

N.º da observação	Nome	Idade	Sexo	Diagnóstico
Hipertensão arterial essencial (H. T. A. E.)				
2	E. R.	33	M	H. T. A. E.
9	G. R.	39	M	H. T. A. E.
11	I. A.	43	F	H. T. A. E.
12	J. C.	36	M	H. T. A. E.; comunicação interauricular; hipertensão pulmonar.
18	M. D.	48	M	H. T. A. E.
19	M. C.	37	M	H. T. A. E.; (biopsia renal: esclero-hialinose arteriolar subintimal).

N.º da observação	Nome	Idade	Sexo	Diagnóstico
20	R. C.	44	M	H. T. A. E.
26	A. V.	43	M	H. T. A. E.
29	C. L.	43	M	H. T. A. E.
30	B. C.	39	M	H. T. A. E.

Hipertensão arterial com estenose arterial renal

4	G. B.	17	M	Displasia da aorta; estenose das artérias renais.
6	J. H.	36	M	Estenose da artéria renal esquerda; ateroma; litíase do rim direito.
10	R. M.	59	M	Estenose da artéria renal esquerda; ectopia do rim direito.
16	M. B.	17	M	Estenose da artéria renal direita.
28	J. L.	51	M	Estenose da artéria renal direita; ateroma difuso com obliteração de várias artérias abdominais.

Nefropatia sem hipertensão arterial

3	R. C.	41	M	Hiperazotémia de origem provavelmente medicamentosa.
8	J. B.	40	M	Proteinúria e hematúria; endarterite renal interlobular.
13	G. S.	48	M	Nefrite intersticial crónica; nefrocalcínose.
23	E. G.	37	M	Hematúria; proteinúria; glomerulonefrite segmentar.
24	J.-L. C.	27	M	Proteinúria permanente; depósitos hialinos subendoteliais das arteríolas renais.
27	J.-C. F.	21	M	Proteinúria, hematúria; glomerulite com depósitos intercapilares.
31	F. G.	60	M	Litíase pielo-calicial bilateral.

Nefropatia com hipertensão arterial

1	B. B.	45	M	Proteinúria permanente; agenesia do rim direito.
5	R. B.	51	M	Proteinúria permanente; glomerulite segmentar.
17	M. H.	31	M	Nefrocalcínose.
22	D. L.	25	M	Hipoplasia renal esquerda congénita com refluxo vésico-ureteral.
25	A. D.	48	M	Proteinúria e hematúria; glomérulonefrite focal.

agrupamos os doentes segundo os critérios diagnósticos, mostra que o grupo dos nefropatas se caracteriza por grande diversidade de situações anatomoclínicas.

Considerámos como hipertensos os pacientes em quem frequentes leituras esfigmomanométricas em decúbito mostraram uma pressão sistólica superior a 155 mmHg e/ou uma pressão diastólica superior a 90 mmHg. O quadro IV regista os valores extremos

QUADRO IV

	Pressão arterial sistólica	Pressão arterial diastólica	Pressão arterial média
Normotensos	110-140 mmHg	70-85 mmHg	86-105 (97 \pm 4) mmHg
Hipertensos	145-210 mmHg	85-150 mmHg	99-174 (131 \pm 10) mmHg

das pressões sistólica, diastólica e média e os limites de confiança a 5 % ⁽¹⁾ da pressão média.

Se confrontarmos a intensidade dos sinais vasculares dos nossos doentes com as perturbações biológicas, poderemos verificar haver entre elas uma certa proporcionalidade, grosseira embora. Assim, por exemplo:

a) Quatro doentes com hipertensão essencial (n.º 9, 19, 20 e 26) e um hipertenso com estenose arterial renal (n.º 6) apresentavam alterações acentuadas dos fundos oculares (grau III) e sinais radiológicos ou eléctricos de hipertrofia ventricular esquerda; os seus números tensio-nais distribuíam-se entre 145 e 230 mmHg para a pressão

(¹) Vide texto, pág. 103.

sistólica, 100 e 150 mmHg para a diastólica e 118 e 174 para a média. Apenas os doentes n.ºs 9 e 26 tinham valores inteiramente normais de depuração da creatinina.

b) Quatro doentes com hipertensão essencial (n.ºs 11, 12, 18 e 19), um com hipertensão e estenose de uma artéria renal (n.º 16) e cinco com nefropatia e hipertensão (n.ºs 1, 5, 17, 22 e 25) mostravam alterações moderadas dos fundos oculares (grau I-II) e não tinham sinais importantes de hipertrofia ventricular esquerda; os seus valores tensionais variavam entre 145 e 190 para a pressão máxima, 85 e 120 para a mínima e 107 e 140 para a média. Dois destes doentes (n.º 5 — nefropatia com hipertensão, e n.º 12 — hipertensão essencial) tinham diminuição da depuração da creatinina.

c) Dos doentes com nefropatia não acompanhada de hipertensão, apenas o doente n.º 13 tinha uma perturbação da função renal revelada por depressão moderada da depuração da creatinina.

Dois pacientes com hipertensão essencial e sem alteração sensível da função renal (n.ºs 2 e 30) mostraram notável labilidade dos seus valores tensionais, de modo que o estudo funcional foi efectuado sob condições manométricas normais.

Nenhum dos pacientes estudados tinha edema ou antecedentes de insuficiência coronariana.

Com excepção dos doentes n.ºs 18 e 19, observou-se a abstenção de drogas hipotensivas. Oito doentes (n.ºs 2, 5, 6, 9, 18, 19, 28 e 29) estavam submetidos a regime hipossódico (1000 a 2000 mg de sódio por dia).

Como testemunhas normais examinámos cinco voluntários pertencentes ao corpo médico, sem qualquer indicio de doença renal ou cardiovascular.

APÊNDICE

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

Observação n.º 1:

B. B., sexo masculino, 45 anos, marceneiro.

Proteinúria descoberta em 1955, confirmada em Maio de 1967 e cifrada em 0,10 mg por minuto; não havia hematúria microscópica significativa (débito de hemácias: 5500/minuto), sinais de infecção urinária ou estigmas de síndrome nefrótica. Não havia, igualmente, insuficiência renal (ureia sanguínea: < 40 cg/l; creatinemia: 11 mg/l; *clearance* da ureia: 58 ml/minuto; *clearance* da creatinina: 142 ml/minuto). A tensão arterial era de 145/95 mmHg.

Em Outubro, a urografia intravenosa evidencia um rim esquerdo normal e ausência de opacificação do rim direito; a arteriografia demonstra a ausência dos vasos renais direitos, assim como da imagem renal direita no tempo nefrográfico.

Conclusão: agenesia do rim direito.

Líquido absorvido durante as provas funcionais: 1000 ml. Tensão arterial: repouso — 140/95; esforço — 120/85. Marcha: 120 passos por minuto, em plano horizontal.

Observação n.º 2:

E. R., sexo masculino, 33 anos, carteiro.

Em 1966, descobriu-se, fortuitamente, uma hipertensão (tensão máxima a 150 mmHg).

Em Outubro de 1967 o doente queixava-se de intensas cefalalgias, com vertigens e certa dispneia de esforço; queixava-se, ainda, de poliúria e polaquiúria. A tensão arterial estava elevada (180/120); descobriu-se proteinúria (0,4 g/litro) e hematúria micros-

cópica (10 000 hemácias por minuto). Não havia modificações da azotemia.

Ausência de antecedentes pessoais significativos; a mãe sofre de hipertensão arterial acompanhada de hiperazotemia.

No decurso do mês de Outubro as perturbações funcionais acentuaram-se e impuseram o seu internamento no hospital. Após alguns dias de repouso e regime sem sal, a tensão estabilizou-se em 115/85 mmHg e os sinais funcionais desapareceram. O exame clínico geral nada revelou de importante; a retinopatia, do grau II-III, regrediu notavelmente.

Proteinúria mínima ($< 0,1$ mg por minuto) e hematúria microscópica discreta (10 000 hemácias por minuto). Ureia do sangue: 35 cg/l; creatinemia: mg/l; *clearance* da ureia: 67 ml/minuto; *clearance* da creatinina: 100 ml/minuto. Excreção de catecolaminas: 410 μ g/24 h; excreção do ácido vanilomandélico: 2,9 mg/24 h.

Electrocardiograma: sinais de hipertrofia ventricular esquerda. Urografia intravenosa minutada e arteriografia: normais.

Total de líquido ingerido durante o estudo funcional: 1000 ml. Regime sem sal.

Marcha: 100 passos por minuto, em plano horizontal.

Tensão arterial: repouso — 120/85; esforço — 115/85. Dispneia crescente durante o exercício.

Observação n.º 3:

R. C., sexo masculino, 41 anos, canalizador.

Em Dezembro de 1966, o exame médico do trabalho revelou uma opacidade pulmonar triangular de base axilar superior esquerda; não havia sintomas funcionais; as tubagens gástricas repetidas não mostraram a existência de bacilos ácido-resistentes. O doente foi submetido a tratamento pela isoniazida desde Janeiro de 1967.

Em Setembro de 1967, após 8 meses de tratamento, no decurso dos quais as baciloscopias foram sempre negativas, o aspecto radiológico não mostrou alterações, pelo que se propôs uma exérese cirúrgica da lesão pulmonar.

O estudo pré-operatório mostrou uma uremia de 80 cg/l, várias vezes confirmada; a *clearance* da ureia era de 28 ml/minuto (débito urinário: < 1 ml/minuto).

A urografia intravenosa revelou morfologia renal normal com secreção simétrica.

O doente sofre de espondilartrite anquilosante, tratada desde há 10 anos com fenilbutazona, e com indometacina desde há 4 meses. A pesquisa de proteinúria, feita de 2 em 2 meses, revelou-se sempre negativa.

Não há exageros quanto à ingestão de alimentos azotados.

O estudo clínico geral, efectuado durante a admissão hospitalar, nada revelou digno de menção. A tensão arterial era de 110/70 mm.

Os estudos bioquímicos mostraram: ureia sanguínea: 50 a 60 cg/l; creatinemia: 12 a 14 mg/l; *clearance* da ureia: 73 ml/min; *clearance* da creatinina: 115 ml/min.

Ausência de proteinúria. Excreção ureica: 13 a 15 g/24 h. Débito de hemácias: 970; débito de leucócitos: 0.

Prova do vermelho do Congo: fixação de 29 % em 60 minutos.

Dos elementos reunidos concluiu-se pela probabilidade de uma hiperazotomia de causa extra-renal, que se atribuiu à manutenção de um catabolismo azotado exagerado, devido possivelmente à indometacina.

A lobectomia superior direita efectuada em 4 de Dezembro de 1967 mostrou que a lesão era constituída por vários nódulos caseosos confluentes; o estudo microscópico mostrou volumosas placas caseosas enquistadas numa ganga esclerosada, com granulomas produtivos.

As sequências operatórias foram normais; não se verificaram alterações bioquímicas sanguíneas ou citológicas urinárias; a ureia sanguínea conservou-se nas vizinhanças de 46 cg/l.

O estudo funcional foi feito antes da intervenção cirúrgica:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	120/70 mmHg	135/95 mmHg
Sódio urinário	50 mEq/l	65 mEq/l
Potássio urinário	8 mEq/l	29 mEq/l
Hidratação		1000 ml
Marcha		140 passos por minuto

Observação n.º 4:

G. B., sexo masculino, 17 anos, estudante liceal.

Em Janeiro de 1967 um exame médico escolar revelou hipertensão acentuada (170/120 mmHg) e agravada pelo esforço (210 de máxima); aparentemente a sua instalação seria recente pois nunca

fora observada em exames anteriores. O estudo estetacústico, revelando um sopro sistólico ao longo da coluna vertebral, conduziu ao diagnóstico provisório de coarctação da aorta.

Em Julho começou a verificar-se dispneia de esforço em relação com o desporto escolar; a marcha prolongada provocava fadiga dos membros inferiores.

O estudo cardiocirculatório confirmou a existência do sopro nas duas regiões inter-escapulohumerais, até às bases pulmonares; revelou ainda um duplo sopro epigástrico. A radiografia torácica não mostrou alterações do volume cardíaco nem da transparência pulmonar.

Electrocardiograma: T negativa em D3, S profunda nas precordiais direitas, R aumentada nas precordiais esquerdas. Exame oftalmoscópico: artérias brilhantes, de calibre normal.

A aortografia por via transcutânea directa, sob anestesia geral, revelou:

- a) coarctação da aorta abdominal;
- b) obliteração ostial da artéria mesentérica superior, que era alimentada em contracorrente pela arcada de Riolano;
- c) estenose bilateral da zona inicial das duas artérias renais, com dilatação pós-estenótica.

O prognóstico foi considerado reservado pelo cardiologista, que indicou formalmente uma intervenção cirúrgica. A hipertensão arterial, notavelmente elevada, não era facilmente controlável; apontou-se, por outro lado, o perigo de trombose das artérias renais e da aorta a montante da mesentérica inferior (que assumia toda a irrigação do intestino). Propôs-se, como tática operatória, a aplicação de uma derivação entre a aorta torácica e a bifurcação ilíaca, associada à anastomose das artérias renais às ilíacas.

Admitido na Clínica Nefrológica para balanço pré-operatório, foi submetido aos seguintes exames:

Urina: sem germes; raras hemácias; leucocitúria nula.

Ureia sanguínea: 25 a 40 cg/l; *clearance* da ureia: 49 ml/min; *clearance* da creatinina: 100 ml/min.

Urografia intravenosa: início da opacificação, simétrica, ao 4.º minuto; aspecto morfológico normal.

Cateterismo das veias renais para dosagem da actividade renina plasmática:

Veia renal direita — 52 ng/l/minuto

Veia renal esquerda — insucesso técnico

Veia cava, a jusante da confluência renal — 14 ng/l/min.

O doente foi perdido de vista após a sua saída.

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	210/140	185/145
Sódio urinário	24 mEq/l	63 mEq/l
Potássio urinário	23 mEq/l	61 mEq/l
Hidratação	950 ml	
Marcha	130 passos por minuto	
Dieta	4 g de sódio por dia	

Observação n.º 5:

B. R., sexo masculino, 51 anos, piloto aviador.

No início de 1966 descobriu-se proteinúria mínima (0,03 g/l), sem modificações da azotemia, e elevação dos valores da tensão arterial a 180/90 mmHg, por ocasião de um exame médico sistemático. Foi admitido, para estudo mais circunstanciado, em Setembro de 1967.

Análise de urina: proteinúria mínima (0,16 mg/min); hematuria microscópica (110 000 hemácias/min.); leucocitúria (30 000 leucócitos/min) sem piúria.

Ausência de estigmas de síndrome nefrótica. Sinais de discreta insuficiência renal: ureia do sangue — 60 a 70 cg/l; creatinemia — 15 a 22,5 mg/l; *clearance* da ureia — 36 ml/min; *clearance* da creatinina — 81 ml/min.

Exame oftalmoscópico: retinopatia do grau I-II; tensão da artéria central da retina: < 20. Não havia alterações do electrocardiograma.

Os valores da tensão arterial baixaram para 120-150/90, mercê do repouso e do regime sem sal.

Biópsia renal:

Onze dos 33 glomérulos visíveis no fragmento estão hialinizados; alguns têm depósitos fibrinóides na periferia das ansas. Seis glomérulos apresentam aspecto normal. Os restantes mostram lesões de repartição irregular: sinéquias inter-flóculo-capsulares associadas a proliferação epitelial segmentar e depósitos irregulares subendoteliais. Não se observa proliferação endocapilar. Algumas arteríolas contêm discretos depósitos hialinos subendoteliais. Observa-se espessamento da parede das artérias interlobulares, por endarterite fibrosa. Alguns ilhéus de regressão atrófica tubular no seio de uma fibrose irregular pouco celu-

lar. Conclusão: Lesões glomerulares segmentares hialinas com reacção epitelial em torno das lesões.

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	150/80	140/85
Sódio urinário	10 mEq/l	6,1 mEq/l
Potássio urinário	41 mEq/l	28 mEq/l
Hidratação	1 000 ml	
Marcha	100 passos por minuto	
Dieta	sem sal	

Observação n.º 6:

R. M., sexo masculino, 59 anos, comerciante.

Hipertensão arterial descoberta em Agosto de 1967 (TA máx. a 210 mmHg), sem perturbações funcionais. Internado em Novembro. Sob dieta sem sal a tensão oscila entre 180/100 e 230/120.

Estudo oftalmoscópico: retinopatia hipertensiva III. Imagem radiográfica do tórax: hipertrofia ventricular esquerda.

As análises de urina não mostram proteinúria nem hematuria. Uremia: 40 cg/l; creatininemia: 12 mg/l. *Clearance* da ureia: 39 ml/min; *clearance* da creatinina: 80 ml/min.

Urografia intravenosa minutada: nítido atraso da secreção do rim esquerdo, que é mais pequeno do que o direito (dimensão longitudinal: respectivamente 10,5 e 13,5 cm); litíase calicial do rim direito.

Arteriografia: estenose da artéria renal esquerda com dilatação pós-estenótica.

Nefrograma isotópico: o traçado correspondente ao rim esquerdo é achatado.

Actividade renina do plasma colhido na veia renal esquerda: 65 ng/l/min (limite normal superior: 35).

Estabelecido o diagnóstico de hipertensão por estenose arterial renal, foi o doente submetido a anastomose arterial espleno-renal, em Janeiro de 1968. Confirmou-se a existência de estenose da artéria renal esquerda, por trombose organizada, associada a fibrose difusa da túnica média. O parênquima do rim esquerdo, biopsiado durante a intervenção, mostrou sinais de endarterite.

Quinze dias após a intervenção, a análise da urina era normal; sob dieta sem sal a tensão arterial era de 150/90 mmHg.

A urografia intravenosa e o nefrograma isotópico mostra-

ram abolição funcional do rim esquerdo, atribuída a provável trombose da anastomose. O estudo oftalmoscópico mostrou discreta esclerose arteriolar com persistência de hemorragias e exsudatos do olho direito.

Uremia: 45 cg/l; creatininemia: 17 mg/l.

Em Setembro de 1968, após prudente tratamento anticoagulante, a urografia intravenosa mostrou secreção do rim esquerdo visível a partir do 4.º minuto, menos intensa que a do direito; as cavidades eram bem visíveis ao 12.º minuto.

É provável que tenha ocorrido repermeabilização da anastomose, ou desenvolvimento da circulação colateral.

O estudo funcional foi feito por duas ocasiões, antes e depois da intervenção cirúrgica (passados 20 dias).

Antes da intervenção:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	220/130	165/115
Sódio urinário	22 mEq/l	69 mEq/l
Potássio urinário	6 mEq/l	18 mEq/l
Dieta	sem sal	
Hidratação	1 000 ml	
Marcha	100 passos por minuto	

Após a intervenção:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	155/100	155/100
Sódio urinário	6 mEq/l	3 mEq/l
Potássio urinário	18 mEq/l	8 mEq/l
Creatinina urinária	560 mEq/l	250 mg/l
Dieta	sem sal	
Hidratação	1 100 ml	
Marcha	120 passos por minuto	

Observação n.º 7:

M. C. G., sexo feminino, 27 anos, empregada bancária.

Feocromocitoma da suprarrenal direita, operado em Janeiro de 1967. Reaparecimento da hipertensão arterial em Março de 1967; ascensão progressiva dos valores tensionais, que à data do 2.º internamento (Novembro de 1967) se estabilizam nas vizi-

nhanças de 200/120 mmHg, com algumas elevações paroxísticas a 280 de máxima.

Excreção do ácido vanilomandélico: 8,8 mg/24 h (normal: <6); excreção de catecolaminas: 980 µg/24 h.

O cateterismo da veia cava inferior revelou uma taxa de catecolaminas do sangue supra-hepático de 6 µg/litro (normal: 0,6).

Clearance da ureia: 56 ml/min; *clearance* da creatinina: 78 ml/min. Proteinúria: 0,05 mg/min.

Biopsia renal: discreta endarterite.

Dificuldades de ordem técnica apenas permitiram determinar a actividade renina plasmática e as funções renais em decúbito ($C_{DTPA} = 85$ ml/min; $C_{HIPP} = 494$ ml/min; $ARP = 52$ ng/l/min); esta observação foi, pois, separada do conjunto de pacientes objecto do nosso estudo principal.

Observação n.º 8:

J. B., sexo masculino, 40 anos, director comercial.

Proteinúria intermitente e pouco abundante, associada a hematúria microscópica (100 000 a 150 000 hemácias por minuto), descoberta em meados de 1966, no decurso de uma angina, sem insuficiência renal, perturbações da tensão arterial ou alterações retinianas. Nenhum argumento em favor de uma doença geral.

Clearance da ureia: 62 ml/min; *clearance* da creatinina: 126 ml/min; prova da fenolsulfonftaleína: eliminação de 68 % ao 70.º minuto.

Dieta	6 gramas de sódio por dia
Hidratação	950 ml
Marcha	120 passos por minuto

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	115/80	130/100
Sódio urinário	68 mEq/l	49 mEq/l
Potássio urinário	30 mEq/l	44 mEq/l

Observação n.º 9:

G. R., sexo masculino, 39 anos, agricultor.

Em 1946 verificou-se uma tensão arterial máxima de 180 mmHg, o que não o impediu de prestar serviço militar em 1948 e de chegar ao ano de 1967 sem experimentar sintomas significativos.

Em Junho de 1967 começou a sentir perturbações sérias: perdas de conhecimento e convulsões, sem sinais de localização. A tensão arterial máxima era de 260 mmHg, por essa ocasião; verificou-se retinopatia hipertensiva do grau III.

Uma urografia intravenosa nada revelou de anormal; a excreção de catecolaminas era de 44 μ g/24 h; a excreção de ácido vanilomandélico era de 4 mg/24 h; a prova da regitina foi negativa.

O tratamento hipotensor melhorou o aspecto oftalmoscópico; a tensão arterial máxima manteve-se entre 180 e 260 mmHg.

Em Agosto teve nova crise epileptiforme.

Internado em Dezembro para complemento do estudo. A tensão arterial sistólica era da ordem de 140 a 180 mmHg; a diastólica era de 90 a 110.

Ureia do sangue: 24 cg/l; creatininemia: 13,5 mg/l. Ausência de hematuria, leucocitúria ou proteinúria. Excreção de catecolaminas: 260 μ g/24 h.

Hipertrofia ventricular esquerda (radiografia do tórax, traçado electrocardiográfico).

Estudo oftalmoscópico: esclerose vascular, alguns exsudatos e hemorragias; contorno papilar normal. Tensão da artéria central da retina: 20.

Electroencefalograma: traçado lento, sem qualquer outra anomalia.

Arteriografia: considerada normal, apesar da existência de 3 artérias renais à esquerda.

Dieta	sem sal	
Hidratação	800 ml	
Marcha	120 passos por minuto	
	Repouso	Esforço
Tensão arterial	165/110	165/105
Sódio urinário	3 mEq/l	1 mEq/l
Potássio urinário	25 mEq/l	17 mEq/l

Observação n.º 10:

J. H., sexo masculino, 36 anos, ferroviário.

Um exame médico sistemático revelou, em Junho de 1967, uma hipertensão arterial de 180/120 mmHg (ao que parece, em exames anteriores a tensão arterial teria sido considerada normal). O interrogatório revelou que havia já seis meses que o paciente sofria de cefalalgias occipitais.

Durante o internamento, os valores da tensão arterial

variaram entre 150 e 170 mmHg para a máxima e entre 80 e 110 para a mínima.

Fundos oculares: ligeiro estreitamento das artérias, com sinal do cruzamento.

Uremia: 28 cg/l; creatininemia: 11 mg/l; *clearance* da ureia: 68 ml/min; *clearance* da creatinina: 100 ml/min.

A urografia intravenosa mostrou ectopia do rim direito, situado na fossa ilíaca direita, e atraso da opacificação do rim esquerdo. A arteriografia confirmou a ectopia do rim direito e revelou aperto filiforme da artéria renal esquerda, fazendo supor uma trombose. A ureteropielografia retrógrada mostrou imagens de hidronefrose à esquerda.

O cateterismo da veia cava não mostrou elevação dos valores da actividade renina plasmática (veia renal esquerda: 7,5 ng/l/min; veia renal direita: 4,5 ng/l/min; veia cava inferior, acima do confluente renal: 4,5 ng/l/min).

O electrocardiograma não revelou perturbações significativas; havia ligeiro aumento da silhueta cardíaca esquerda.

Pormenores do estudo funcional:

Dieta	normalmente salgada	
Hidratação	800 ml	
Marcha	120 passos por minuto	
	Repouso	Esforço
Tensão arterial	170/110	140/100
Sódio urinário	81 mEq/l	45 mEq/l
Potássio urinário	52 mEq/l	46 mEq/l

Observação n.º 11:

I. A., sexo masculino, 43 anos, porteiro.

Em 1963: cefalalgias, zumbidos auditivos, câimbras, acessos sudorais. Nenhum exame significativo foi feito por essa altura.

Em 1965 verificou-se elevação da pressão arterial sistólica a 190 mmHg. Em Janeiro de 1968: vertigens, dispneia de esforço. A tensão arterial era de 190/120 mmHg; o estudo oftalmoscópico mostrou nítidos sinais de cruzamento e a tensão da artéria central da retina era de 45. Não havia, em contrapartida, sinais eléctricos ou radiológicos de hipertrofia ventricular esquerda, nem insuficiência renal (*clearance* da ureia: 54; *clearance* da creatinina: 107).

A urografia intravenosa mostrou boa secreção bilateral simé-

trica, iniciando-se ao 5.º minuto. A arteriografia renal nada revelou de significativo, além de relativo estreitamento da aorta abaixo da origem das artérias renais.

Não havia perturbações funcionais dos membros inferiores, embora não se notassem as pulsações das artérias pediosas; não se notavam alterações oscilométricas dos membros inferiores.

A análise urinária era normal. Colesterolemia: 2,27 g/l; catecolaminas urinárias: 645 μ g/24 h; ácido vanilomandélico: 4,4 mg/24 h; bloco adrenalina-noradrenalina: 0,50 mg/24 h (normal: 0,3 a 0,9).

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	170/120	170/125
Sódio urinário	51 mEq/l	53 mEq/l
Potássio urinário	114 mEq/l	61 mEq/l
Dieta	normalmente salgada	
Hidratação	1 000 ml	
Marcha	130 passos por minuto	

Observação n.º 12:

J. C., sexo feminino, 36 anos, sem profissão.

Em 1950: crise de eclâmpsia ao 6.º mês da sua primeira gravidez, com parto de criança viável ao 7.º mês.

Desde então: hipertensão arterial permanente, sem agravamento importante nas duas gestações que se seguiram, as quais se acompanharam de proteinúria terminal, discreta e regressiva.

A partir de 1963: cefalalgias frequentes e dispneia de esforço progressiva, com dispneia de decúbito.

Em Setembro de 1967 as perturbações culminaram num edema pulmonar agudo que impôs o internamento. Por essa altura a uremia era de 28 cg/l e a *clearance* da ureia de 44 ml/min; havia hematúria microscópica (100 000 hemácias por minuto); a urografia intravenosa era normal; a excreção urinária de ácido vanilomandélico era de 2,6 mg/24 h.

A tensão arterial era variável (130 a 160 mmHg de máxima, 90 a 120 de mínima), diminuindo com o regime sem sal. Taquicardia, desdobramento e reforço do 2.º ruído cardíaco. Não havia hepatomegália nem refluxo hepato-jugular, mas discreta cianose. A imagem radiográfica mostrava um coração globuloso; o electrocardiograma mostrava sinais de hipertrofia ventricular direita e auricular esquerda, com eixo = + 100°.

Verificou-se a existência de duas pequenas hemorragias ao exame oftalmoscópico.

Uremia: 50 cg/l; *clearance* da ureia: 50 ml/min; *clearance* da creatinina: 64 ml/min.

Proteinúria mínima (0,05 mg/min) com leucocitúria (56 000 leucócitos por minuto), sem germes na urina.

Urografia intravenosa minutada: secreção simétrica a partir do 3.º minuto, sem anomalias morfológicas. A arteriografia renal não mostrou alterações significativas.

O cateterismo cardíaco revelou a existência de uma comunicação inter-auricular não funcional (ausência de modificações gasométricas), assim como de uma hipertensão pulmonar importante:

	P. sistólica	P. diastólica	P. média
A.D.	9	2	4
V.D.	80	3	—
A.P.	80	4	56
C.P.	—	—	5

Por ocasião do estudo funcional a doente estava submetida a dieta sem sal e tratamento com «Neutraphylline» (2 comprimidos por dia) e Digitalina (VII gotas por dia).

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	170/120	123/110
Sódio urinário	41 mEq/l	35 mEq/l
Potássio urinário	14 mEq/l	15 mEq/l
Hidratação	800 ml	
Marcha	80 passos/minuto	

Observação n.º 13:

G. S., sexo masculino, 48 anos, mecânico.

Nefropatia com insuficiência renal moderada, descoberta em Setembro de 1967 por ocasião de uma alteração do estado geral e caracterizada por proteinúria vizinha do limite da normalidade, sem hematúria nem leucocitúria, sem hipertensão.

Estudo oftalmoscópico: esclerose vascular, estreitamento das arteríolas.

Ureia do sangue: 55 cg/l; *clearance* da ureia: 25 ml/min; *clearance* da creatinina: 83 ml/min. O electrocardiograma é normal.

Durante os últimos 20 anos o doente tratou regularmente uma úlcera duodenal com pós à base de alcalinos e de carbonato de cálcio. Calcemia: 93 mg/l; fosforemia: 31 mg/l; balanço fosfocálcico normal.

Biopsia renal: nefrite intersticial crónica; alguns depósitos cálcicos no interior dos túbulos.

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	130/80	125/95
Sódio urinário	58 mEq/l	29 mEq/l
Potássio urinário	13 mEq/l	9 mEq/l
Dieta	normalmente salgada	
Hidratação	1000 ml	
Marcha	120 passos por minuto	

Observação n.º 14:

A. H., sexo masculino, 48 anos, comerciante.

Síndrome nefrótico com hipertensão arterial e insuficiência renal moderada, de aparecimento recente e de etiologia imprecisa. Numerosos antecedentes de flebites superficiais. A hipótese de trombose das veias renais não foi confirmada.

Clearance da ureia: 31 ml/min; *clearance* da creatinina: 83 ml/min.; perfil do nefrograma isotópico: normal.

Este paciente foi submetido à exploração funcional apenas durante o período de repouso, prolongado durante 180 minutos, para estudo pormenorizado da curva de decrescimento da concentração plasmática das substâncias marcadas. Determinámos uma *clearance* do DTPA de 77 ml/min. e uma *clearance* do «Hippuran» de 774 ml/min.

Observação n.º 15:

H. M., sexo masculino, 33 anos, comerciante.

Proteinúria (1 g/l) descoberta em 1962, sem antecedentes particulares. Tratava-se de proteinúria moderada (1 mg/minuto), permanente e isolada: não havia hematúria (débito de hemácias: 5200/min) nem leucocitúria (2400/min) importantes, nem hipertensão arterial (130/70 mmHg). Os fundos oculares eram normais e não havia sinais de insuficiência renal (*clearance* da ureia: 57 ml/min; *clearance* da creatinina: 116 ml/min). A urografia intravenosa não mostrou qualquer anomalia.

Biópsia renal:

1.º — Algumas trabéculas de fibrose intersticial, no seio das quais os tubos e os glomérulos têm uma vítreia espessada e se nota a presença de células redondas;

2.º — Presença de alguns aglomerados de «lipófagos», em cuja vizinhança os tubos têm o epitélio clarificado e finamente vacuolar;

3.º — Os glomérulos são normais;

4.º — Nas zonas de atrofia tubular as arteríolas apresentam depósitos sub-endoteliais importantes; nas outras zonas as arteríolas têm aspecto normal.

Este doente foi submetido à exploração funcional apenas durante o período de repouso, prolongado durante 180 minutos, para estudo pormenorizado da curva de decrescimento da concentração plasmática das substâncias marcadas. *Clearance* do DTPA: 127 ml/min; *clearance* do «Hippuran»: 618 ml/min.

Observação n.º 16:

M. B., sexo masculino, 17 anos, *jockey*.

Nada de anormal até Fevereiro de 1968, data em que um exame de rotina permitiu descobrir uma hipertensão arterial a 200/120 mmHg, que não se acompanhava, aliás, de perturbações de carácter funcional; o doente sentia, todavia, cefalalgias pouco intensas.

Antecedentes familiares: a mãe é hipertensa. Antecedentes pessoais: numerosas quedas de cavalo, sem fracturas.

O exame clínico, no hospital, confirmou os números tensio-nais; verificou-se a existência de um sopro sistólico irradiando da ponta do coração para a axila; de um duplo desdobramento audível na ponta e realizando um ritmo a quatro tempos; e, muito especialmente, de um sopro sistólico discreto, de tonalidade aguda, no limite do hipocôndrio e da fossa ilíaca direitos, irradiando para a região para-umbilical. Não havia circulação colateral e os pulsos periféricos eram normais.

O estudo radiológico mostrou aumento moderado da silhueta cardíaca; o electrocardiograma apenas mostrava inversão das ondas T em D3 e aVF.

Verificou-se a existência de proteinúria mínima (0,05 mg/24 h); a ureia do sangue era de 31 cg/l e a *clearance* da ureia era de 60 ml/min. Excreção do ácido vanilomandélico: 4,5 mg/24 h.

Fundos oculares: certa dilatação das veias; esboço de cruzamento. Tensão da artéria central da retina: 60.

Urografia intravenosa: diferença de dimensões dos rins (R. D.: 12 cm; R. E.: 14 cm); secreção simétrica quanto ao tempo e quanto à densidade da opacificação; ausência de anomalias das cavidades.

Arteriografia: estenose da artéria renal direita, a 2,5 cm da aorta, sem dilatação pós-estenótica. A imagem nefrográfica mostrou simetria da opacificação.

Relatório sucinto da intervenção cirúrgica realizada em 12 de Agosto de 1968:

«A 3 cm da aorta a artéria renal direita emite uma artéria polar superior, a jusante da qual a A. R. aparece estreitada, mas pulsátil, sem *thrill* nem dilatação pós-estenótica.

Decidiu-se praticar uma plastia arterial de alargamento, por uma arteriotomia na zona de emergência da artéria polar superior.

Quando se retiraram os *clamps* o aperto já não era evidente; a artéria principal aumentou de calibre e o rim apresentou-se mais tenso.»

O resultado imediato da intervenção cirúrgica foi satisfatório. A tensão arterial baixou para 140/80 mmHg; o sopro abdominal desapareceu. A urografia intravenosa mostrou aspecto normal e desapareceram completamente as alterações radiológicas e electrocardiográficas.

Observação n.º 17:

M. H., sexo masculino, 31 anos, mecânico.

Em 1958: anúria mecânica por ocasião de uma cólica renal, com eliminação de um cálculo.

Em 1965 a urografia intravenosa mostrou atraso da secreção do rim direito, com imagens sugestivas de nefrocalcinose.

Em 1968 a análise de urina revelou hematúria (18 000 hemácias por minuto), sem sinais de infecção urinária; o estudo bioquímico era normal, salvo uma fosforemia de 18 mg/l. *Clearance* da creatinina: 100 ml/minuto.

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	135/90	145/95
Sódio urinário	23 mEq/l	15 mEq/l
Potássio urinário	19 mEq/l	13 mEq/l
Creatinina urinária	360 mg/l	380 mg/l
Dieta	normalmente salgada	
Hidratação	1400 ml	
Marcha	110 passos por minuto	

Observação n.º 18:

M. D., sexo masculino, 48 anos, guarda-livros.

Hipertensão arterial (máxima: 170 mmHg) descoberta aos 35 anos (em 1955) de maneira fortuita, permanecendo isolada e sem repercussão funcional até 1962.

Em 1962 verificou-se um surto hipertensivo: a pressão sistólica elevou-se a 270 ou 280 mmHg, acompanhada de cefalalgias intensas e crise vaso-motora, com palidez e parestesias dos membros inferiores, de início e fim bruscos, mas sem sudorese nem dores abdominais. A urografia intravenosa então realizada nada revelou de anormal.

Em 1966 a hipertensão encontrava-se estabilizada a 180 mmHg de tensão sistólica, sem repercussão cardíaca ou renal nem perturbações subjectivas significativas.

Em Janeiro de 1968 verificou-se novo surto hipertensivo (260 mmHg); o electrocardiograma era normal.

Registou-se a ocorrência de antecedentes familiares de hipertensão arterial.

Durante o internamento hospitalar os seus valores tensionais oscilavam entre 140 e 195 para a tensão sistólica, e entre 80 e 100 para a diastólica. O estudo oftalmoscópico mostrou aspecto adelgado das arteríolas, «em fio de cobre».

Uremia: 55 mg/l; *clearance* da creatinina: 86 ml/min; proteinúria vestigial, hematúria (29 200 hemácias por minuto), leucocitúria mínima (580 leucócitos por minuto), sem infecção urinária.

Submetido a regime sem sal e a tratamento com «Decaserpil», «Esidrex» e «Aldomet».

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	170/95	175/125
Eliminação de sódio	10,8 mEq/l	7 mEq/l
Eliminação de potássio	6 mEq/l	19 mEq/l
Eliminação de creatinina	260 mg/l	1330 mg/l
Hidratação	1600 ml	
Marcha	130 passos por minuto	

Observação n.º 19:

M. C., sexo masculino, 37 anos, sargento-ajudante.

Hipertensão arterial descoberta por ocasião de um exame sistemático em Março de 1967, a qual não se acompanhava de

perturbações subjectivas, apesar dos valores observados (250/130 mmHg). Havia, por outro lado, proteinúria pouco abundante.

Em Fevereiro de 1968 a tensão arterial é de 150/90; o estudo oftalmológico mostra retinopatia do grau III, com elevação da tensão da artéria central da retina a 60-65. O electrocardiograma apresenta sinais de hipertrofia ventricular esquerda; a urografia intravenosa e a arteriografia renal são normais (presença de uma artéria polar inferior esquerda).

Clearances: PAH = 258; ureia = 46; creatinina = 80 ml/min. Excreções da aldosterona e do ácido vanilomandélico normais.

A biópsia renal revela, a par de glomérulos praticamente normais, esclero-hialinose arteriolar sub-intimal acompanhada de esclerose periglomerular e intersticial.

Tratamento durante a estadia hospitalar: dieta sem sal, «Euvacan», «Renese».

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	145/100	125/95
Eliminação de sódio	1 mEq/l	1 mEq/l
Eliminação de potássio	35 mEq/l	34 mEq/l
Eliminação de creatinina	1070 mg/l	4590 mg/l
Hidratação	1500 ml	
Marcha	100 passos por minuto	

Observação n.º 20:

R. C., sexo masculino, 44 anos, cozinheiro.

Hipertensão arterial descoberta em Setembro de 1967 (máxima: 180) e confirmada em Janeiro de 1968 (210/150).

Internado em Março de 1968, verificaram-se valores da ordem de 250/150 mmHg, acompanhados de certa dispneia de esforço.

O estudo oftalmoscópico revelou uma retinopatia do grau III; a tensão da artéria central da retina era de 64; havia sinais radiológicos e electrocardiográficos de hipertrofia ventricular

esquerda. Havia proteinúria mínima (0,4 mg/min). Uremia: 50 cg/l; *clearance* da ureia: 47 ml/mn; *clearance* da creatinina: 97 ml/min. Excreção urinária de catecolaminas: 740 µg/24 h; excreção urinária do ácido vanilomandélico: 7,1 mg/24 h.

A urografia intravenosa e a arteriografia eram normais.

Foi submetido a regime normalmente salgado durante três dias em ordem aos estudos funcionais, de que se registam os seguintes pormenores analíticos:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	210/150	250/150
Eliminação de sódio	14 mEq/l	13 mEq/l
Eliminação de potássio	19 mEq/l	28 mEq/l
Eliminação de creatinina	560/mg/l	1130 mg/l
Hidratação		1300 ml
Marcha		120 passos por minuto

Observação n.º 21:

F. B., sexo masculino, 26 anos, estudante.

Voluntário normal.

Dificuldades de ordem técnica não permitiram obter dados aproveitáveis.

Observação n.º 22:

D. L., sexo masculino, 26 anos, agricultor.

Em Janeiro de 1968 uma urografia intravenosa revelou má secreção do rim esquerdo, cujas dimensões eram reduzidas; o ureter correspondente era átono; o rim direito tinha hipertrofia compensadora.

Não havia proteinúria nem infecção urinária; a ureia do sangue era de 49 cg/l e a tensão arterial era normal (130/80).

Em Fevereiro verificou-se elevação da tensão arterial (160/100). A cistografia retrógrada evidenciou um refluxo uretero-vesical à esquerda; a arteriografia renal revelou aspecto atrófico ou hipoplásico do rim esquerdo, cuja dimensão longitudinal era apenas de 6 cm; a artéria correspondente era estreita..

Os fundos oculares tinham aspecto normal e não havia elevação da tensão da artéria central da retina.

Uremia: 35 cg/l; creatininemia: 15 mg/l; *clearance* da ureia: 70 ml/min; *clearance* da creatinina: 95 ml/min.

Confirmou-se a inexistência de proteinúria, hematúria ou infecção urinária.

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	165/90	130/90
Eliminação de sódio: 23 mEq/l	23 mEq/l	15 mEq/l
Eliminação de potássio	19 mEq/l	13 mEq/l
Eliminação de creatinina	360 mg/l	380 mg/l
Sódio plasmático	139 mEq/l	
Creatinina plasmática	15,5 mEq/l	
Hidratação	1200 ml	
Marcha	140 passos por minuto	
Dieta	normalmente salgada	

Observação n.º 23:

E. G., sexo masculino, 37 anos, motorista.

Em 1956: hematúria macroscópica total, acompanhada de proteinúria (1 a 2,5 g/l). Esta proteinúria, aliada a hematúria microscópica, iria perdurar.

De 1960 a 1963 foi instituído um tratamento com corticoesteróides, em doses ignoradas.

De 1964 a 1966 verificou-se tendência hipertensiva (180/110 mmHg, em várias observações). Em 1966 os valores tensionais regressaram à normalidade. Em 1967 ocorreu uma artralgia do joelho direito; não havia, por essa ocasião, modificações do teor de ureia do sangue.

Observado na clínica hospitalar em Março de 1968, para investigação da causa da sua proteinúria, mostrou, ao longo do período da observação, valores variáveis da tensão arterial: entre 125 e 140 para a sistólica e entre 70 e 80 para a diastólica. Os fundos oculares mostravam discreto aumento do reflexo das arteríolas.

Uremia: 23 cg/l; *clearance* da ureia: 58 ml/min; *clearance* da creatinina: 120 ml/min.

A biópsia renal revelou uma glomerulite segmentar associada a alterações arteriolares; ao mesmo tempo havia depósitos fibrinóides inter-capilares nos glomérulos não atingidos pelas lesões segmentares.

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	135/85 mmHg	135/95 mmHg
Eliminação de sódio	45 mEq/l	7 mEq/l
Eliminação de potássio	38 mEq/l	35 mEq/l
Eliminação de creatinina	940 mg/l	950 mg/l
Sódio plasmático	140 mEq/l	
Creatinina plasmática	8,5 mg/l	
Dieta	sem sal	
Hidratação	1300 ml	
Marcha	130 passos por minuto	

Observação n.º 24:

J. L. C., sexo masculino, 27 anos, peleiro.

Proteinúria permanente isolada, relativamente importante (1 a 2 mg/minuto). Não havia, na verdade, elevação tensional; os fundos oculares tinham aspecto normal; não havia insuficiência renal (uremia: 40 cg/l; *clearance* da ureia: 75 ml/min; creatinemia: 12,5 mg/l; *clearance* da creatinina: 114 ml/min).

Biopsia renal: depósitos hialinos subendoteliais e arterite fibroelástica em alguns vasos renais.

Tensão arterial: repouso — 130/90; esforço — 135/90; hidratação: 1250 ml; marcha: 100 passos por minuto; dieta: normalmente salgada.

Observação n.º 25:

A. D., sexo masculino, 48 anos, comerciante.

Em Maio de 1966 observou-se pela primeira vez uma proteinúria de 0,5 g/litro associada a hematúria microscópica; não havia infecção urinária nem alteração da ureia sanguínea; a urografia intravenosa era normal.

Não se observaram outros sintomas até Fevereiro de 1968, data em que o doente começa a experimentar poliúria, polaquiúria e polidipsia, hematúria macro e microscópica, febre e dores lombares sem irradiação nem paroxismos. Em duas ocasiões verificou-se a existência de edemas maleolares.

O estudo cistoscópico nada revelou de anormal.

A tensão arterial era de 150/100 mmHg; o exame oftalmoscópico revelou retinopatia II.

Uremia: 30 cg/l; creatininemia: 14 mg/l; *clearance* da creatinina: 104 ml/min.

Urografia intravenosa: aspecto normal.

A biopsia renal mostrou a existência de glomerulite focal, aliada a lesões arteriolares.

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	180/95 mmHg	160/100 mmHg
Eliminação de sódio	27 mEq/l	14 mEq/l
Eliminação de potássio	12 mEq/l	23 mEq/l
Eliminação de creatinina	440 mg/l	1 300 mg/l
Sódio plasmático		140 mEq/l
Creatinina plasmática		12 mg/l
Hidratação		1 000 ml
Marcha	120 passos por minuto	
Dieta		normal

Observação n.º 26:

A. V., sexo masculino, 43 anos, agricultor.

Hipertensão arterial permanente, conhecida há 20 anos, tendo provocado em 1966 um acidente neurovascular sílvico posterior (afasia, hemiplegia e hemianestesia direita) que regrediu na sua prática totalidade.

A etiologia desta hipertensão, caracterizada por números tensionais da ordem de 180/110 mmHg, dispneia de esforço, hipertrofia ventricular esquerda e retinopatia do grau II, não pôde ser apurada. A arteriografia renal nada revelou de anormal.

As provas funcionais foram realizadas ao fim de cinco dias de dieta prudentemente salgada (4 gramas de cloreto de sódio por dia).

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	165/110 mmHg	135/90 mmHg
Eliminação de sódio	27 mEq/l	10 mEq/l
Eliminação de potássio	35 mEq/l	16 mEq/l
Eliminação de creatinina	1 300mg/l	700 mg/l
Sódio plasmático		140 mEq/l
Creatinina plasmática		9 mg/l
Hidratação		800 mg/l
Marcha	100 passos por minuto	

Observação n.º 27:

J. C. F, sexo masculino, 43 anos, operário.

Em Março de 1967 descobriu-se, após uma angina febril com lombalgias, uma proteinúria pouco abundante (da ordem de 0,20 g/l), sem hematúria nem edema. A tensão arterial era de 120/80 mmHg.

Internado para estudo mais minucioso em Junho de 1968, verificou-se que a proteinúria, intermitente e pouco abundante (menos de 0,5 g/minuto), se associava a uma hematúria importante (115 000 hemácias por minuto). Não havia insuficiência renal (uremia: 20 cg/l) nem hipertensão arterial.

A urografia intravenosa mostrou dilatação de alguns cálices do rim esquerdo, fazendo discutir a possibilidade de tuberculose renal; o estudo bacteriológico foi repetidamente negativo.

A biopsia renal mostrou a existência de depósitos fibrinóides glomerulares intercapilares.

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	110/70 mmHg	120/75 mmHg
Eliminação de sódio	8 mEq/l	8,5 mEq/l
Eliminação de potássio	22 mEq/l	22 mEq/l
Eliminação de creatinina	580 mg/l	460 mg/l
Sódio plasmático	141 mEq/l	
Creatinina plasmática	9 mg/l	
Dieta	normalmente salgada	
Hidratação	900 ml	
Marcha	130 passos por minuto	

Observação n.º 28:

J. L., sexo masculino, 51 anos.

Hipertensão arterial de aparecimento recente, com proteinúria e ligeira perturbação funcional renal.

Os valores tensionais variavam entre 160 e 190 mmHg para a tensão máxima e entre 80 e 100 para a mínima. Havia sinais eléctricos de hipertrofia ventricular esquerda. O estudo oftalmoscópico mostrou arteríolas acobreadas, sinais de cruzamento,

hemorragias e exsudatos; a tensão da artéria central da retina era inferior a 20.

Uremia: 40 cg/l; *clearance* da ureia: 33 ml/min; creatinemia: 11,5 mg/l; *clearance* da creatinina: 79 ml/min. Catecolaminas urinárias: 500 µg/24 h; ácido vanilomandélico urinário: 5,2 mg/24 h.

A urografia intravenosa revelou que o rim direito era mais pequeno do que o esquerdo (respectivamente 12 e 14,5 cm), e que havia atraso do início da secreção do rim direito (respectivamente 8 e 4 minutos).

A arteriografia renal revelou:

- a) estenose da artéria renal direita;
- b) obstrução das artérias mesentérica superior, celíaca e hipogástrica direita;
- c) volumosas anastomoses vasculares com a artéria mesentérica inferior;
- d) intenso ateroma difuso.

Pormenores do estudo funcional:

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	180/100 mmHg	150/95 mmHg
Eliminação de sódio	26 mEq/l	17 mEq/l
Eliminação de potássio	31 mEq/l	49 mEq/l
Eliminação de creatinina	1 000 mg/l	1 460 mg/l
Sódio plasmático	136 mEq/l	
Creatinina plasmática	20 mEq/l	
Dieta	sem sal	
Hidratação	1 200 ml	
Marcha	120 passos por minuto	

Observação n.º 29:

C. L., sexo masculino, 43 anos, mecânico.

Hipertensão arterial aparentemente primitiva, sem insuficiência renal.

Os valores tensionais variavam entre 150/90 e 170/110 mmHg; o estudo oftalmológico revelou esclerose vascular acentuada; a tensão da artéria central da retina era de 25. A urografia intravenosa e a arteriografia eram normais.

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	155/105 mmHg	135/105 mmHg
Eliminação de sódio	28 mEq/l	25 mEq/l

	Repouso	Esforço
Eliminação de potássio	28 mEq/l	52 mEq/l
Eliminação de creatinina	130 mg/l	1 140 mg/l
Sódio plasmático		133 mEq/l
Creatinina plasmática		10 mg/l
Dieta		sem sal
Hidratação		950 ml
Marcha		120 passos por minuto

Observação n.º 30:

B. C., sexo masculino, 39 anos, comerciante.

Examinado na qualidade de dador eventual de um rim.

No passado experimentou repetidas crises de «cistite». Dois meses antes da data do estudo (Novembro de 1968), teve um surto hipertensivo a 220 mmHg de máxima, que o tratamento pelo «Serpasil» fez baixar para 170.

A entrada na clínica tinha 170/100; após alguns dias de repouso, sem regime especial, os valores tensionais baixaram para 140/100. O estudo oftalmológico revelou esclerose vascular. Havia sinais eléctricos de hipertrofia ventricular esquerda, com imagem de bloqueio incompleto de ramo esquerdo.

O teste do frio determinou elevação da tensão arterial de 130/90 para 190/110.

	Repouso	Esforço
Tensão arterial	135/100 mmHg	110/85 mmHg
Urina:		
Sódio	48 mEq/l	29 mEq/l
Potássio	32 mEq/l	34 mEq/l
Creatinina	1 570 mg/l	2 200 mg/l
Sódio plasmático		140 mEq/l
Dieta		normal
Hidratação		1 000 ml
Marcha		100 passos por minuto

Observação n.º 31:

F. G., sexo masculino, 60 anos, comerciante.

Litíase renal bilateral, conhecida desde 1955. Cálculo corali-forme à esquerda. Eliminação de um cálculo de fosfato amónio-magnésiano à direita. Sintomas de cistite; repetidas cólicas.

Uremia: 45 cg/l; clearance da creatinina: 70 ml/min. Hematúria (74 000 hemácias por min.); leucocitúria (22 300 leucócitos por min.). Ausência de proteinúria.

Tensões arteriais: Repouso — 130/85; esforço — 110/90.

Observação n.º 32:

J. B., sexo masculino, externo dos hospitais.
Voluntário normal.

	Repouso	Esforço
Tensão arterial (mmHg)	135/75	130/75
Urina:		
Sódio (mEq/l)	38	68
Potássio (mEq/l)	22	45
Creatinina (mg/l)	190	740
Sangue:		
Sódio (mEq/l)		140
Creatinina (mg/l)		8,2
Hidratação		1 600 ml
Dieta		normal
Marcha		140 passos por minuto

Observação n.º 33:

M. L., sexo masculino, 28 anos, interno dos hospitais.
Voluntário normal.

	Repouso	Esforço
Tensão arterial (mmHg)	110/70	105/80
Urina:		
Sódio (mEq/l)	76	82
Potássio (mEq/l)	35	36
Creatinina (mg/l)	230	570
Sangue:		
Sódio (mEq/l)		145
Creatinina (mg/l)		9
Hidratação		1 300 ml
Dieta		normal
Marcha		150 passos por minuto

Observação n.º 34:

G. M., sexo masculino, 28 anos, externo dos hospitais.
Voluntário normal.

	Repouso	Esforço
Tensão arterial (mmHg)	115/85	105/75
Urina:		
Sódio (mEq/l)	25,4	27
Potássio (mEq/l)	15,3	23
Creatinina (mg/l)	122	340
Sangue:		
Sódio (mEq/l)		145
Potássio (mEq/l)		4
Creatinina (mg/l)		7,5
Hidratação		1 800 ml
Dieta		normal
Marcha		150 passos por minuto

Observação n.º 35:

M. C. T., sexo feminino, 23 anos, externa dos hospitais.
Voluntária normal.

	Repouso	Esforço
Tensão arterial (mmHg)	125/80	105/70
Urina:		
Sódio (mEq/l)	62	52
Potássio (mEq/l)	15	18
Creatinina (mg/l)	210	330
Sangue:		
Sódio (mEq/l)		139
Creatinina (mg/l)		8
Dieta		normal
Hidratação		1 300
Marcha		120 passos por minuto

Observação n.º 36:

A. M., sexo masculino, 37 anos, médico.
Voluntário normal.

	Repouso	Esforço
Tensão arterial (mm Hg)	105/75	115/80
Urina:		
Sódio (mEq/l)	32	40
Potássio (mEq/l)	7	16
Creatinina (mg/l)	196	344
Sangue:		
Sódio (mEq/l)		147
Creatinina (mg/l)		12
Dieta		normal
Hidratação		2 000 ml
Marcha		140 passos por minuto

CAPÍTULO II

MÉTODOS

A — Preparação dos pacientes; medida das pressões arteriais; modalidade do exercício

O estudo funcional foi sempre realizado de manhã, após o repouso nocturno, sem interromper o decúbito com as abluções matinais, quanto aos doentes internados no hospital; ou após 30 a 60 minutos de decúbito supino quanto aos voluntários normais.

Todos os pacientes, em jejum alimentar, foram hidratados pela ingestão de 400 a 500 ml de água 30 a 60 minutos antes do início das determinações; um total de 800 a 2 000 ml de água foi distribuído ao longo das provas. Controlámos o equilíbrio do balanço hídrico pela pesagem no início e no fim.

As pressões arteriais foram registadas repetidas vezes, quer no repouso quer no exercício, pelo método auscultatório, considerando como valor da pressão diastólica o valor correspondente ao ensurdecimento dos ruídos, conforme a recomendação da *American Heart Association* (66, 168).

Calculámos a pressão média a partir dos dados esfigmomanométricos pela fórmula:

$$PAM = D + \frac{4}{10} (S - D)$$

em que:

PAM — pressão arterial média
S — » » sistólica
D — » » diastólica

(em mmHg)

Após os estudos funcionais correspondentes ao período de repouso clinostático, cada paciente era instruído para marchar regularmente à cadência permitida pela sua capacidade física. Na generalidade dos casos, esta velocidade pôde ser avaliada em 100 a 150 passos por minuto, no plano horizontal. Apenas os doentes n.ºs 12, 20 e 28 se viram obrigados a marchar lentamente, em virtude da sua dispneia de esforço.

Trinta minutos após o início do exercício, dava-se começo às determinações funcionais a ele correspondentes.

Não nos foi possível avaliar, mesmo de maneira aproximada, a quantidade de trabalho correspondente ao exercício efectuado pelos nossos pacientes. Não foi possível, igualmente, estabelecer um esforço sempre igual; a diversidade de condições clínicas, assim como a diferença de treino, ou o peso corporal, fizeram variar a aptidão para o esforço. A elevação da frequência do pulso não forneceu qualquer informação aproveitável, dada a sua grande variabilidade, de paciente para paciente, ou, mesmo, para cada paciente, durante a prova. Não se pode perder de vista, de resto, a diferença que, para exercícios semelhantes, existe entre os pacientes normais, largamente treinados pelos seus afazeres quotidianos, e os doentes, examinados após alguns dias de repouso forçado no serviço hospitalar.

É igualmente impossível aferir o contributo da apreensão psicológica, em geral impossível de evitar por completo, às modificações da hemodinâmica renal cujo estudo nos propusemos; sabe-se que o *stress* mental é capaz de deprimir os valores das *clearances* (221, 55).

Procurámos, naturalmente, ao longo de 3 a 4 horas de contacto clínico, minimizar esse factor, através de conversações que, no plano meramente pessoal, se revelaram, por vezes, extremamente curiosas, dado o contexto político e social que caracterizou o lugar e a época do nosso estudo.

B — Determinação do filtrado glomerular e do fluxo plasmático renal

Para a determinação do filtrado glomerular e do fluxo plasmático renal efectivo escolhemos métodos de *clearance* que dispensam a colheita de urina, utilizando a análise das curvas de decrescimento da concentração plasmática após a injeção única de substâncias marcadas com isótopos radioactivos. Tais métodos permitiram-nos evitar o cateterismo geralmente exigido pelas técnicas clássicas das depurações da inulina ou do PAH, o qual, de resto, seria muito difícil de manter nas condições de exercício que impusemos (¹).

A algaliação é, na verdade, uma manobra que exige cuidadosas medidas de assepsia e que, muito em particular no sexo masculino, não está inteiramente isenta de inconvenientes; a possibilidade de inoculação microbiana, risco grandemente desproporcionado em relação ao interesse de uma prova semiológica desta ordem, não deve jamais ser esquecida ou minimizada.

Por outro lado, a manutenção de níveis plasmáticos constantes por meio de uma perfusão intravenosa, exigida pelas técnicas clássicas, seria praticamente impossível.

(¹) É provável que esta exigência possa ser dispensada, desde que se garanta um débito urinário relativamente abundante e se possa afastar com segurança todo e qualquer factor susceptível de dificultar o esvaziamento completo da bexiga (75, 309, 227, 269); foi, de resto, a micção espontânea em ortostatismo que utilizámos para estabelecer os débitos urinários de água e electrólitos.

O filtrado glomerular foi medido pelo método de FUNCK-BRENTANO *et al.* (132, 133), da depuração indirecta do DTPA (1) marcado com o Lantânio ¹⁴⁰.

Para o cálculo do fluxo plasmático renal efectivo (com expressas reservas quanto às situações em que a perturbação das funções renais faz crer na depressão do coeficiente de extracção), utilizámos a técnica simplificada de BLAUFEX e MERRILL (36), da depuração indirecta do «Hippuran» marcado com o Iodo ¹²⁵.

Ao tempo *zero* de cada período de observação injectámos por via intravenosa, em volumes de soluto salino isotónico da ordem de 5 ml, doses «traçantes» cuja actividade era, em média (2):

1.º período:

DTPA-La ¹⁴⁰	25 μ C
«Hippuran»-I ¹²⁵	30 μ C

2.º período:

DTPA-La ¹⁴⁰	50 μ C
«Hippuran»-I ¹²⁵	50 μ C

Não adicionámos às doses injectadas DTPA ou «Hippuran» não marcados.

A segunda injecção era sempre imediatamente precedida de uma amostra de sangue para a determinação da actividade residual.

(1) Acido dietileno-triamino-pentacético.

(2) Os estudos rádio-isotópicos foram conduzidos no Laboratório de Investigação Clínica sobre o Metabolismo dos Radioelementos (Director: Prof. J.-L. FUNCK-BRENTANO), da Clínica Nefrológica do Centro Hospitalo-Universitário de Necker (Director: Prof. J. HAMBURGER).

O DTPA, ou ácido dietileno-triamino-pentacético, é um quelante eficaz dos produtos de fissão nuclear; a sua excreção é exclusivamente glomerular, sem modificação das suas características químicas (270).

O complexo DTPA-Lantânio¹⁴⁰ é indissociável quer *in vitro* quer *in vivo* (132, 133); estudos histo-radiográficos no coelho permitiram a sua identificação, imediatamente após a injeção, no interior dos espaços capsulares e dos túbulos, mas nunca nas células tubulares, o que é um argumento importante a favor da excreção glomerular do produto. Não há armazenamento do quelante radioactivo em nenhum ponto do organismo: a medida da radioactividade global dos animais de experiência demonstrou a inexistência de qualquer actividade residual ao fim de 24 horas; a análise de fragmentos de vísceras mostrou sempre uma radioactividade muito inferior à do plasma (175).

A inocuidade do método é total: a dose de irradiação em pacientes cuja perturbação funcional determinou longos períodos de decrescimento plasmático, da ordem de 250 minutos, é de 20 milirads, sensivelmente inferior às doses administradas durante uma urografia intravenosa, ou, mesmo, uma radiografia pulmonar (132, 133).

Utilizamos o «Hippuran», ou orto-iodo-hipurato de sódio, marcado pelo Iodo¹²⁵ (1). A verificação cromatográfica frequente garantiu uma proporção de iodo radioactivo livre inferior a 3 %; as remessas de produto radioactivo, conservadas a 4° C, foram sempre utilizadas antes de decorridos 15 dias após o seu fornecimento.

O produto é praticamente inócuo: em indivíduos com depurações renais normais, doses de I¹²⁵ da ordem

(1) Fornecido por SORIN (Società Ricerche Impianti Nucleari), 13040 Saluggia (Vercelli), Itália.

de 100 μ C correspondem à irradiação de 10 milirads, aproximadamente, inferior à que corresponde aos estudos radiológicos mais correntes.

A técnica de preparação das doses injectáveis foi a seguinte, nas suas linhas gerais:

Em frascos-ampolas do tipo dos de penicilina, adicionam-se 0,25 ml de DTPA a 25 % (fornecido por Geigy, sob a referência G34612, em ampolas de 4 ml) e 5 ml de soluto fisiológico, a pH ligeiramente ácido. Após agitação prolongada e cuidadosa (a mistura deve ser íntima antes da junção do isótopo) adiciona-se a dose de Lantânio ¹⁴⁰ (1) calculada de modo a garantir as actividades acima referidas na ocasião do emprego. Depois de nova e cuidadosa agitação, junta-se a dose de «Hippuran»-I ¹²⁵ calculada de acordo com o mesmo critério e agita-se novamente.

Os frascos, tapados com rolhas de borracha perfuráveis e selados com aros metálicos, são autoclavados durante 30 minutos; são pesados antes e depois da utilização.

No decurso de cada período, por meio de uma agulha de Cournand heparinizada, aplicada (depois de anestesia cutânea pela xilocaína) numa veia do lado oposto ao da injeção das doses «traçantes», colhemos amostras de sangue heparinizado correspondendo a 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 55, 70 e 90 minutos após as injeções (de maneira geral, a colheita de cada amostra demorava entre 15 e 60 segundos; considerámos que o instante da colheita correspondia ao da aplicação do garrote, com a consequente detenção da circulação de retorno). A separação do plasma foi feita por centrifugação imediatamente a seguir à colheita.

Preparou-se, para cada série, um padrão da solução injectada, a partir de um resíduo propositadamente deixado no frasco e diluído a 1/100. A seringa que servia à injeção era sempre lavada num volume conhecido de água (50 ml). Deste modo, sabendo-se o volume exacto

(1) Fornecido pelo Centre de l'Énergie Atomique, Saclay.

injectado pela dupla pesagem do frasco, era possível calcular com rigor a dose injectada, pela fórmula:

$$D = 100 \cdot A \cdot P - 50 \cdot L$$

em que:

- D*: dose injectada
- A*: actividade do padrão
- P*: peso injectado
- L*: actividade da lavagem.

As actividades foram medidas num aparelho automático de cristal-poço «Auto — MO 13 — MECASERTO», sobre amostras de 1 ml dos plasmas, do padrão e da lavagem. Cada tubo era submetido à análise durante dois períodos de 10 minutos, de maneira a garantir um mínimo de 5 000 «contagens» por período. Os resultados exprimam-se como «contagens» por mililitro e por minuto (cts/ml/min).

A distinção dos dois isótopos foi possibilitada pela diferença entre as suas energias de emissão (La^{140} : 1,3 MeV; I^{125} : 35 KeV); a regulação do limiar do aparelho permitia obter as contagens correspondentes ao Lantânio; quanto ao Iodo, submetia-se à análise após um prazo de 10 dias, correspondente aproximadamente a 5 ou 6 períodos do Lantânio (cada período deste isótopo é de 40,2 horas), tempo suficiente para reduzir a actividade-Lantânio ao nível do «fundo», para as doses empregadas.

1 — Cálculo da depuração indirecta do DTPA- La^{140}

Durante o tempo em que foram recolhidas as informações, o qual foi prolongado até 180 minutos em duas observações (n.ºs 14 e 15), a curva de decrescimento

do DTPA-La¹⁴⁰ pôde ser decomposta, em todos os casos, em duas exponenciais (figs. 1 e 2); uma vez transcritos em papel semilogarítmico, os pontos alinharam-se quase

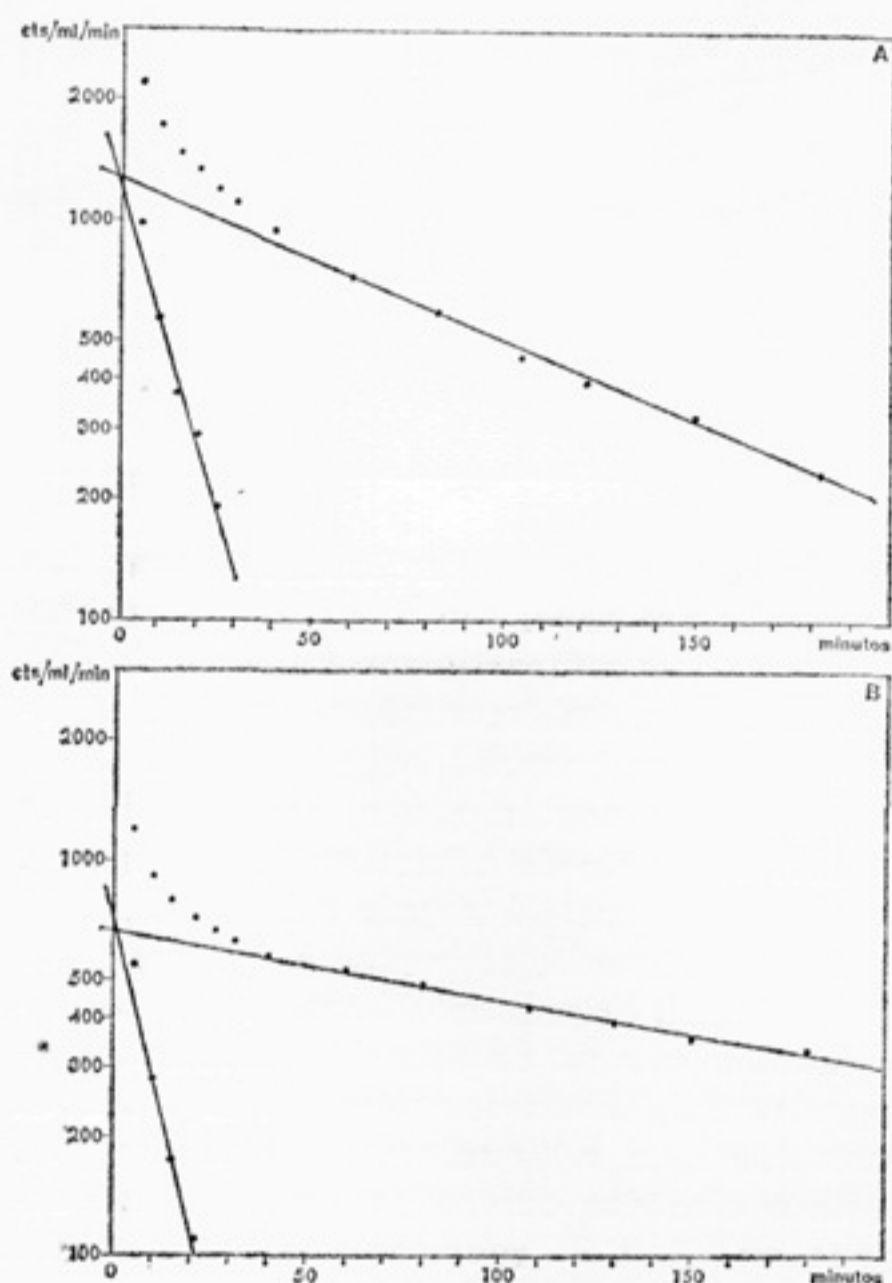


Fig. 1 — Curvas de decrescimento plasmático após injeção única de DTPA-La.

A: Observação n.º 15; B: Observação n.º 14.

rigorosamente segundo linhas rectas, quer na curva de período longo, quer na de período breve.

Desta maneira, como notam FUNCK-BRENTANO *et al.* (132, 133), é permitido assimilar a curva de decresci-

mento do DTPA-La¹⁴⁰ à de um modelo mamilar a dois compartimentos abertos (fig. 3). A *clearance* de excre-

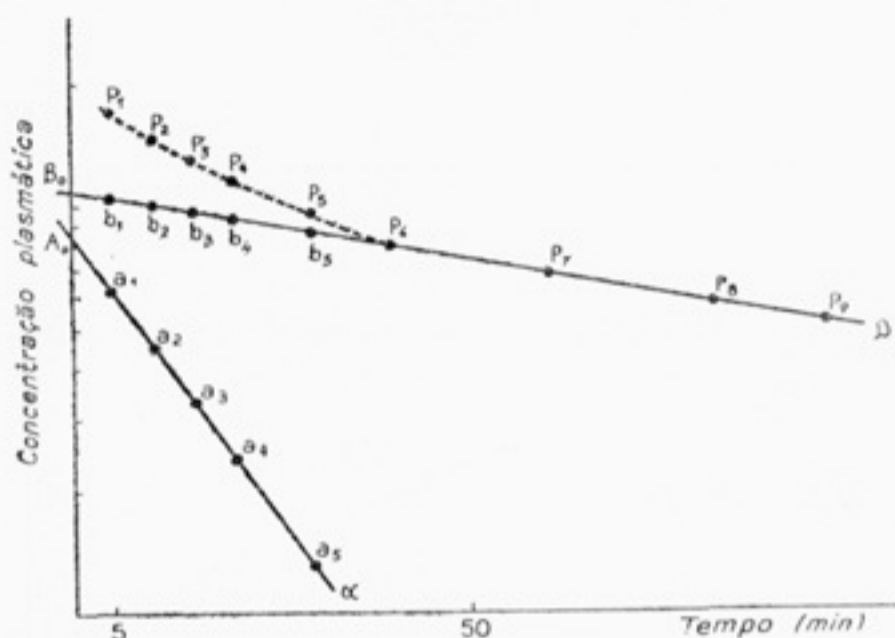


Fig. 2 — Curva de decrescimento plasmático (transcrito em papel semilogarítmico) em um modelo de dois compartimentos abertos do tipo mamilar. A curva decompõe-se em duas exponenciais. A exponencial longa é traçada diretamente pelos pontos p_6 a p_9 correspondentes ao decrescimento da concentração plasmática. A exponencial curta é traçada subtraindo, ordenada por ordenada, os pontos b_1 a b_5 da recta extrapolada à origem em B_0 aos pontos correspondentes (p_1 a p_5) da primeira parte da curva experimental. Obtém-se assim uma exponencial curta (de a_1 a a_5) que, uma vez prolongada, corta o eixo das ordenadas em A_0 . Deve notar-se que $A_0 + B_0$ representa a extrapolação à origem da totalidade da curva do decrescimento decomposta nas suas duas exponenciais. (Reproduzido de FUNCK-BRENTANO *et al.* (132, 133), com a amável autorização dos Autores e do Editor).

ção (C_E), num modelo desta natureza, é dada pela fórmula:

$$C_E = \frac{\alpha \cdot \beta}{A \cdot \beta + B \cdot \alpha} \cdot V_1 \quad (\text{I})$$

em que

$$\alpha = \frac{0,693}{t^{1/2} \text{ da obliqua rápida}}$$

$$\beta = \frac{0,693}{t^{1/2} \text{ da obliqua lenta}}$$

$$A = \frac{A_0}{A_0 + B_0}$$

$$B = \frac{B_0}{A_0 + B_0}$$

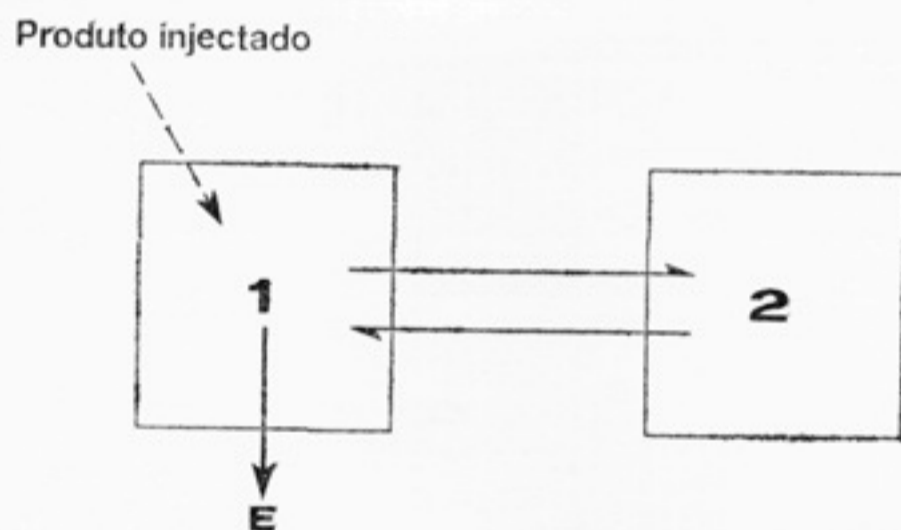


Fig. 3 — Modelo de dois compartimentos aberto segundo o tipo mamilar. (Reproduzido de FUNCK-BRENTANO *et al.* (132, 133), com a amável autorização dos Autores e do Editor).

sendo A_0 e B_0 as ordenadas à origem das duas componentes exponenciais;

$$V_1 = \frac{q_0}{A_0 + B_0}$$

em que q_0 é a quantidade de substância introduzida no compartimento 1 ao tempo zero.

A fórmula (I) equivale à fórmula proposta por SAPIRSTEIN *et al.* (242):

$$C_E = \frac{q_0 \cdot \alpha \cdot \beta}{A_0 \cdot \beta + B_0 \cdot \alpha} \quad (1)$$

ou à seguinte, por nós deduzida:

$$C_E = \frac{0,693 \cdot q_0}{A_0 \cdot t^{1/2} \text{ «rápido»} + B_0 \cdot t^{1/2} \text{ «lento»}}$$

e que foi a que utilizámos nos nossos cálculos, dada a sua simplicidade.

Com FUNCK-BRENTANO *et al.* (132, 133), chamaremos *depuração indirecta* (C_I) à *clearance* de excreção calculada por esta fórmula.

Verificámos em 24 medidas (quadro v, fig. 4) que a depuração calculada pela fórmula que acabamos de apresentar era inferior de 8 ± 2 (2) por cento à *depuração indirecta simplificada* calculada pela seguinte fórmula:

$$C_{IS} = \frac{q_0}{B_0} \cdot \beta \quad (II)$$

a qual apenas considera a componente «lenta» da curva de decrescimento (3). Esta diferença é bastante seme-

(1) Na notação original:

$$G = \frac{I \gamma_1 \gamma_2}{A \gamma_2 + B \gamma_1}$$

(2) Vid. texto pág. 103 para os pormenores relativos à análise estatística.

(3) O quociente $\frac{q_0}{B_0}$ mede virtualmente o volume do compartimento em que é introduzida a substância, se se adopta um

lhante à que FUNCK-BRENTANO *et al.* (132, 133) observaram ($C_{IS}/C_I = 1,06 \pm 0,03$).

QUADRO V

Comparação das depurações indirecta e indirecta simplificada do DTPA-La¹⁴⁰

N.º	C_{IS}	C_I	C_{IS}/C_I	N.º	C_{IS}	C_I	C_{IS}/C_I
2	132	121	1,07	15	142	127	1,12
3	150	136	1,10	16	86	77	1,12
4	102	94	1,09	17	100	95	1,05
5	62	61	1,02	19	87	83	1,05
6	74	70	1,06	20	66	64	1,03
8	137	125	1,10	20	80	77	1,04
9	142	129	1,10	22	133	117	1,14
10	104	98	1,06	23	231	196	1,18
11	212	184	1,15	24	168	148	1,14
12	105	97	1,08	25	124	116	1,07
13	75	70	1,07	25	98	93	1,05
14	80	76	1,05	26	139	131	1,06

Média das relações $\frac{\text{depuração indirecta simplificada}}{\text{depuração indirecta}} = 1,08 \pm 0,02$

Este facto permite simplificar o método pela omissão das primeiras amostras de sangue: basta, com efeito,

modelo com um único compartimento aberto; recebe, correntemente, o nome de *volume* ou *espaço de difusão* da substância considerada.

Deve notar-se que a noção de *compartimento* não corresponde necessariamente a um espaço de características anátomo-fisiológicas, estático e pouco menos que imutável, mas sim a um *equilíbrio dinâmico*.

traçar a curva correspondente ao decrescimento entre o 40.º e o 90.º minuto e calcular a depuração pela fórmula simplificada, corrigida pelo factor 1/1,08. Assim fizemos, em geral, para as determinações no 2.º tempo.

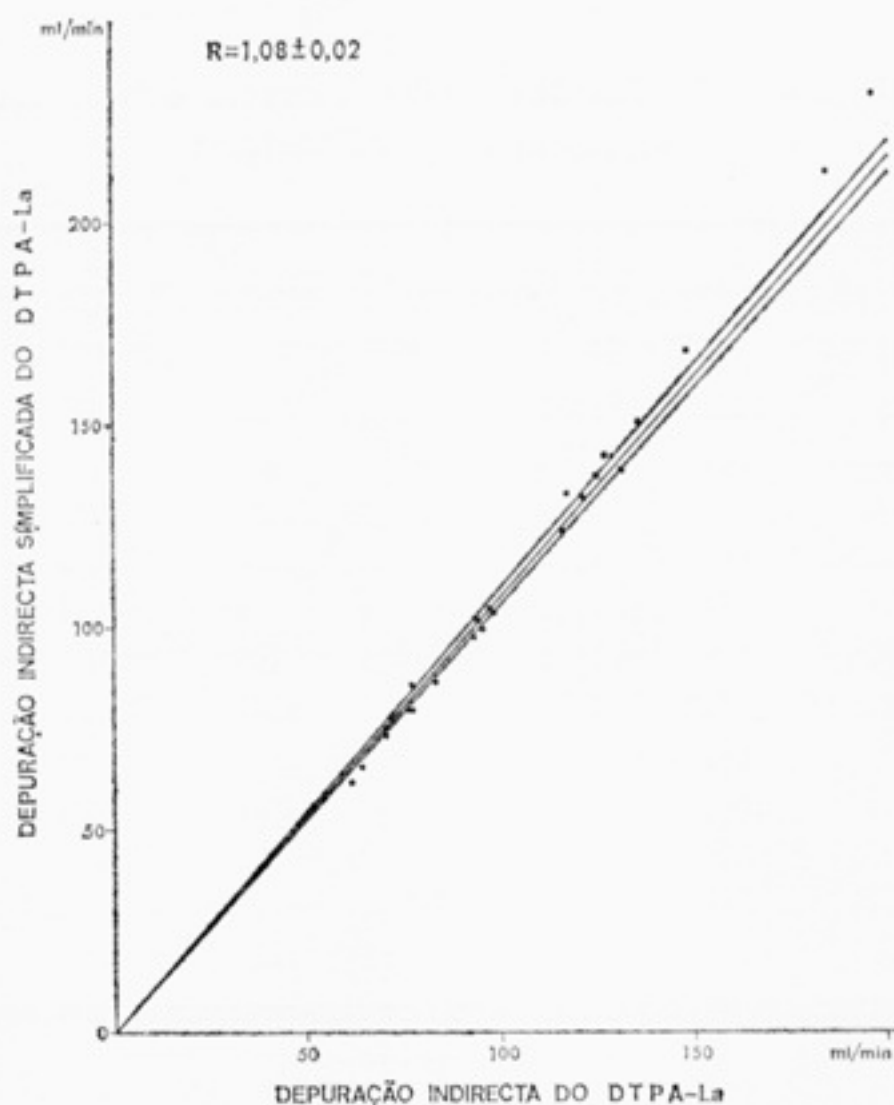


Fig. 4 — Depuração indirecta simplificada (C_{IS}) do DTPA-La calculada segundo a fórmula II e depuração indirecta (C_I) do DTPA-La calculada segundo a fórmula I.

Observámos correlação muito satisfatória entre a depuração indirecta do DTPA-La¹⁴⁰ e a depuração urinária da creatinina endógena, em 32 medidas (fig. 5; quadro VI); as médias respectivas (C_{DTPA} : $120,2 \pm 16,7$; C_{creat} : $114,3 \pm 13,8$) não diferiam significativamente ($p > 0,20$) (1).

(1) Vid. texto pág. 103 para os pormenores respeitantes à análise estatística.

FUNCK-BRENTANO *et al.* (132, 133) verificaram identidade entre os resultados das medidas da *clearance* indi-

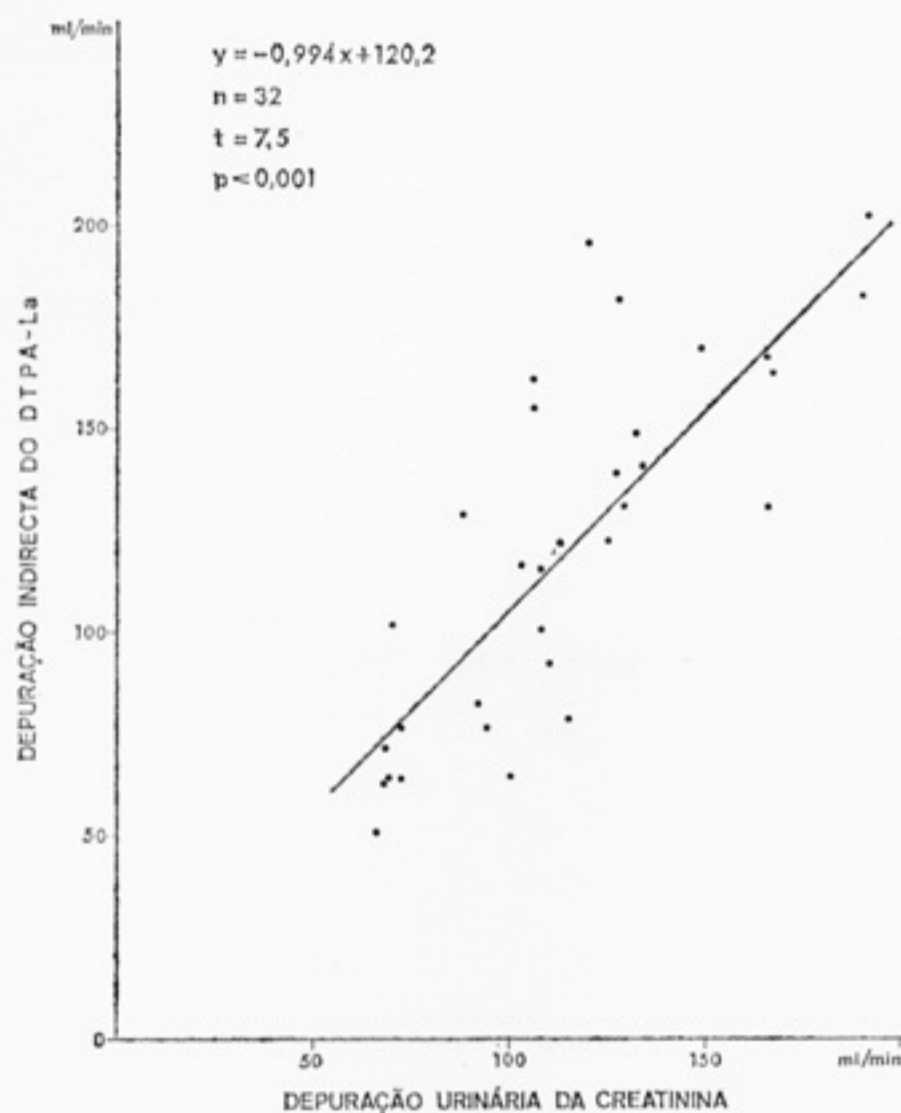


Fig. 5 — Depuração indirecta do DTPA-La calculada segundo a fórmula I e depuração urinária da creatinina.

recta do DTPA-La¹⁴⁰ e os da depuração urinária do manitol (fig. 6) efectuadas simultâneamente; estes resultados permitem aceitar a depuração indirecta do DTPA-La¹⁴⁰ como medida do filtrado glomerular, qualquer que seja o estado da função renal.

QUADRO VI

Comparação entre a depuração indirecta do DTPA-La¹⁴⁰
e a depuração urinária da creatinina

N.º	C_{DTPA}	C_{creat}	N.º	C_{DTPA}	C_{creat}
6	77	72	27	122	113
	72	86		149	132
18	79	115	28	63	68
	65	100		64	59
19	83	92	29	123	125
	51	66		102	70
20	77	94	32	168	165
	64	72		203	191
22	117	103	33	164	167
	129	88		183	190
23	196	120	34	139	127
	155	106		170	149
25	116	108	35	141	134
	93	110		182	128
26	131	166	36	101	108
	131	129		162	106

Médias:

$$C_{DTPA} = 120,2 \pm 16,7$$

$$C_{creat} = 114,3 \pm 13,8$$

$$n = 32$$

$$p > 0,20$$

A depuração do DTPA-La¹⁴⁰ no exercício.
Dificuldades; sua solução.

A iteração das depurações isotópicas no segundo período suscitou um ponderoso problema: se há um resíduo importante de actividade do primeiro período a

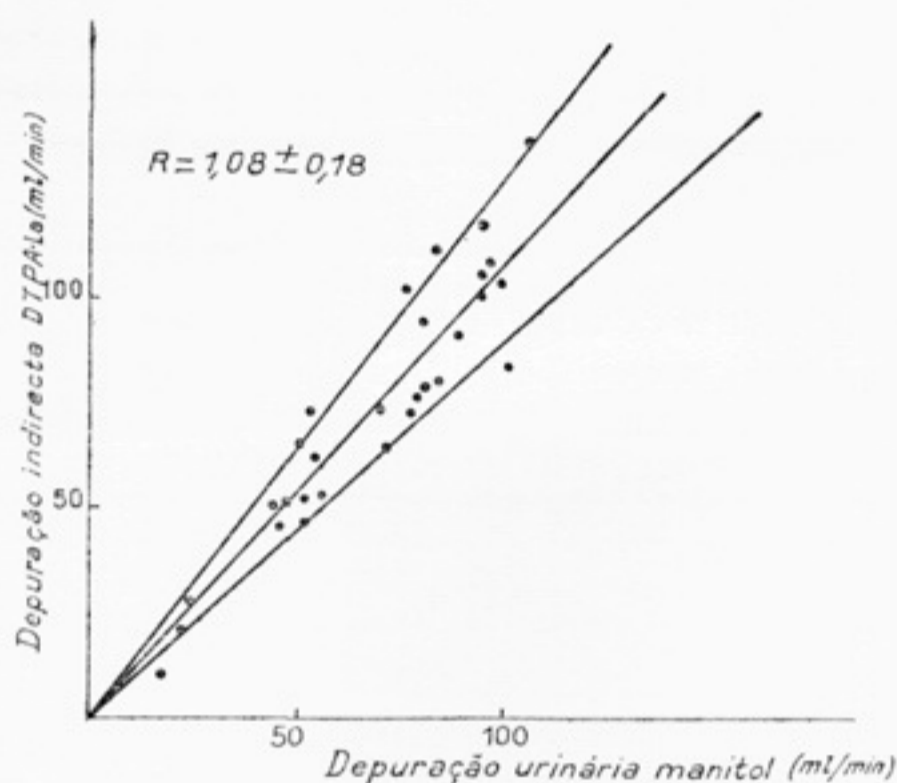


Fig. 6 — Depuração indirecta (C_I) do DTPA-La¹⁴⁰ calculada segundo a fórmula I e depuração urinária do manitol. (Reproduzida de FUNCK-BRENTANO *et al.* (132) com a amável autorização dos Autores e do Editor).

sobrepor-se ao segundo e a adicionar-se à dose injectada no início deste, não introduzirá tal resíduo um erro, de proporções impossíveis de calcular, no cálculo da depuração correspondente ao esforço?

Na realidade, verificámos em 24 observações (quadro VII) que o quociente médio entre a actividade medida na amostra de plasma obtida imediatamente antes da injecção da segunda dose «traçante» e a actividade teórica correspondente à ordenada à origem da componente lenta da curva de decrescimento da 2.^a dose era de $17,9 \pm$

$\pm 2,7\%$; este quociente era, naturalmente, tanto menor quanto mais intensa era a actividade plasmática criada no 2.º período; não havia qualquer ligação significativa com o valor do filtrado glomerular basal.

É lícito pensar que, no decurso da prova de esforço,

QUADRO VII

DTPA-La¹⁴⁰: actividade residual no fim do período de clinostatismo e ordenada à origem da componente lenta da curva de decrescimento no esforço

N.º	Actividade residual	B ₀	AR/B ₀ %
1	244	1250	19,5
2	194	1360	14,3
3	200	920	21,7
4	181	1200	15,0
5	641	2600	24,6
6	233	1150	20,2
8	98	2600	4,0
9	86	460	18,2
10	158	810	19,5
11	159	1100	14,4
12	156	840	18,6
13	205	810	25,3
16	240	1360	17,1
17	168	900	18,7
18	104	400	26,0
19	160	1180	13,5
22	54	340	15,9
23	42	390	10,8
26	100	320	32,0
31	192	1250	15,3
32	131	860	15,2
33	104	1170	8,9
34	178	1250	14,2
35	177	1430	12,4
<i>n</i> = 24			<i>m</i> = 17,9 ± 2,7 %

essa actividade residual acompanha a 2.^a dose «traçante» no seu decrescimento. A inclinação da componente lenta dessa curva de decrescimento (β_{II}) não é muito diferente da inclinação (β_I) da componente homóloga do 1.^o período: o quociente médio β_{II}/β_I é de $0,96 \pm 0,09$, não diferindo significativamente de 1,00 (quadro VIII).

QUADRO VIII

DTPA-La¹⁴⁰: inclinações das componentes lentas das curvas de decrescimento dos períodos de clinostatismo e de exercício

N.º	β_I	β_{II}	β_{II}/β_I
1	0,0105	0,0073	0,70
2	0,0114	0,0087	0,76
3	0,0110	0,0073	0,66
4	0,0087	0,0073	0,87
5	0,0046	0,0054	1,20
6	0,0074	0,0060	0,81
8	0,0085	0,0095	1,12
9	0,0105	0,0085	0,81
10	0,0120	0,0095	0,79
11	0,0122	0,0116	0,95
12	0,0085	0,0063	0,74
13	0,0060	0,0066	1,10
16	0,0091	0,0083	0,91
17	0,0081	0,0069	0,85
18	0,0054	0,0042	0,78
19	0,0076	0,0046	0,61
22	0,0074	0,0102	1,38
22	0,0141	0,0102	0,72
26	0,0182	0,0197	1,09
31	0,0087	0,0096	1,10
32	0,0107	0,0130	1,21
33	0,0123	0,0135	1,10
34	0,0128	0,0161	1,26
35	0,0110	0,0147	1,34

$n = 24$ $m = 0,96 \pm 0,09$
 $p > 0,30$

Creemos, pois, ter resolvido o problema gráfico subtraindo a cada contagem do 2.º período a actividade correspondente ao decrescimento do 1.º período, para o mesmo instante, lida sobre o prolongamento da recta do 1.º período (fig. 7).

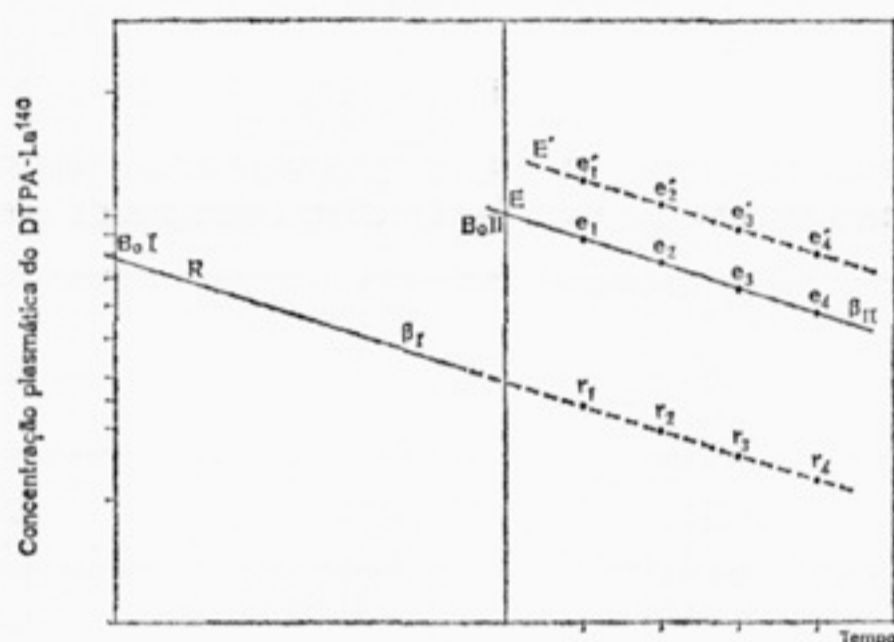


Fig. 7 — Esquema do traçado da componente lenta da curva de decrescimento do DTPA-La¹⁴⁰ durante a prova de esforço (E); os pontos e_1, e_2, e_3, e_4 que definem essa componente obtêm-se subtraindo às actividades e'_1, e'_2, e'_3, e'_4 , determinadas pela análise os valores correspondentes r_1, r_2, r_3, r_4 lidos sobre o prolongamento da componente lenta da curva de decrescimento do período de repouso (R).

Examinámos, por outro lado, os quocientes $\frac{q_0}{B_0}$ correspondentes à componente lenta da curva de decrescimento no repouso e no esforço e estabelecemos a sua relação com o peso corporal (quadro IX). Não encontramos diferença significativa entre as médias destes valores:

Repouso: $0,202 \pm 0,013$

$n = 25$ $p > 0,20$

Esforço: $0,197 \pm 0,014$

QUADRO IX

Volumes teóricos de difusão do DTPA-La¹⁴⁰, no repouso e na marcha, exprimidos em função do peso somático

N.º	Repouso	Marcha
1	0,162	0,156
2	0,188	0,177
3	0,167	0,186
4	0,240	0,250
5	0,190	0,145
6	0,195	0,214
8	0,195	0,160
9	0,205	0,186
10	0,166	0,157
11	0,234	0,180
12	0,221	0,240
13	0,196	0,207
16	0,183	0,189
17	0,169	0,174
18	0,178	0,190
19	0,171	0,177
22	0,252	0,200
23	0,231	0,239
26	0,182	0,197
31	0,211	0,190
32	0,229	0,227
33	0,217	0,223
34	0,184	0,178
35	0,290	0,278
36	0,220	0,208

Médias:

Repouso 0,202 ± 0,013

Marcha 0,197 ± 0,014

$n = 25$

$p > 0,20$

Estudámos em 4 pacientes uma técnica de dupla marcação injectando, no 1.º período, o DTPA marcado com o Hólmio¹⁶⁶ (1), e, no 2.º período, o DTPA marcado com o Lantânio¹⁴⁰. A diferença de energia de emissão (La¹⁴⁰: 1,3 MeV; Ho¹⁶⁶: 600 KeV) permite distinguir os dois isótopos, pela elevação do limiar de contagem do Lantânio até que as contagens de uma amostra-padrão de Hólmio igualem o «fundo». Evitámos, desta maneira, qualquer influência perturbadora da actividade residual.

A comparação dos resultados médios das relações q_0/B_0 desta série (cfr. quadro x) não evidenciou, também, qualquer diferença significativa:

$$\begin{array}{l} \text{Repouso: } 0,206 \pm 0,055 \\ \text{Esforço: } 0,200 \pm 0,024 \end{array} \quad n = 4 \quad p > 0,50$$

QUADRO X

Volumes teóricos de difusão do DTPA-Ho¹⁶⁶, no repouso, e do DTPA-La¹⁴⁰, no esforço, exprimidos em função do peso corporal

N.º	Repouso	Esforço
20	0,176	0,195
25	0,188	0,187
28	0,258	0,222
29	0,200	0,195

Médias:

Repouso 0,206 ± 0,055

Esforço 0,200 ± 0,024

$n = 4$

$p > 0,50$

(1) A técnica de marcação é semelhante à descrita para o Lantânio¹⁴⁰; tal como este, o Hólmio¹⁶⁶ foi fornecido pelo Centre de l'Énergie Atomique (Saclay).

Aproximamos os valores obtidos, correspondentes virtualmente ao «espaço de difusão» do DTPA, dos valores apontados para o líquido extracelular, avaliado pela medida do espaço da inulina (SCHWARTZ *et al.* (249): 16,2 %) ou do manitol (SCHWARTZ (250): 17,3 %; ELKINTON e DANOWSKI (110): 22,1 %; NEWMAN *et al.* (212): 20 %), sob perfusão contínua. Por sua vez, DENNEBERG (100) encontrou 13 a 28 % e RAM *et al.* (230) 20 %, utilizando o Diatrizoato- I^{131} em injeção única.

Note-se que as modificações médias determinadas pelo esforço se fazem no mesmo sentido, em ambas as séries; a sua comparação não mostrou, também, diferença significativa ($p > 0,80$).

Pensamos, pois, e em conclusão, que a actividade residual no fim do período de clinostatismo não introduz erro importante no cálculo da depuração do 2.º período, uma vez feita a correcção atrás descrita.

2 — Cálculo da depuração indirecta do «Hippuran»- I^{125}

De acordo com a técnica proposta por BLAUFox e MERRILL (36) para a *clearance* simplificada do «Hippuran» marcado, transcrevemos para papel semilogarítmico as actividades correspondentes às amostras de plasma colhidas 20, 25 e 30 minutos após a injeção das doses vestigiais. Na grande maioria dos casos os três pontos dispuseram-se segundo uma recta, que prolongámos até ao eixo das ordenadas (fig. 8).

A depuração do «Hippuran» é dada pela fórmula:

$$C = \frac{q_0}{B_0} \cdot \kappa$$

em que:

q_0 : dose injectada

B_0 : ordenada à origem

κ : inclinação da recta $\left(\kappa = \frac{0,693}{t^{1/2}} \right)$.

O quociente $q_0/B_0 = V$ corresponde teòricamente ao volume de distribuição do «Hippuran» (31, 36).

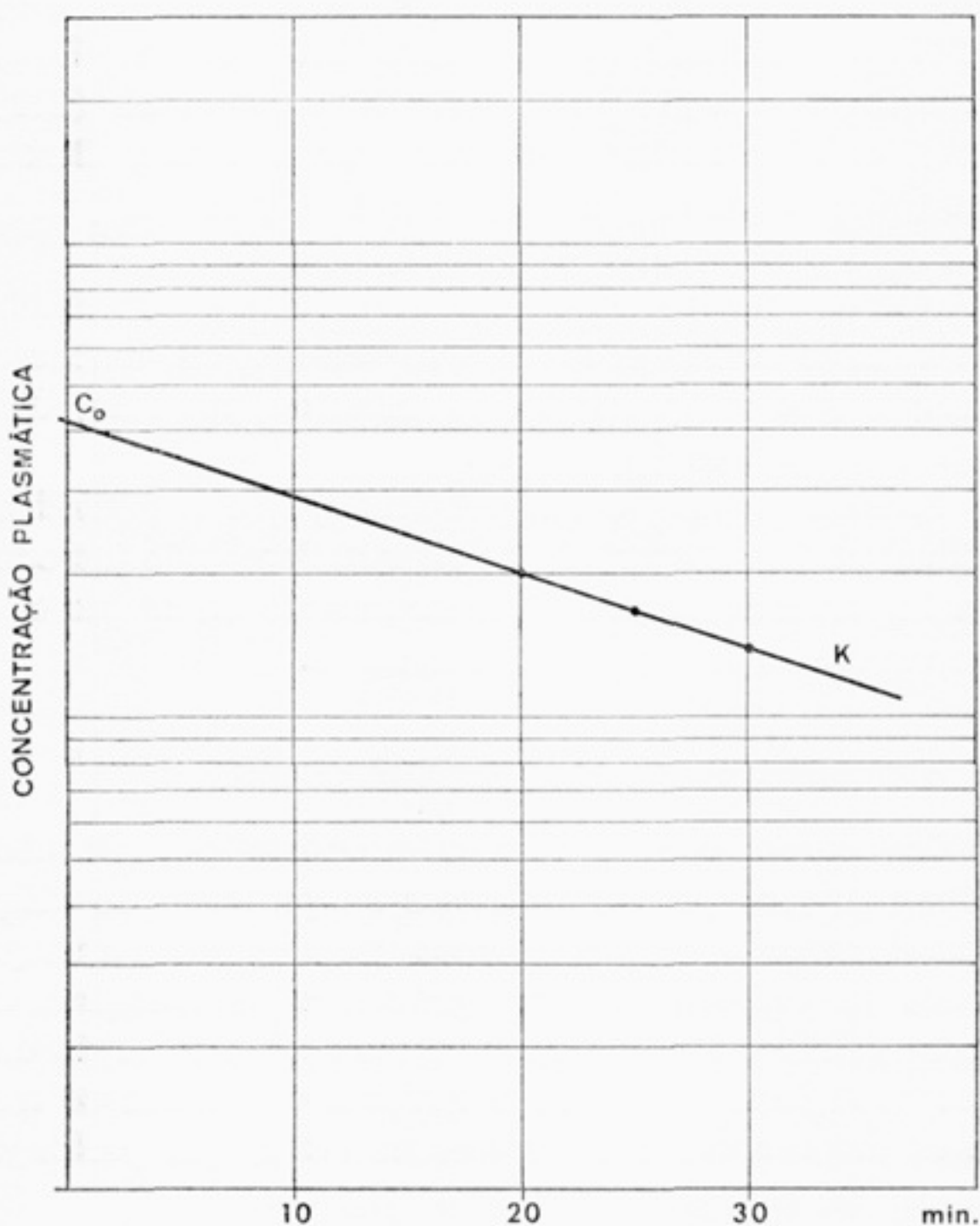


Fig. 8 — Variação da radioactividade plasmática após uma injeção única de «Hippuran» marcado.

Segundo BLAUFIX e MERRILL (36), a correlação entre a depuração do «Hippuran» calculada por este método e a depuração clássica do ácido para-amino-hipúrico é estatisticamente significativa ($r = 0,90$; inclinação da recta de regressão = $1,02$; $n = 24$); a depuração simpli-

ficada do «Hippuran» marcado é mais elevada do que a do ácido para-amino-hipúrico $C_{Hipp} / C_{PAH} = 1,10$).

Como o propósito do nosso estudo é especialmente a comparação de *pares* de resultados (valores ao repouso e ao esforço), esta diferença perde boa parte da sua importância.

*A depuração do «Hippuran»-I¹²⁵ no exercício.
Dificuldades; sua solução.*

Também aqui a questão da actividade residual suscitou um problema análogo ao que examinámos atrás.

A actividade residual é, aliás, relativamente pouco importante: verificámos, em 18 observações, que o quociente médio entre a actividade residual medida na amostra colhida imediatamente antes da injeção da 2.^a dose «traçante» e a actividade teórica ao tempo zero expressa pela ordenada à origem da curva de decrescimento do período de exercício era de $5,1 \pm 1,5$ % (quadro XI).

Seguimos durante 180 minutos, em dois pacientes (fig. 9), o decrescimento plasmático após uma só injeção, em decúbito, e verificámos que entre o 120.^o e o 150.^o minutos, isto é, no interior do tempo em que, segundo o nosso protocolo, uma nova depuração poderia vir a ser realizada, a variação da actividade não era superior a 60 «contagens».

Como realizámos sempre actividades plasmáticas superiores a 1 000 cts/ml/min durante os períodos de *clearance*, deduzimos que a simples subtracção da actividade residual às actividades das amostras do plasma do 2.^o ensaio introduziria um erro nunca superior a 6 %; é provável que esse erro tenha sido ainda sensivelmente menor, pois administrámos aos dois pacientes a que

aludimos o dobro da dose ordinariamente utilizada para a prova em clinostatismo. Resolvemos, pois, o problema

QUADRO XI

«Hippuran»-I¹²⁵: Actividade residual no fim do período de clinostatismo, e concentração teórica ao tempo zero

N.º	Actividade residual	B_0	AR / B_0 %
1	94	2040	4,6
5	159	3150	5,0
6	155	3900	4,0
8	104	2130	4,8
9	90	3080	2,9
10	120	3200	3,8
11	114	2140	5,3
12	334	4900	6,8
13	148	3050	4,9
16	166	3900	4,3
17	96	2700	3,6
18	94	1090	8,6
19	220	4650	4,7
20	420	4400	9,6
23	15	880	1,7
25	68	2410	2,8
27	125	3200	3,9
28	211	2220	10,0
$n = 18$			$m = 5,1 \pm 1,5$

subtraindo à actividade de cada amostra plasmática do período de esforço a actividade da amostra colhida imediatamente antes da injeção da 2.^a dose.

Examinámos, também, os quocientes q_0/B_0 , em função do peso somático (quadro XII); encontramos dife-

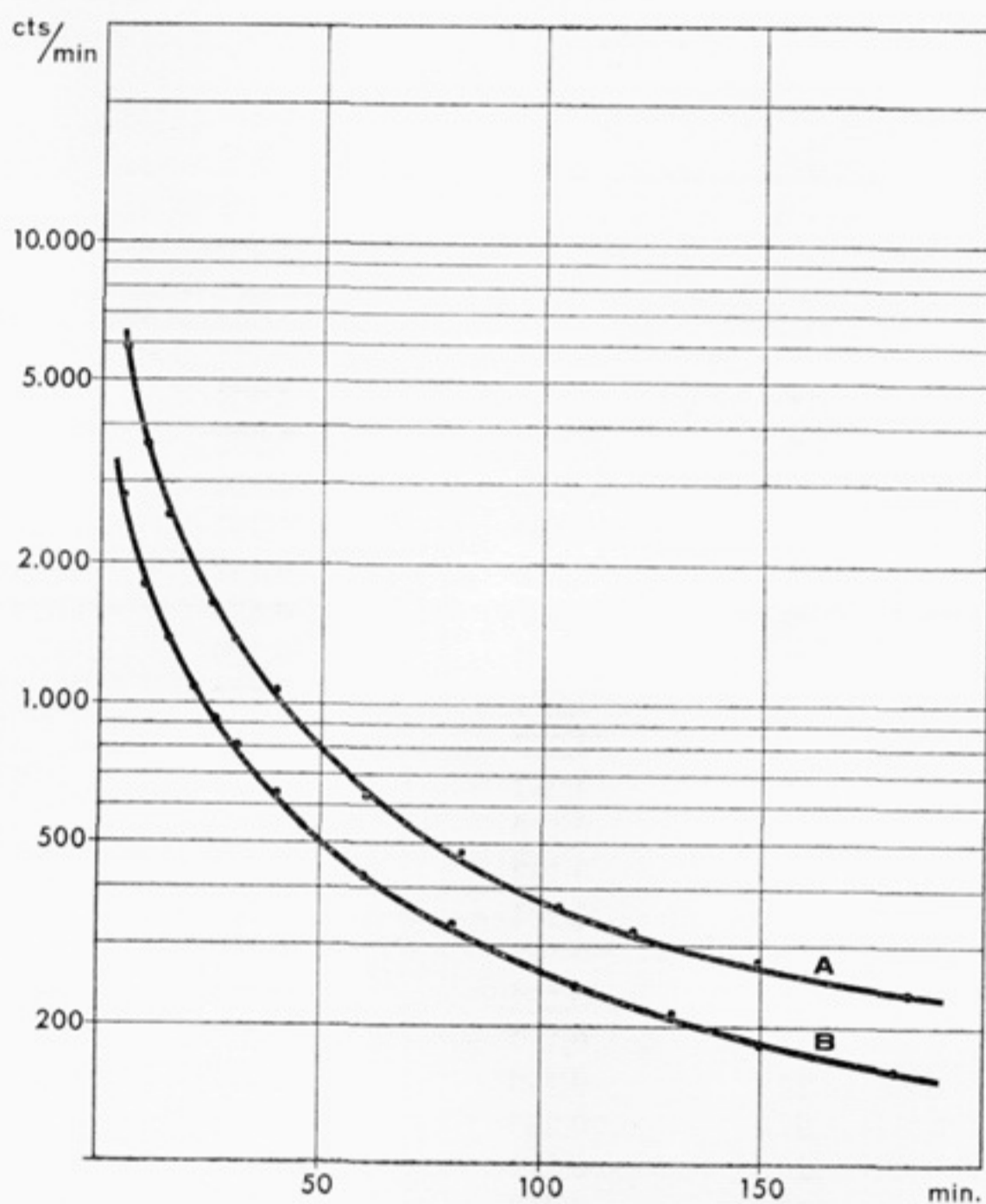


Fig. 9 — Curvas de decrescimento da concentração plasmática após a injeção única de «Hippuran»-I¹²⁵.

A: observação n.º 15; B: observação n.º 14.

rença significativa entre os valores correspondentes ao repouso e os correspondentes ao esforço:

Repouso: $0,239 \pm 0,025$

$n = 23$ $p < 0,01$

Esforço: $0,211 \pm 0,019$

QUADRO XII

Volumes teóricos de difusão do «Hippuran»-I¹²⁵, no repouso e no esforço, exprimidos em função do peso corporal

N.º	Repouso	Esforço
1	0,216	0,228
2	0,328	0,288
3	0,246	0,226
4	0,335	0,293
5	0,182	0,152
6	0,187	0,150
8	0,276	0,220
9	0,274	0,185
10	0,213	0,217
11	0,252	0,249
12	0,176	0,136
13	0,193	0,197
16	0,204	0,203
17	0,197	0,192
18	0,162	0,175
19	0,189	0,193
20	0,158	0,131
23	0,280	0,266
24	0,271	0,252
25	0,253	0,254
27	0,392	0,204
28	0,239	0,238
29	0,256	0,212

Médias:

Repouso 0,239 ± 0,025

Esforço 0,211 ± 0,019

$n = 23$

$p < 0,01$

devida, provavelmente, às modificações da distribuição dos fluídos orgânicos provocadas pelo ortostatismo.

Excluimos uma hipotética intervenção da actividade residual na génese desta diferença utilizando, em 8 pacientes, o «Hippuran» marcado pelo Iodo¹²⁵ para o período de repouso e pelo Iodo¹³¹ para o período de esforço. A diferença das suas energias de emissão (I¹²⁵: 27,4 KeV; I¹³¹: 364 KeV) permite distinguir facilmente os dois isótopos (¹).

O quadro XIII apresenta os valores das relações q_0/B_0 ,

QUADRO XIII

Volumes teóricos de difusão do «Hippuran»-I¹²⁵, no repouso, e do «Hippuran»-I¹³¹, no esforço, exprimidos em função do peso corporal

N.º	Repouso	Esforço
22	0,190	0,199
26	0,263	0,157
30	0,166	0,188
31	0,262	0,254
32	0,377	0,272
33	0,335	0,314
34	0,282	0,344
35	0,288	0,274

Médias:

Repouso 0,270 ± 0,059

Esforço 0,250 ± 0,053

$n = 8$

$p > 0,30$

(¹) Foi possível associar, na dupla determinação da C_{DTPA} e da C_{Hipp} , três isótopos: Ho¹⁶⁶, La¹⁴⁰ e I¹²⁵; ou La¹⁴⁰, I¹²⁵ e I¹³¹, graças às características da aparelhagem utilizada; a utilização dos quatro não foi considerada mas seria factível.

em função do peso, respeitantes a esta série; a sua comparação não mostrou aqui diferença significativa entre os valores médios ao repouso e ao esforço, provavelmente por causa do pequeno número de medidas:

Repouso: $0,270 \pm 0,059$

$n = 8$ $p > 0,30$

Esforço: $0,250 \pm 0,053$

todavia as variações fazem-se no mesmo sentido em ambas as séries (tal como sucedeu para o DTPA); de resto, a comparação das duas séries não evidenciou diferenças significativas:

Valores no repouso: $p > 0,10$

Valores no esforço: $p > 0,05$

Variações médias: $p > 0,50$

Parece-nos, pois, praticamente nulo o erro devido à «actividade residual» na determinação da depuração do «Hippuran».

A simplicidade deste método e a sua facilidade de execução em relação ao exercício permitiram-nos resolver os problemas que tornariam impossível a utilização da depuração do ácido para-amino-hipúrico em tais condições.

C — Determinação da actividade renina plasmática

A actividade renina plasmática foi determinada pelo método de BOUCHER *et al.* (44), em amostras de sangue colhidas no fim do período de repouso e ao cabo de 90 minutos de marcha (1).

(1) A dosagem biológica da actividade renina plasmática foi executada no Laboratório de Fisiologia e Patologia Experimental (Director: Prof. H. DUCROT) da Clínica Nefrológica do Centro Hospitalo-Universitário Necker (Director: Prof. J. HAMBURGER).

I — Princípio:

A renina, enzima proteolítico contido no plasma, actua sobre uma globulina plasmática de origem hepática, o angiotensinogénio, e liberta a angiotensina. Esta é doseada biologicamente pela medida da sua acção hipertensiva no rato nefrectomizado.

II — Colheita e preparação das amostras:

Colhem-se 20 ml de sangue, que são imediatamente arrefecidos a 0°-4° C (a actividade renina é aproximadamente a mesma no sangue venoso ou no arterial). Como anticoagulante utiliza-se o EDTA (0,5 ml a 15 %, pH 6,5). A amostra é imediatamente centrifugada durante 20 minutos a 3 000 rotações por minuto, à temperatura de 0°-4° C (se necessário, podem guardar-se as amostras a - 20° C).

O plasma é levado ao pH 5,5 com ácido clorídrico normal (com efeito, é a este pH que a acção da renina sobre o seu substracto é máxima). Centrifuga-se novamente, ou filtra-se por lã de vidro, e é então dividido em duas amostras de 10 ml em pequenos tubos siliconados, contendo 4 ml de resina Dowex 50 WX₂, (NH₄⁺) (grãos de 100 a 200 mesh); o pH é conduzido a 6 com acetato de amónio 0,2 N. *Até este estágio as amostras devem ser manipuladas sempre à temperatura de 0°-6° C.*

III — Incubação:

O plasma é incubado com a resina a 37° C, durante 3 horas, vigorosamente agitado de modo a manter a resina permanentemente em suspensão. Se o plasma contém renina, esta age sobre o seu substracto e liberta a angiotensina que se fixa quantitativamente na resina pelos seus radicais básicos. A resina protege assim a angiotensina da acção das angiotensinases e aminopeptidases plasmáticas.

IV — Eluição da angiotensina:

Preparam-se pequenas colunas de vidro de 10 cm × 1 cm com reservatório superior, com uma camada de lã de vidro de 1 cm de altura. Passam-se alguns mililitros de soluto de acetato de amónio a pH 6, de modo a formar uma camada de 1 cm aproximadamente, que é lavada sucessivamente por:

— Acetato de amónio 0,2 N pH 6, a 0° C	10 ml
— Ácido acético a 10 %	20 ml
— Água destilada	30 ml

Estas diferentes lavagens têm como objectivo eliminar as impurezas que poderiam vir a interferir na dosagem biológica, produzindo um efeito depressor no início da resposta.

Enfim a angiotensina é eluída por:

— Dietilamina 0,1 N 20 ml

A seguir é arrastada por

— Amónia 0,2 N 15 ml

O eluído é recolhido num balão piriforme especial.

V — Evaporação-sublimação:

O eluído é evaporado no vácuo até à secura. Esta evaporação efectua-se em evaporadores rotativos ligados a um poderoso sistema refrigerante («Thermovac», - 80° C) e a uma bomba de vácuo. Os balões são imersos num banho a 40° C, mas só depois de se verificar um embaciamento exterior, para se evitar uma ebulição tumultuosa que provocaria perdas. O vácuo é cuidadosamente regulado para se evitar a ebulição; só deve atingir o pleno regime após o embaciamento das ampolas e a sua imersão no banho.

O resíduo obtido é, em seguida, sublimado. O processo é acelerado introduzindo em cada balão 5 ml de etanol a 80 %; esta operação é repetida 5 vezes retomando de cada vez o resíduo com alguns mililitros de etanol a 80 % para eliminar qualquer vestígio de acetato de amónio e de ácido clorídrico que provocariam no rato uma acção vasodepressora.

VI — Dosagem biológica no rato:

O produto da extracção é dissolvido em 1 ml de soluto fisiológico a pH 7,5.

Os ratos (de 80 a 150 g) são nefrectomizados com 18 a 24 horas de antecedência, após anestesia com «Nembutal». Após traqueotomia e intubação traqueal, cateterizam-se as duas jugulares e põe-se uma das carótidas em comunicação com um manómetro registador que permite seguir as variações da pressão arterial.

Numa das jugulares injecta-se uma solução de angiotensina sintética de concentração conhecida (valina 5-angiotensina II, «Hipertensina» Ciba).

É necessário verificar se 2 nanogramas provocam no rato uma elevação da pressão arterial da ordem de 10 mmHg; se assim não for, o animal deve ser rejeitado.

Na outra jugular injectam-se volumes conhecidos da preparação a dosear. Compara-se assim a acção pressora do extracto à da solução padrão.

Os resultados são expressos em *nanogramas de angiotensina libertada por litro de plasma em 1 minuto de incubação* (ng/l/min.).

Nos indivíduos normais, em decúbito, sob regime alimentar livre, a actividade renina plasmática é, segundo o nosso laboratório, de 0 a 35 ng/l/min; o valor médio, segundo BOUCHER *et al.* (44), é de $9,0 \pm 7,6$.

D — Outros parâmetros

Recolheram-se e mediram-se as urinas correspondentes a cada período de *clearance* isotópica, emitidas por micção espontânea em ortostatismo.

O sódio e o potássio foram doseados nas urinas e no plasma pelo fotómetro de chama («Autoanalyzer Technicon»).

A creatinina foi doseada no «Autoanalyzer Technicon» por um processo colorimétrico modificado, fundamentado no estudo da coloração obtida em meio alcalino na presença do ácido pícrico (reacção de JAFFÉ) e comportando, nomeadamente, a diálise das amostras de plasma.

Motivos alheios à nossa vontade não nos permitiram obter a osmometria do sangue e da urina, assim como limitaram as dosagens do sódio, do potássio e da creatinina.

Controlámos em 6 observações uma variação do hematócrito condicionada pelo esforço; esta variação não foi achada significativa (repouso: $37,2 \pm 3,1$ % esforço: $39,1 \pm 2,4$ %; $p > 0,30$).

APÊNDICE

TÉCNICAS DE MEDIDA DO FILTRADO GLOMERULAR E DO FLUXO PLASMÁTICO RENAL

Data já do início do século a ideia de explorar quantitativamente a função renal de excreção dos produtos catabólicos ou das substâncias estranhas ao organismo. Tal ideia foi aplicada por ROWNTREE e GERAGHTY, em 1910, medindo a excreção urinária da fenolsulfonoftaleína. Outra tentativa para avaliar quantitativamente a função renal de excreção foi feita por AMBARD e WEILL, em 1912, relacionando a excreção urinária da ureia com a sua concentração sanguínea (*constante ureo-secretora*).

A prova da fenolsulfonoftaleína continua a ser largamente usada na clínica; dotada de grande simplicidade, fornece uma ideia aproximada do valor da função tubular. Já a constante de AMBARD não tem mais do que um valor histórico; todavia o pensamento que a norteou está na base de trabalhos ulteriores, tais como os de MÖLLER, MCINTOSH e VAN SLYKE (1929), os quais desenvolveram a noção de *depuração* ou *clearance* ⁽¹⁾ que tão fecunda veio a revelar-se.

⁽¹⁾ O termo inglês *clearance*, que significa, literalmente, *limpeza*, *acto de aclarar*, tem sido frequentemente vertido para português como *depuração*, *remoção* ou *clarificação*. Utilizamos, habitualmente, *depuração*; parece-nos, porém, que a universalidade do uso justifica o emprego da palavra inglesa, devidamente ornada de aspas ou transcrita em itálico.

Definiram estes autores a *clearance* da ureia como o volume virtual de plasma que é completamente depurado da ureia que contém na unidade de tempo, exprimindo-a pela relação entre o débito urinário da ureia e a sua concentração plasmática:

$$C = \frac{U \cdot V}{P} \quad (I)$$

Normal (100 %): 75 ml/minuto

Como nota PITTS (223), este volume é virtual e não real. Nem um só mililitro de sangue é completamente depurado da ureia que contém numa só passagem pelo rim.

Tendo-se verificado uma acção depressiva das diurese pouco abundantes sobre a depuração da ureia, VAN SLYKE introduziu na sua fórmula um coeficiente de correcção: para diurese inferiores a 2 ml por minuto entra no numerador com a raiz quadrada da diurese, obtendo o que chama a *depuração «padrão»* (*standard clearance*), contraposta à depuração «máxima» expressa pela fórmula anterior:

$$C' = \frac{U \cdot \sqrt{V}}{P} \quad (II)$$

Normal (100 %): 54 ml/minuto

Tal correcção que já foi rotulada de simples malabarismo aritmético (98), não tem fundamento real na fisiologia renal, não constituindo por isso correcção válida. A *standard clearance* da ureia não é uma verdadeira depuração; o uso da palavra *standard* ou *padrão* é susceptível de criar uma falsa impressão de rigor científico.

Por outro lado, baixas diurese têm como consequência apreciável aumento da margem de erro na medição dos volumes de urina, que pode atingir grandes proporções quando há resíduo vesical. Prefere-se utilizar sistematicamente a fórmula I, procurando garantir uma boa diurese pela abundante ingestão de água.

De qualquer maneira, a depuração da ureia é uma medida empírica da função renal.

O conceito e a fórmula das *clearances* foram aplicadas a variadas substâncias endógenas ou exógenas.

Se a depuração da creatinina exógena, proposta há quase quatro décadas, foi praticamente abandonada, a da creatinina endógena, introduzida por MILLER e WINKLER (201) em 1938, é correntemente determinada em muitos serviços nefrológicos como avaliação do filtrado glomerular, apesar dos problemas de doseamento, baseado na reacção de JAFFÉ, que põe em evidência um certo número de *cromogénios* plasmáticos cuja identidade total com a creatinina verdadeira é discutida. A creatinina está parcialmente sujeita à secreção tubular, o que eleva a sua *clearance*, pelo que esta não constitui expressão exacta do filtrado glomerular (19, 223, 2).

Em 1934 RICHARDS utiliza pela primeira vez a inulina; alguns produtos utilizados como meio de contraste na urografia de excreção, como o «Diodrast» e o «Hippuran», foram igualmente propostos na mesma época para a medida do fluxo sanguíneo renal. SMITH *et al.* (267) estabeleceram as bases teóricas das determinações do filtrado glomerular e do fluxo plasmático renal; WARREN *et al.* (304) demonstraram, pelo cateterismo veno-renal, a possibilidade de obter resultados válidos mesmo quando a doença renal diminui o coeficiente de extracção.

Em todas estas provas os resultados baseiam-se na análise química de amostras de sangue e de urina. Torna-se pois necessário estabelecer concentrações plasmáticas relativamente elevadas da substância de prova, de modo a obter medidas de confiança.

A técnica da marcação isotópica (realizada pela primeira vez por OESER e BILLION (214) com o «Uroselectan B» marcado com o I^{131}) permitiu o doseamento de quantidades mínimas das substâncias de prova com grande rigor e com elevada simplicidade técnica. A análise matemática do decrescimento da concentração plasmática veio encontrar nas técnicas rádio-isotópicas largo campo de aplicação.

A — Filtrado glomerular

Supondo que se estuda a eliminação de uma substância livremente filtrada pelos glomérulos e que não seja excretada nem reabsorvida pelos túbulos (¹), podemos afirmar que a quantidade de substância filtrada pelos glomérulos na unidade de tempo é expressa pelo produto do volume filtrado (FG) pela concentração plasmática (igual à da urina primitiva):

$$Q = FG \cdot P$$

A substância aparece na urina vesical em quantidade igual ao produto da concentração pelo volume da urina:

$$Q = U \cdot V$$

Dadas as características atribuídas à substância hipotética, podemos afirmar a igualdade dos dois produtos:

$$FG \cdot P = U \cdot V$$

São acessíveis à experimentação as taxas plasmática e urinária, assim como o débito urinário, pelo que o valor do filtrado glomerular é dado pela fórmula:

$$FG = \frac{U \cdot V}{P}$$

que é a conhecida fórmula das *clearances*.

(¹) Outras condições se impõem, de ordem mais geral: a substância deve ser metabòlicamente inactiva, não exercendo qualquer efeito sobre a função renal; não deve ser armazenada no organismo nem excretada por qualquer outro emunctório; a sua dosagem, no sangue e na urina, deve ser fácil e exacta (267, 265).

Várias substâncias têm sido propostas como correspondendo a estas condições: o manitol, o tiosulfato de sódio e a inulina, por exemplo.

O tiosulfato de sódio é frequentemente mal tolerado, dadas as quantidades que é necessário administrar. O manitol, de que adquirimos certa experiência no Laboratório de Química Fisiológica da Faculdade de Medicina de Coimbra (186), é em geral bem tolerado; a sua dosagem tem o inconveniente de ser perturbada pela glicose e outras substâncias redutoras do sangue, que impõem cuidadosa correção. A inulina é, de todas, considerada como a que mais se aproxima do ideal, apresentada como paradigma em todos os trabalhos de investigação. Na verdade o seu débito urinário é função linear do valor da sua concentração plasmática; a sua *clearance* é constante e independente da concentração plasmática (187, 223).

Medido pela depuração de qualquer destas substâncias, o filtrado glomerular pode ser avaliado, no homem normal em decúbito, em 130 ml por minuto, com uma flutuação de ± 30 ml, segundo os numerosos trabalhos que se têm sucedido nos últimos trinta anos; consideram-se anormais os valores inferiores a 90.

A determinação do filtrado glomerular pelo método das depurações é, de toda a maneira, aproximativa. Não se pode pretender obter um erro inferior a 6%, mesmo depois de se terem reunido todas as precauções (94).

O cálculo da depuração renal de qualquer substância exógena é perturbado pela variação da sua concentração plasmática. Em consequência, é necessário manter níveis plasmáticos tão constantes quanto possível durante a determinação, administrando o produto em perfusão intravenosa a ritmo constante, após uma dose de carga inicial.

Se há autores que entendem bastar a micção espon-

tânea para a colheita cronometrada da urina, outros, a maior parte, sustentam que a necessidade de rigor exige o cateterismo vesical completado com lavagem com soluto fisiológico, expressão manual do hipogastro e até instilação de ar, manobras incómodas e que expõem ao risco de infecção urinária.

Assim tem-se procurado diminuir todos estes inconvenientes pela pesquisa de processos analíticos mais simples e pelo estudo de modelos matemáticos permitindo o cálculo das *clearances* sem necessidade de recorrer à colheita da urina.

A simplicidade da análise tem sido obtida pela marcação rádio-isotópica de toda uma série de substâncias: diatrizoato-I¹³¹ (274, 206, 101); cianocobalamina-Co⁵⁷ ou Co⁵⁸ (211, 49a, 92, 262, 109, 305); DTPA-La¹⁴⁰ (132, 133); iotalamato-I¹²⁵ ou -I¹³¹ (257, 112); EDTA-Cr⁵¹ (122, 158, 301, 302); inulina-H³ (149); inulina-I¹³¹ (56a); alil-inulina-I¹²⁵ (81, 272); carboxil-inulina-C¹⁴ (87); cloro-iodo-propil-inulina-I¹³¹ (151).

O emprego da inulina marcada seria, sem dúvida, o ideal; infelizmente a inulina marcada com Carbono¹⁴ ou com Trício exige instalações especiais, dada a qualidade de emissores β destes isótopos; por outro lado, a ligação da inulina ao Iodo¹²⁵ ou ao Iodo¹³¹ é bastante instável.

Têm-se obtido bons resultados com o iotalamato, com o diatrizoato ou com o DTPA marcados, assim como com a cianocobalamina; esta apresenta, todavia, um inconveniente de tomo: liga-se electivamente às proteínas do plasma, o que compromete a sua passagem pelo filtro glomerular. Essa ligação pode ser previamente bloqueada pela administração de fortes doses de cianocobalamina inactiva (262).

O EDTA marcado dá valores significativamente inferiores aos da inulina (158).

É possível dispensar a colheita de urina para a determinação da *clearance*, utilizando um sistema de perfusão

contínua que permita conhecer com rigor o débito de entrada no organismo da substância de prova e estabelecer com rigor semelhante uma concentração plasmática constante, com equilíbrio do balanço entre a entrada e a saída da substância em questão (245).

Se esta for excretada por via exclusivamente renal, é possível calcular a sua depuração renal pela fórmula:

$$C = \frac{S \cdot D}{P}$$

em que:

- S* — concentração do soluto perfundido
- D* — débito da perfusão
- P* — concentração plasmática

Convém sublinhar que o tempo necessário para se atingir o equilíbrio do balanço é bastante variável, podendo elevar-se a várias horas para substâncias pouco difusíveis, como a inulina ou o «Polyfructosan». A marcação isotópica facilita a verificação da constância da concentração plasmática, se se dispuser de um dispositivo de registo externo (49).

NEWMAN *et al.* (212) estudaram as relações teóricas entre o filtrado glomerular exprimido pela depuração do manitol, o volume do fluído extracelular (espaço-manitol) e a concentração plasmática da mesma substância após uma injeção única. Verificaram, a seguir à injeção, que a relação entre o logaritmo da concentração e o tempo é definida por uma recta; a inclinação desta exprime a proporção de fluído extracelular depurado na unidade de tempo e é directamente proporcional à depuração do manitol.

SAPIRSTEIN *et al.* (241, 242) deduziram as equações fundamentais para a análise da curva de desaparecimento

de uma dada substância a partir de um sistema teórico de dois compartimentos, um dos quais eliminaria a substância para o exterior segundo uma razão proporcional à concentração actual, transferindo ao mesmo tempo a substância para o segundo compartimento segundo outra razão proporcional à diferença actual de concentrações entre os dois compartimentos.

Essa curva resulta da soma de duas componentes que satisfazem a equação:

$$X = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

as expressões que permitem a sua solução são as que utilizámos, após FUNCK-BRENTANO *et al.* (132, 133), para a determinação da C_{DTPA} (pág. 50 do presente estudo).

Estes trabalhos abriram o caminho para uma notável floração de estudos favorecidos pelas técnicas de marcação radioisotópica. O estrito alinhamento dos pontos experimentais inscritos no papel semilogarítmico permite efectuar cálculos de *clearance* mais rigorosos do que aqueles que se baseiam num débito urinário sempre incerto e numa concentração plasmática escolhida mais ou menos arbitrariamente. Se se utiliza a técnica do registo externo, o número de amostras de sangue apenas necessárias para aferir a curva do registo pode ser reduzido a uma ou, no máximo, duas.

A substância a utilizar deve, naturalmente, ser depurada exclusivamente pelo rim; a distribuição no seu espaço de difusão deve ser rápida e total; e deve abandonar esse espaço tão livremente que a variação da sua concentração sanguínea exprima a variação da concentração na totalidade do espaço virtual de distribuição.

Têm sido utilizados, nomeadamente, o «Polyfructosan» (114, 119); o diatrizoato- I^{131} (32, 65, 115, 100); a cianocobalamina- Co^{57} (262, 49); o EDTA- Cr^{51} (204); o DTPA- La^{140} (132, 133).

Verifica-se constantemente boa correlação e é geral-

mente satisfatória a identidade entre as *clearances* assim calculadas e as *clearances* da inulina ou do manitol.

Assim, pois, se a *clearance* clássica da inulina, com todas as suas exigências metodológicas, conserva intacta a sua importância para os mais finos estudos fisiológicos, dispõe-se modernamente de uma extensa gama de métodos que permitem obter informações quantitativas bastante exactas sobre o valor da função glomerular, com razoável comodidade e segurança para o paciente e fácil execução técnica. Exigem, todavia, custosas instalações materiais, o que limita a sua utilização a raros centros especializados.

B — Fluxo plasmático renal

De acordo com o princípio de FICK, pode calcular-se o fluxo sanguíneo de qualquer órgão se este absorver ou excretar uma substância dada e desde que se possa determinar a quantidade de substância eliminada ou absorvida e as suas concentrações na artéria e na veia do órgão em questão.

Este princípio é aplicável ao rim, particularmente em relação a substâncias sujeitas de maneira praticamente exclusiva à excreção tubular⁽¹⁾, como o *ácido para-amino-hipúrico* (PAH) ou o *iodopiraceto* («Diodrast»). Como estes compostos são veiculados pelo plasma, obtém-se, assim, a medida do fluxo *plasmático* renal:

$$FPR = \frac{U \cdot V}{A - R}$$

em que:

U — concentração urinária do produto

V — diurese/minuto

⁽¹⁾ Esta asserção não é completamente exacta, visto que não se leva em conta a drenagem linfática, impossível, aliás, de avaliar.

A — concentração no plasma arterial (ou venoso periférico)

R — concentração no plasma venoso renal

Esta determinação exigiria o cateterismo da veia renal. Se se partir, todavia, do princípio de que a substância oferecida ao epitélio tubular é completamente extraída do sangue e excretada através dele, podemos desprezar a concentração venosa, utilizando, afinal, a fórmula geral das *clearances*:

$$FPR = \frac{U \cdot V}{P}$$

Tal condição é, dentro de certos limites, realizada pelo ácido para-amino-hipúrico a baixas concentrações plasmáticas, pelo que o fluxo plasmático renal é, na prática, igual à *clearance* do PAH:

$$FPR = C_{PAH}.$$

Com efeito, nas condições normais de actividade tubular e se a concentração arterial do PAH não for superior a 70 mg por litro, a concentração veno-renal é inferior a 10 % da concentração arterial.

Para que se pudesse assentar neste princípio, houve que determinar previamente, por meio do cateterismo veno-renal (304), o *coeficiente de extracção renal* do PAH, expresso pelo quociente entre a diferença artério-venosa das concentrações e a concentração arterial:

$$E = \frac{A - R}{A}$$

e aproximadamente igual a 0,91. Obtém-se o *fluxo plasmático verdadeiro* dividindo a C_{PAH} pela extracção.

Em condições de sofrimento renal o coeficiente de extracção modifica-se sensivelmente, pelo que é aventuroso querer exprimir o fluxo plasmático renal pela C_{PAH} quando esta é menor do que 400 ml por minuto; o cateterismo veno-renal impõe-se em absoluto se se quer obter um valor exacto.

SMITH (265) propôs que se assimilasse a *clearance* do PAH ao fluxo plasmático renal «efectivo». Na sua opinião, a C_{PAH} é uma medida do fluxo glomerulotubular, com exclusão do sangue que perfunde as zonas inertes do rim. REUBI (235, 236) defende a ideia de que a *clearance* do PAH representa o *fluxo cortical*; o sangue que irriga a cortical seria inteiramente depurado do PAH, enquanto que o que atravessa a medular quase não sofreria alteração. Sabe-se, com efeito, pelos estudos de diurese interrompida, que a secreção do PAH se limita ao tubo proximal, isto é, ao córtex. Assim, pois:

$$\text{fluxo plasmático total} = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}}$$

$$\text{fluxo plasmático cortical} = C_{PAH}$$

$$\text{fluxo plasmático medular} = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} - C_{PAH}.$$

O *fluxo sanguíneo renal* obtém-se pela fórmula:

$$FSR = \frac{C_{PAH}}{1 - \text{hematócrito}}.$$

A *clearance* normal do PAH na posição de decúbito é, em média, da ordem dos 600 ml por minuto, variando, todavia, entre limites bastante largos, pelo que só se consideram anormais os valores inferiores a 400.

O *fluxo sanguíneo renal* é da ordem dos 1 200 ml por minuto (10 ml por quilo de peso, por minuto e por rim).

O protocolo prático da *clearance* do ácido para-amino-hipúrico é, em todos os pontos, semelhante ao da da inulina; os problemas suscitados são idênticos.

Como já atrás referimos, a marcação de substâncias de prova com isótopos radioactivos permite simplificar as técnicas de dosagem no sangue ou na urina.

O ácido para-amino-hipúrico foi marcado com isótopos emissores de radiações β ; todavia a quantificação desta forma de radioactividade exige equipamento especial, o que tira todo o valor prático ao método. Não é possível marcá-lo com emissores γ , pelo que a atenção dos investigadores se voltou para certos compostos iodados utilizados como substâncias de contraste na urografia intravenosa e cuja qualidade de *substâncias tubulares*, praticamente idênticas ao PAH, fora já verificada por SMITH (267). Assim, têm sido usados o iodopiraceto («Diodrast») marcado com o Iodo¹³¹ (23, 42, 111, 112), e o orto-iodo-hipurato de sódio («Hippuran») marcado com o Iodo¹³¹ ou com o Iodo¹²⁵ (64, 248, 24, 183, 243, 65, 195, 143, 229).

A *clearance* do «Diodrast»-I¹³¹, em doses «traçantes», é inferior de 20 a 25 % à C_{PAH} (111); é provável que isso seja o resultado de uma ligação do «Diodrast» às proteínas, já que BLOCK e BURROWS (40) verificaram elevação da relação C_{Diod}/C_{PAH} pela administração conjunta de doses veiculantes de «Diodrast» inactivo.

Os resultados da depuração do «Hippuran»-I¹³¹ com colheita urinária têm mostrado sistematicamente boa correlação com os da do PAH; são-lhe, todavia, inferiores de 10 a 20 % (4, 248, 229); é provável que essa diferença se deva em parte à insuficiente pureza do produto, com excesso de iodo radioactivo livre. Na verdade BURBANK (64) verificou que o emprego de lotes mais puros de «Hippuran» marcado permite a elevação da relação C_{Hipp}/C_{PAH} para valores próximos da unidade. A marcação com Iodo¹²⁵ parece mais estável.

Ao contrário do «Diodrast», não existe ligação do «Hippuran» às proteínas plasmáticas; há, em contrapartida, certa difusão para o interior dos eritrócitos, da ordem dos 15 a 30 % (183, 33); a veiculação do «traçante» por meio de uma porção de «Hippuran» inactivo parece melhorar a qualidade dos resultados (24, 274, 93, 37). A não ser em casos de intensa perturbação da função renal, a excreção extra-renal do «Hippuran» marcado, especialmente por via biliar, é praticamente nula (33, 172).

Pode aplicar-se ao «Hippuran» marcado a técnica referida na pág. 80, da perfusão contínua realizando um equilíbrio entre a entrada e a saída da substância de prova; estudámo-la e praticámo-la no Laboratório de Rádio-Isótopos da Faculdade de Medicina de Coimbra, tendo ocasião de verificar quão importante é a obtenção do perfeito equilíbrio da concentração plasmática.

Em geral as determinações são feitas ao fim de 30 a 40 minutos de perfusão; todavia, na opinião de PRZEDLACKI (226), o equilíbrio da concentração do «Hippuran» marcado em perfusão constante só é atingido ao fim de duas ou mais horas; a qualidade da impregnação do corpo depende do cálculo da dose de carga e do ritmo e concentração do líquido perfundido (65).

A curva do decrescimento da concentração plasmática do «Hippuran» ou do «Diodrast» marcados, após injeção única, é bastante complexa; a sua transcrição em papel semilogarítimo não se dispõe segundo uma recta (fig. 9) e tem sido interpretada como a soma de duas (141, 115, 303, 33, 35) ou três exponenciais (183, 52, 172).

MAGNUSSON (183) supõe que a forma da curva é devida à variação do sentido predominante da difusão do produto entre o plasma e o fluído intersticial; assim a 1.^a fase representaria a soma da excreção renal e da

difusão predominante no sentido plasma-fluído intersticial; na 2.^a fase a excreção renal acompanhar-se-ia de um equilíbrio da difusão entre o plasma e o interstício; a 3.^a fase seria a soma da excreção renal e da difusão da substância no sentido interstício-plasma.

O equilíbrio é atingido ao 9.^o-20.^o minuto (141) e prolonga-se até ao 30.^o minuto; postula-se que durante esse tempo o espaço dinâmico de difusão do produto é suficientemente constante para autorizar a determinação da *clearance* de excreção segundo o esquema simplificado de análise gráfica que descrevemos na pág. 63. Foi este método que, na sequência de FOZZARD (125) com o «Dio-drast»-I¹³¹, e de GOTT *et al.* (141), BRIGGS e BOYLE (52), PRITCHARD *et al.* (225), RAZZAK *et al.* (231), DABAJ *et al.* (93), BINNION e CUMMING (27), BLAUFox *et al.* (32, 36), etc. com o «Hippuran»-I¹³¹ ou -I¹²⁵, seguimos no nosso trabalho.

Quer nos animais de experiência quer no homem, têm os autores verificado correlação satisfatória com os valores da depuração do PAH; todavia o quociente entre os valores da C_{Hipp} medida por este método e os da C_{PAH} pode diferir da unidade: vimos já que BLAUFox e MERRILL (36) encontraram $C_{Hipp}/C_{PAH} = 1,10$.

FARMER *et al.* (115), WAGONER *et al.* (303), BLAUFox *et al.* (33, 34, 35), LANDES *et al.* (172), assimilando a curva de decrescimento da concentração plasmática do «Hippuran» à de um esquema de dois compartimentos (soma de duas exponenciais), calcularam a depuração pelas fórmulas de SAPIRSTEIN (242) (cfr. pág. 52); os resultados, sempre estritamente correlacionados com a C_{PAH} , são-lhe inferiores de 5 a 9 %. BLAUFox *et al.* (34, 37) e RAM *et al.* (229) aplicaram a este esquema as técnicas de registo externo; verificaram os primeiros que, nestas condições, a relação C_{Hipp}/C_{PAH} era de 0,97, muito próxima, portanto, da unidade.

Num estudo subsidiário realizado no Laboratório de

Radioisótopos da Faculdade de Medicina de Coimbra (1), propusemo-nos comparar a técnica da depuração simplificada do «Hippuran» que utilizámos em Paris com o método comportando o registo externo e a análise gráfica fundamentada no esquema bi-exponencial.

Estudámos 9 pacientes internados nos Serviços de Propedêutica Médica (2) em razão de queixas diversas do foro gastroenterológico, sem edema nem sinais de doença renal ou cardiovascular; as provas foram executadas apenas em decúbito.

Após injeção de 25 μ C de «Hippuran»-I¹³¹ (3) colhe-mos amostras de sangue heparinizado ao 5.º, 20.º e 30.º minutos, que foram submetidas a contagem num cintilador de poço, juntamente com um padrão preparado a partir de uma fracção da solução injectada. O registo externo foi obtido por intermédio de uma sonda aplicada em frente do 3.º espaço intercostal esquerdo e conectada com um aparelho registador; a aferição da curva, cuja inscrição era prolongada até ao 40.º minuto, foi feita com o auxílio das actividades correspondentes ao 5.º e ao 30.º minutos, de acordo com o processo gráfico descrito por BLAUFOX *et al.* (37).

Transcrevendo para papel semilogarítmico os valores das curvas de registo externo verificámos, a partir do 18.º-22.º minuto e até ao fim do ensaio (40 minutos), uma disposição razoavelmente rectilínea dos pontos (fig. 10). Como já sabemos (cfr. fig. 9), o prolongamento da observação revela que esse alinhamento vem a assumir, na realidade, um aspecto curvilíneo; supomos, porém, que a nossa verificação poderia constituir um argumento a favor da constância do compartimento teó-

(1) Director: Prof. A. VAZ SERRA.

(2) Director: Prof. M. BRUNO DA COSTA.

(3) O produto foi marcado no Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina de Coimbra.

rico do «Hippuran» durante o período que vai do 20.º ao 30.º minuto, pressuposta pelo método simplificado (141).

Em todos os casos foi possível decompor essas curvas em duas exponenciais, traduzidas no papel semiloga-

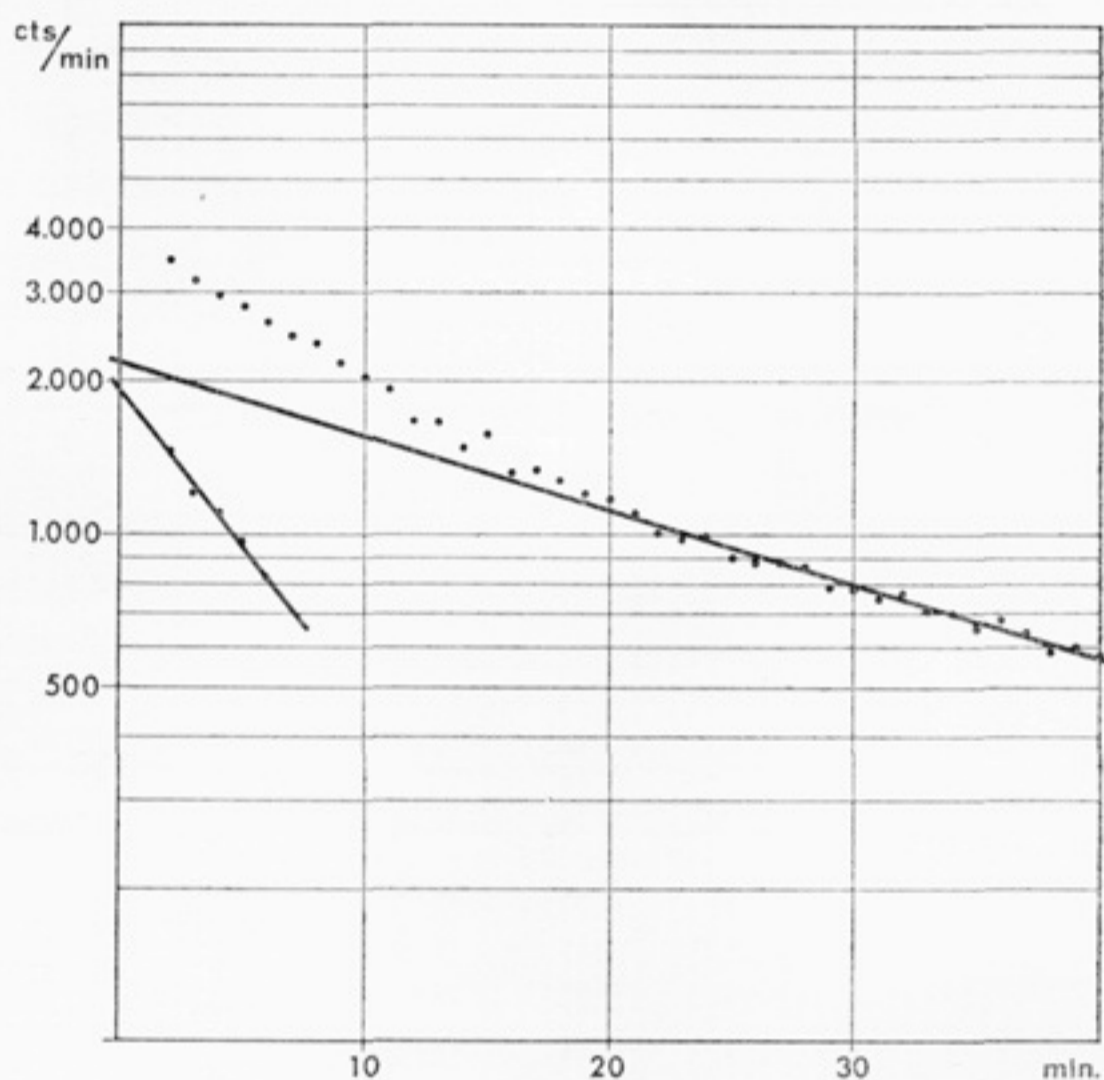


Fig. 10 — Curva de decrescimento da concentração plasmática após injeção única de «Hippuran»-I¹³¹, estabelecida a partir do gráfico de registo externo.

rítmico por duas rectas com diferentes declives. Registam-se no quadro XIV os declives e as ordenadas à origem das componentes rápida e lenta obtidas pela análise gráfica do registo externo, juntamente com os dados determinados a partir das contagens plasmáticas.

Verificámos diferenças significativas, quer entre as médias das ordenadas à origem do traçado «plasmático»

e do traçado lento «externo» ($\bar{B}_0 = 403 \pm 119$; $\bar{C}_0 = 450 \pm 145$; $p < 0,01$), quer entre as médias dos respectivos declives ($\bar{\beta} = 0,033 \pm 0,004$; $\bar{\alpha} = 0,036 \pm 0,005$; $p < 0,01$). Há, todavia, correlação satisfatória entre as séries de valores:

ordenadas à origem: $r = 0,90$; $p < 0,002$
 declives: $r = 0,75$; $p < 0,02$

QUADRO XIV

Ordenadas à origem e inclinações das exponenciais que exprimem o decrescimento plasmático do «Hippuran»-I¹³¹

N.º	Registo externo				Amostras de plasma	
	A_0	α	B_0	β	C_0	α
1	1310	0,288	425	0,023	475	0,028
2	875	0,148	500	0,038	590	0,045
3	680	0,289	285	0,038	275	0,037
4	570	0,173	430	0,028	420	0,027
5	286	0,138	325	0,034	425	0,040
6	520	0,216	260	0,031	385	0,043
7	1440	0,231	750	0,037	820	0,040
8	445	0,216	163	0,032	184	0,038
9	334	0,151	384	0,028	445	0,030

Nos quadros XV, XVI e XVII transcrevemos os valores da C_{Hipp} a partir do registo externo por meio dos esquemas a um e dois compartimentos, e a partir da análise das amostras de plasma por meio do esquema a um compartimento.

QUADRO XV

Depuração do «Hippuran»-I¹³¹ calculada a partir das amostras de plasma

N.º	Depuração
1	459
2	570
3	920
4	649
5	586
6	810
7	628
8	828
9	470
Médias: 658 ± 124	

QUADRO XVI

Depuração do «Hippuran»-I¹³¹ calculada a partir da análise do registo externo segundo o esquema simplificado a um compartimento

N.º	Depuração
1	423
2	523
3	890
4	645
5	643
6	860
7	477
8	665
9	475
Médias: 622 ± 128	

Se compararmos os valores da *clearance* dita simplificada, obtida pelo registo externo e pela análise plasmática (quadros XV e XVI), verificamos que as respectivas médias não diferem significativamente ($p > 0,10$) e que há correlação muito satisfatória entre as duas séries de

QUADRO XVII

Depuração do «Hippuran»-I¹³¹ calculada a partir da análise do registo externo segundo o esquema a dois compartimentos

N.º	Depuração
1	340
2	360
3	670
4	533
5	528
6	653
7	365
8	472
9	409
Médias: 481 ± 94	

medidas ($r = 0,89$; $p < 0,01$); o quociente médio entre as medidas «externas» e as medidas «plasmáticas» é de $0,95 \pm 0,09$. Estes resultados aproximam-se dos obtidos por BLAUFOX *et al.* (37) para o estudo fundamentado no esquema a dois compartimentos.

A relação média entre os valores da depuração calculada pela fórmula simplificada e os da calculada pela fórmula bi-exponencial é igual a $1,29 \pm 0,08$ (fig. 11), com valores extremos bastante distanciados (1,16 a 1,45).

A variação da concentração plasmática do «Hip-

puran» nos primeiros minutos da prova é extremamente rápida. Em consequência, e visto que é muito difícil fazer colheitas de sangue praticamente instantâneas e

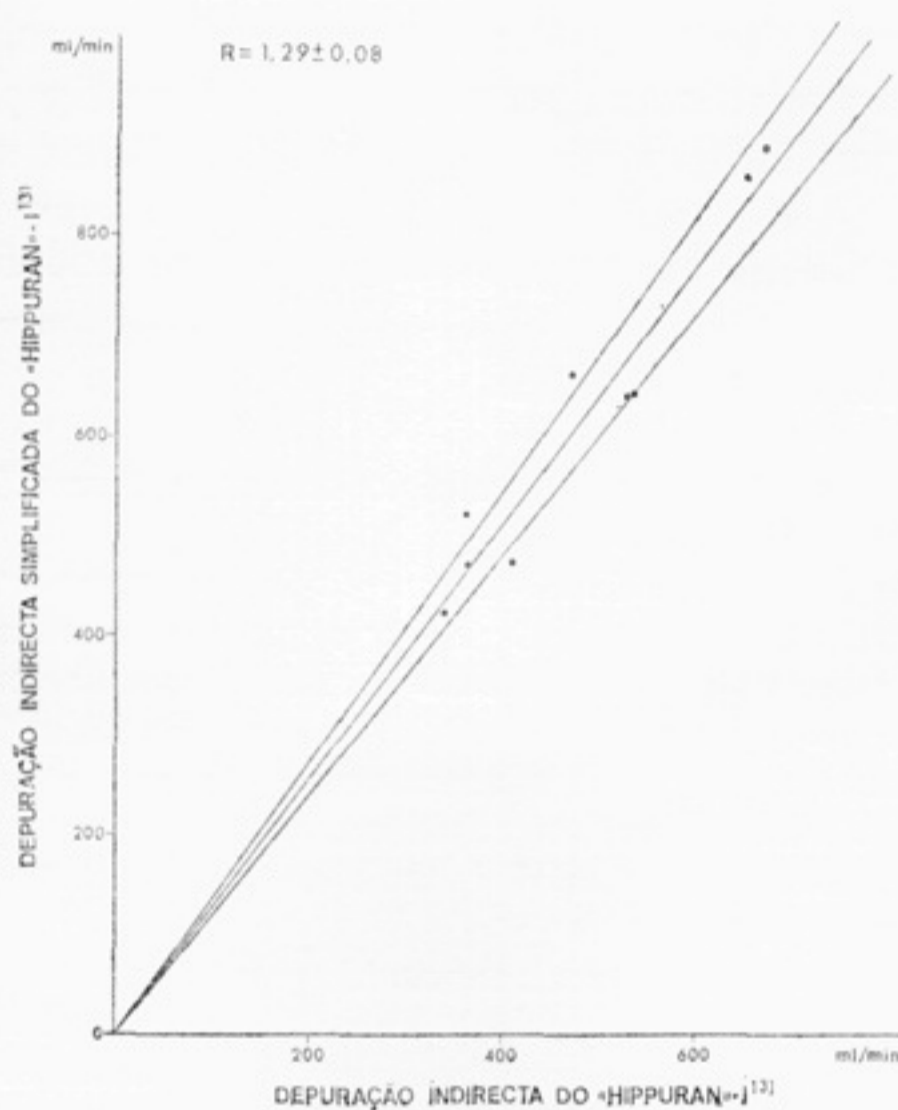


Fig. 11 — Depuração indirecta simplificada (C_{IS}) do «Hippuran»- I^{131} calculada segundo a fórmula simplificada, e depuração indirecta (C_I) do «Hippuran»- I^{131} calculada segundo a fórmula bi-exponencial.

rigorosamente cronometradas, supomos que a aferição da primeira parte da curva do registo externo é bastante aleatória. Tal facto terá estado na base das flutuações e discrepâncias dos nossos resultados.

* * *

Outros métodos têm sido propostos para a determinação do débito renal (¹); altamente delicados, apenas são praticáveis, com propósitos de investigação, em centros particularmente equipados. Aludimos sumariamente a alguns, aplicáveis ao Homem, e que, ao contrário da C_{PAH} , podem ser utilizados nos anúricos.

a) Difusão de gás inerte

Igualmente baseado no princípio de FICK, utiliza o Protóxido de Azoto ou o Kripton⁸⁵.

O rim é capaz de dissolver um gás inerte transportado pela artéria renal. Se um paciente inalar o gás, a concentração arterial deste aumenta rapidamente até à saturação; ao mesmo tempo uma parte do gás conduzida ao rim pela artéria difunde para o parênquima, de modo que a concentração na veia renal, inicialmente mais fraca, aumenta rapidamente, tendendo a tornar-se igual à concentração arterial, quando ao fim de certo tempo o parênquima está saturado.

O fluxo sanguíneo renal, exprimido por 100 gramas de tecido renal, é traduzido pelo quociente entre a concentração venosa à saturação e a integração das diferenças das concentrações arterial e venosa, em função do tempo necessário para a saturação.

b) Diluição de corante

Segundo o princípio de STEWART-HAMILTON, a quantidade de um indicador injectada na artéria renal deve ser igual à que sai do rim pela veia renal, desde que não ocorra a recirculação durante o tempo exigido pela colheita de sangue.

Injecta-se rapidamente uma quantidade conhecida de um corante («Cardiogreen», azul de Evans) na artéria renal; com o auxílio de uma bomba de regime constante retira-se sangue venoso,

(¹) A sua descrição pormenorizada pode encontrar-se nos trabalhos de BERT e PANDOLFO (20), REUBI (236), GRÜNFELD (147), LAMBERT *et al.* (171).

cuja concentração em corante é registada sob a forma de uma curva. O fluxo é dado pela fórmula de HAMILTON:

$$F = \frac{60 \cdot I}{C \cdot T}$$

em que:

I — quantidade de corante injectado.

C — concentração média do corante durante o registo da curva.

T — duração da curva (em segundos).

Este método permite avaliar os valores relativos dos fluxos cortical e medular.

c) **Termodiluição**

Consiste na injeção de uma pequena quantidade de soluto fisiológico arrefecido a 2° C e na medição da temperatura em diversos pontos do parênquima renal por meio de *thermistors* ou elementos termoeléctricos introduzidos por punção transcutânea. Cada aparelho fornece uma curva de tipo exponencial que permite o cálculo; é possível avaliar os valores relativos dos fluxos cortical e medular, por 100 gramas de tecido renal e por minuto.

d) **Eluição (wash-out) Isotópica**

Utiliza o Kripton ou o Xenon radioactivos. Por meio de uma injeção intra-arterial única, cria-se uma certa concentração renal de isótopo, que se pode medir por contagem externa; regista-se a seguir a curva de decrescimento renal. Essa curva decompõe-se em 2 a 4 exponenciais, correspondentes a vários compartimentos vasculares com tempos de circulação diferentes; as inclinações das rectas inscritas no papel semilogarítmico permitem calcular os fluxos renais parciais.

e) **Debitómetro electromagnético**

Quando um condutor se desloca num campo magnético, ocorre a indução de uma força electromagnética que se orienta perpendicularmente às direcções do campo magnético e do deslocamento do condutor.

Dáí se derivou um método de medida do débito sanguíneo renal: o sangue desempenha o papel de condutor móvel; um anel colocado em torno da artéria renal permite ao mesmo tempo a indução do campo magnético e a derivação do potencial que resulta do fluxo de sangue. Este método tem permitido aos fisiologistas e aos cirurgiões seguir continuamente o fluxo sanguíneo renal, com fortunas diversas.

A aplicação destes métodos permitiu atribuir às diferentes regiões do rim os seguintes valores aproximados:

1 — Em fluxo por 100 gramas de tecido:

Córtex	400 a 450 ml/100 g
Medular externa	100 a 110 ml/100 g
Medular interna	3 a 10 ml/100 g

2 — Em percentagem do fluxo renal global:

Córtex	92 %
Medular externa	7 %
Medular interna	1 %

CAPÍTULO III

RESULTADOS

Expressões e cálculos complementares

Apresentamos no quadro XVIII o conjunto dos resultados analíticos, assim como um certo número de parâmetros subsidiários obtidos pelo cálculo, ordenados segundo a classificação etiológica dos nossos pacientes.

Calculámos a *fracção de filtração* (expressa como percentagem) a partir das depurações do DTPA e do «Hippuran», exprimindo respectivamente o filtrado glomerular e o fluxo plasmático renal efectivo:

$$FF = \frac{C_{DTPA}}{C_{Hipp}} \times 100.$$

Omitimos, naturalmente, as situações em que é de supor um prejuízo do coeficiente de extracção, não constituindo, pois, a C_{Hipp} medida válida do fluxo plasmático renal.

Pareceu-nos conveniente utilizar como variável, ao mesmo tempo que o fluxo plasmático renal, a *resistência vascular renal global*, se bem que esta seja directamente deduzida de aquele. Com efeito são as variações da resistência que melhor traduzem o mecanismo de alguns dos fenómenos estudados; as variações do débito são apenas sua consequência.

QUADRO XVIII

N.º	Nome	Pressão arterial média			Clearance do DTPA			Clearance do «Hippuran»		
		R	E	E/R	R	E	E/R	R	E	E/R
Pacientes normais										
32	J. B.	101	97	0,96	168	203	1,21	1200	906	0,76
33	M. L.	86	84	0,98	164	183	1,12	1020	685	0,67
34	G. M.	97	87	0,90	139	170	1,22	842	670	0,80
35	M. C. T.	98	85	0,87	141	182	1,29	803	693	0,86
36	A. M.	87	94	1,08	101	162	1,59	700	556	0,79
Hipertensão arterial essencial										
2	E. R.	99	97	0,98	123	88	0,72	472	280	0,59
9	G. R.	132	129	0,98	129	95	0,74	613	368	0,60
11	I. A.	140	143	1,02	184	137	0,74	585	427	0,73
12	J. C.	140	124	0,89	97	78	0,80	182	127	0,86
18	M. D.	125	147	1,18	79	65	0,82	435	440	1,03
19	M. C.	118	107	0,91	83	51	0,61	406	213	0,52
20	R. C.	174	190	1,09	77	64	0,83	219	204	0,93
26	A. V.	132	108	0,82	131	131	1,00	775	535	0,69
29	C. L.	124	117	0,84	123	102	0,83	842	625	0,74
30	B. C.	113	94	0,83	—	—	—	613	585	0,95
Hipertensão arterial com estenose arterial renal										
4	G. B.	168	165	0,98	94	86	0,92	598	384	0,64
6	R. M.	165	135	0,82	70	62	0,89	269	270	1,00
		122	122	1,00	77	72	0,94	279	298	1,07
10	J. H.	134	116	0,87	98	75	0,77	500	396	0,79
16	M. B.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28	J. L.	128	106	0,83	63	64	1,00	316	236	0,75
Nefropatia sem hipertensão arterial										
3	R. C.	91	112	1,23	136	101	0,74	700	473	0,68
8	J. B.	94	112	1,19	125	115	0,92	900	537	0,60
13	G. S.	100	107	1,07	70	80	1,14	390	344	0,88
23	E. G.	103	111	1,08	196	155	0,79	830	607	0,73
24	J. L. C.	105	108	1,03	148	—	—	945	700	0,74
27	J. C. F.	86	93	1,08	122	149	1,22	752	603	0,80
31	F. G.	103	98	0,95	97	96	0,99	500	351	0,70
Nefropatia com hipertensão arterial										
1	B. B.	113	99	0,88	111	75	0,68	472	415	0,88
5	R. B.	107	107	1,00	61	56	0,92	426	298	0,70
17	M. H.	108	117	1,07	95	84	0,89	452	368	0,81
22	D. L.	120	106	0,88	117	129	1,10	698	444	0,64
25	A. D.	118	125	1,05	116	93	0,80	826	450	0,54

QUADRO XVIII

(Continuação)

Fracção de filtração			Resistência vâsculo-renal			Actividade renina plasmática			Volume da diurese (V)		
R	E	E/R	R	E	E/R	R	E	E/R	R	E	E/R
14,0	22,4	1,60	4100	5150	1,25	8	8	1,00	7,1	2,1	0,30
16,1	26,7	1,67	4020	5760	1,43		—		6,5	3,0	0,46
16,5	25,4	1,54	6610	5240	0,79	0	6		7,8	3,3	0,42
17,6	26,2	1,30	6580	6237	0,95	5,5	21,5	3,89	5,1	3,1	0,61
14,4	29,0	2,00	6580	7100	1,08	4	10	2,50	6,6	3,7	0,56
26,1	31,5	1,21	12425	16750	1,35	7	7	1,00	—		
21,0	25,8	1,23	10470	17170	1,64	14	28	2,00	1,2	1,5	1,25
31,5	32,1	1,02	11570	16200	1,40		—		1,2	0,8	0,67
—	—	—	—	—	—	19	7	0,37	0,8	2,0	2,50
—	—	—	—	—	—		—		5,3	0,9	0,17
—	—	—	—	—	—	17,5	41,5	2,37	1,2	0,2	0,17
—	—	—	—	—	—	12	24	2,00	2,0	0,8	0,40
16,9	24,4	1,45	8244	9735	1,19		—		1,5	2,3	1,53
14,6	16,3	1,12	7180	8840	1,24	17,5	39,5	2,26	5,4	1,1	0,20
—	—	—	9400	8120	0,87	1	6	6,00	1,5	0,4	0,28
15,7	22,4	1,43	13330	20610	1,54	35	69	1,97	0,8	2,0	2,50
—	—	—	—	—	—	71	44	0,62	1,1	2,8	2,54
—	—	—	—	—	—	30	55,5	1,85	1,5	3,1	2,07
19,6	18,9	0,97	12960	14160	1,09	11	14	1,27	0,8	0,7	0,88
—	—	—	—	—	—	35	55,5	1,59	13,7	2,9	0,21
—	—	—	—	—	—	278	556	2,00	1,4	0,2	0,14
19,4	21,4	1,10	6300	11460	1,82	11	15	1,37	3,3	0,8	0,24
13,9	21,5	1,55	5070	10100	1,98	4	21	5,25	1,8	0,7	0,39
—	—	—	—	—	—	16	90	5,63	0,9	1,4	1,55
23,6	25,5	1,08	5576	8230	1,47		—		1,1	1,0	0,91
15,7	—	—	5370	7260	1,35	9	13	1,44	—		
16,2	24,7	1,52	5170	6900	1,34	49	389	8,00	1,9	2,9	1,53
19,4	27,3	1,41	10210	13060	1,28		—		—		
23,6	18,0	0,77	11640	11550	0,99		—		—		
—	—	—	—	—	—	12	35	2,92	0,9	1,3	1,44
21,0	22,8	1,09	11500	15470	1,34	14	30	2,14	4,8	4,1	0,86
16,8	29,0	1,73	8423	11680	1,39	46	69	1,50	4,3	3,6	0,84
14,0	20,7	1,48	7090	13770	1,95	9	13	1,44	2,9	1,0	0,35

QUADRO XVIII

(Continuação)

$\frac{V}{FG} \times 100$			U_{creat}/P_{creat}			Débito de sódio ($U_{Na}V$)			$\frac{C_{Na}}{FG} \times 100$		
R	E	E/R	R	E	E/R	R	E	E/R	R	E	E/R
4,2	1,0	0,24	23,2	90,0	3,90	270	143	0,53	1,15	0,50	0,34
4,0	1,6	0,41	26,0	63,4	2,48	494	246	0,50	2,10	0,90	0,45
5,6	1,9	0,35	16,3	45,3	2,79	198	89	0,45	0,98	0,36	0,37
3,6	1,7	0,47	26,2	41,3	1,57	316	161	0,51	1,51	0,56	0,37
6,5	2,3	0,35	16,3	28,6	1,76	211	148	0,70	1,42	0,67	0,47
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,9	1,6	1,70	—	—	—	3,7	1,5	0,41	0,02	0,01	0,50
0,7	0,6	0,89	—	—	—	62	40	0,65	0,24	0,20	0,83
0,8	2,8	3,42	—	—	—	36	71	1,94	0,26	0,65	2,50
6,7	1,4	0,21	21,6	111,0	5,10	58	6,3	0,11	0,52	0,08	0,15
1,4	0,4	0,28	89	382	4,30	1,2	0,2	0,17	0,12	0,03	0,27
2,6	1,2	0,34	46,7	94	2,02	28	10	0,35	0,27	0,11	0,41
1,2	1,8	1,53	145	73	0,54	41	23	0,57	0,21	0,13	0,62
4,4	1,1	0,25	13	114	8,80	151	28	0,18	0,92	0,20	0,22
—	—	—	—	—	—	73	12,5	0,17	—	—	—
0,9	2,3	2,70	—	—	—	19	13	0,67	0,14	0,11	0,76
1,6	4,5	2,87	—	—	—	23	17	0,74	0,23	0,19	0,83
1,9	4,3	2,20	48,7	21,8	0,45	9	9,3	1,03	0,84	0,92	1,10
0,8	0,9	1,12	—	—	—	66	30	0,46	0,48	0,28	0,58
—	—	—	7,3	28,2	3,82	151	17,3	0,11	—	—	—
2,2	0,3	0,14	50	73	1,46	35	4	0,11	0,41	0,04	0,10
2,4	0,8	0,33	—	—	—	163	49	0,30	0,85	0,38	0,45
1,4	0,6	0,42	—	—	—	122	53	0,28	0,73	0,33	0,45
1,3	1,8	1,36	—	—	—	49	40	0,82	0,50	0,36	0,72
0,6	0,7	1,15	110,5	111,5	1,01	49	6,7	0,14	0,18	0,03	0,17
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,6	2,0	1,25	64,5	51	0,79	15,2	24,6	1,62	0,09	0,12	1,33
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,5	2,3	1,57	—	—	—	9	8	0,86	0,11	0,10	0,91
5,2	4,9	0,97	—	—	—	110	62	0,56	0,83	0,53	0,54
3,7	2,8	0,76	23,2	23,8	1,03	21	7	0,33	0,13	0,03	0,23
2,5	1,1	0,44	36,7	108	2,96	78	14	0,18	0,47	0,10	0,21

QUADRO XVIII

(Conclusão)

$\frac{U_{Na}}{U_{creat}} \times 100$			Débito de potássio (UKV)			$\frac{U_{Na}}{U_K}$		
R	E	E/R	R	E	E/R	R	E	E/R
20	9,2	0,46	156	95	0,61	1,73	1,51	0,87
33	14,4	0,43	228	108	0,47	2,16	2,28	1,05
20,8	8	0,38	119	76	0,64	1,66	1,17	0,70
29,5	15,8	0,54	77	56	0,73	4,13	2,88	0,70
16,3	11,6	0,71	46,2	59,3	1,28	4,57	2,50	0,54
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	34	26	0,77	0,12	0,06	0,50
—	—	—	139	46	0,33	0,45	0,87	1,94
—	—	—	12	39	3,40	2,93	2,33	0,80
4,2	0,5	0,13	32	17	0,54	1,84	0,37	0,20
0,9	0,2	0,23	42	6,8	0,16	0,03	0,03	1,03
2,5	2,3	0,92	38,4	21,3	0,55	0,74	0,47	0,64
2,1	1,5	0,70	54	37	0,70	0,77	0,63	0,82
21,6	2,2	0,11	151	57	0,38	1,00	0,48	0,48
3,1	1,3	0,43	49	14,6	0,21	1,49	0,86	0,57
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	18,3	12,4	0,68	1,04	1,03	100
—	—	—	72	62	0,86	0,32	0,28	0,88
1,1	1,2	1,12	27	24,8	0,92	0,33	0,37	1,12
—	—	—	42	31	0,74	1,56	0,98	0,63
13,8	1,9	0,14	55	23	0,42	2,75	0,75	0,27
2,6	1,2	0,45	42	11	0,27	0,83	0,35	0,42
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	27	22	0,76	6,25	2,23	0,36
—	—	—	53	31	0,59	2,30	1,01	0,44
—	—	—	11	12	1,09	4,46	3,22	0,72
4,8	0,7	0,15	41	33	0,80	1,18	0,20	0,17
—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,4	1,9	1,34	41,7	64	1,54	0,36	0,39	1,06
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	37	37	1,00	0,24	0,22	0,92
6,4	4	0,62	91	53	0,58	1,21	1,15	0,95
1,4	0,5	0,39	22	21	0,96	1,00	0,33	0,33
6,1	1,1	0,18	35	23	0,66	2,25	0,61	0,27

Calculámo-la pela fórmula ⁽¹⁾:

$$RVR = \frac{PAM}{FSR} \times 1322$$

em que:

RVR — resistência vascular renal, em dyn · sec · cm⁻⁵

PAM — pressão arterial média, em mmHg

FSR — fluxo sanguíneo renal $\left(= \frac{C_{Hipp}}{1-Ht} \right)$, em ml/seg.

Ht — hematócrito corrigido $(= H_0 \times 0,87)$

Os valores normais dispõem-se entre 5 000 e 7 000 dyn · sec · cm⁻⁵ (192).

A diurese, registada em mililitros por minuto, foi também expressa como fracção porcentual do filtrado glomerular:

$$\frac{V}{FG} \times 100$$

o que corresponde à *fracção de rejeição tubular do líquido filtrado*.

As excreções de sódio e de potássio foram expressas em microequivalentes por minuto (μ Eq/min); a excreção do sódio foi, por outro lado, traduzida sob a forma de *fracção de rejeição tubular do sódio filtrado*, o que corresponde à relação porcentual entre a *clearance* do sódio e a *clearance* glomerular:

$$\frac{U_{Na} V}{P_{Na}} \times \frac{100}{C_{DTPA}}$$

⁽¹⁾ Apesar deste aparato de formulação, os valores da RVR têm um carácter muito aproximativo; basta considerar que não há possibilidade de conhecer o valor do hematócrito intra-renal.

Calculámos, ainda, as relações entre as excreções do sódio e do potássio, e do sódio e da creatinina, assim como a relação entre a excreção da creatinina e a sua taxa plasmática.

Apresentamos no quadro XIX, para alguns dos parâmetros e para cada classe etiológica, as médias dos valores no repouso e no esforço, com os respectivos intervalos de confiança a 5 %, assim como a sua comparação.

O intervalo de confiança da média é obtido pela fórmula:

$$\mu = m \pm t \frac{s}{\sqrt{n}}$$

em que:

m — média aritmética dos valores

t — coeficiente de STUDENT correspondente ao número de graus de liberdade do conjunto de medidas ($g.d.l. = n - 1$) e ao risco $p = 0,05$.

$\frac{s}{\sqrt{n}}$ — desvio-padrão da média (*standard-error*).

O desvio-padrão da média, $\frac{s}{\sqrt{n}}$, é a raiz quadrada da variância da média, calculada pela fórmula:

$$\frac{s^2}{n} = \frac{\sum (x - m)^2}{n - 1} \times \frac{1}{n}$$

sendo x cada um dos valores experimentais, m a sua média aritmética e n o número de medidas.

As médias no repouso e no esforço foram comparadas pelo teste do t de STUDENT, aplicado às séries de pares de observações: estabelecemos para cada paciente a diferença entre as duas medidas e comparámos a média m das diferenças a zero pela fórmula:

$$t = \frac{m}{s / \sqrt{n}}$$

QUADRO XIX

Intervalos de confiança e comparações das médias dos valores no repouso e no esforço

	Pressão arterial média	Filtrado glomerular
Pacientes normais	95,8 ± 7,1 <i>n</i> = 5	142,6 ± 33,0 <i>n</i> = 5
	89,4 ± 7,2 <i>t</i> = 1,27 <i>p</i> > 0,20	180,0 ± 19,3 <i>t</i> = 5,41 <i>p</i> < 0,01
HTA essencial	129,7 ± 14,3 <i>n</i> = 10	114,0 ± 26,3 <i>n</i> = 9
	125,6 ± 20,6 <i>t</i> = 0,87 <i>p</i> > 0,30	90,1 ± 22,8 <i>t</i> = 5,00 <i>p</i> < 0,01
HTA com estenose arterial renal	143,4 ± 26,7 <i>n</i> = 5	80,4 ± 18,8 <i>n</i> = 5
	128,8 ± 27,8 <i>t</i> = 2,5 0,05 < <i>p</i> < 0,10	72,4 ± 11,7 <i>t</i> = 2,17 0,05 < <i>p</i> < 0,10
Nefropatia sem HTA	97,4 ± 6,7 <i>n</i> = 7	124,4 ± 44,5 <i>n</i> = 6
	106,0 ± 6,9 <i>t</i> = 2,53 <i>p</i> < 0,05	116,0 ± 31,6 <i>t</i> = 0,78 <i>p</i> > 0,30
Nefropatia com HTA	113,2 ± 7,2 <i>n</i> = 5	100,0 ± 29,1 <i>n</i> = 5
	110,8 ± 12,8 <i>t</i> = 1,0 <i>p</i> > 0,30	87,4 ± 33,6 <i>t</i> = 1,55 <i>p</i> > 0,10

Em cada casa indicam-se, à esquerda, as médias no repouso (por cima) e no esforço (por baixo); à direita registam-se o número de medidas e o factor *t* de Student e o risco calculados.

QUADRO XIX

(Conclusão)

Fluxo plasmático renal	Fracção de filtração	Resistência vascular renal
913 ± 254 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 4,8	15,7 ± 1,9 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 8,79	5578 ± 1720 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 0,59
702 ± 164 <i>p</i> < 0,01	25,2 ± 2,1 <i>p</i> < 0,001	5878 ± 997 <i>p</i> > 0,50
650 ± 142 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 6,4	22,0 ± 8,5 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 1,71	9882 ± 2340 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 2,17
470 ± 162 <i>p</i> < 0,10	26,0 ± 8,0 <i>p</i> > 0,10	12803 ± 4576 0,05 < <i>p</i> < 0,10
<i>549</i>	<i>17,7</i>	<i>13145</i>
<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 2
<i>390</i>	<i>20,7</i>	<i>17360</i>
771 ± 170 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 5,4	18,4 ± 3,5 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 4,55	6282 ± 2057 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 2,22
545 ± 128 <i>p</i> < 0,01	23,5 ± 7,7 <i>p</i> < 0,02	9501 ± 2597 0,05 < <i>p</i> < 0,10
575 ± 222 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 3,01	17,9 ± 3,4 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 1,34	9663 ± 3611 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 5,48
395 ± 79 <i>p</i> < 0,05	21,9 ± 5,6 <i>p</i> > 0,20	13118 ± 2977 <i>p</i> < 0,01

Os valores indicados em itálico são simples médias aritméticas, cuja comparação se tornou impossível, dado o reduzido número de medidas.

Se t é inferior ao valor lido na tábua de t para o número correspondente de graus de liberdade ($n - 1$) e o risco $p = 0,05$, as médias não diferem significativamente; no caso contrário diferem significativamente e o risco indicado pela tábua para o valor t encontrado fixa o grau de significação.

As comparações das médias de duas séries de efectivos diferentes basearam-se no valor de t calculado pela fórmula:

$$t = \frac{m_A - m_B}{\sqrt{\frac{s^2}{n_A} + \frac{s^2}{n_B}}}$$

em que s^2 designa a estimativa da variância das observações, suposta comum:

$$s^2 = \frac{\sum (x - m_A)^2 + \sum (x - m_B)^2}{n_A + n_B - 2} .$$

Consideram-se significativas as diferenças cujos valores de t são superiores aos valores lidos na tábua para o risco $p = 0,05$ e para o número de graus de liberdade $n_A + n_B - 2$ (247).

Patenteia-se no quadro XIX a larga variabilidade dos resultados; este facto dificulta de certa maneira a comparação dos valores correspondentes ao repouso e ao esforço e a demonstração de eventuais diferenças significativas. Assim renunciámos a uma análise semelhante em relação aos dados da excreção da urina e dos electrólitos; uma tentativa desta ordem seria comprometida pelas largas oscilações dos valores, já bem aparentes no quadro XVIII.

A fim de eliminar esse efeito das variações individuais, estabelecemos para cada par de resultados o quociente $\frac{\text{valor ao esforço}}{\text{valor ao repouso}}$ (vid. quadro XVIII). Registamos, no quadro XX, os limites de confiança a 5 % das médias desses quocientes, assim como a sua comparação com o quociente teórico 1,00 pelo teste do t de STUDENT, conforme acima se descreve; analisámos assim o grau de

QUADRO XX

Intervalos de confiança das relações $\frac{\text{valor ao esforço}}{\text{valor ao repouso}}$ e sua comparação ao quociente teórico 1.00

	Pressão arterial média	Filtrado glomerular
Pacientes normais	<i>0,96 ± 0,09</i> <i>n = 5</i> <i>t = 1,15</i> <i>p > 0,30</i>	<i>1,29 ± 0,23</i> <i>n = 5</i> <i>t = 5,45</i> <i>p < 0,01</i>
HTA essencial	<i>0,95 ± 0,27</i> <i>n = 10</i> <i>t = 0,42</i> <i>p > 0,50</i>	<i>0,79 ± 0,08</i> <i>n = 9</i> <i>t = 6,0</i> <i>p < 0,001</i>
HTA com estenose arterial renal	<i>0,90 ± 0,14</i> <i>n = 5</i> <i>t = 1,90</i> <i>p > 0,10</i>	<i>0,90 ± 0,15</i> <i>n = 5</i> <i>t = 2,64</i> <i>0,05 < p < 0,10</i>
Nefropatia sem HTA	<i>1,09 ± 0,09</i> <i>n = 7</i> <i>t = 2,50</i> <i>p < 0,05</i>	<i>0,97 ± 0,20</i> <i>n = 6</i> <i>t = 0,68</i> <i>p > 0,50</i>
Nefropatia com HTA	<i>0,98 ± 0,11</i> <i>n = 5</i> <i>t = 0,50</i> <i>p > 0,50</i>	<i>0,88 ± 0,19</i> <i>n = 5</i> <i>t = 1,73</i> <i>p > 0,10</i>

Indicam-se, à esquerda, os intervalos de confiança e, à direita, o número de medidas e o factor *t* de Student e o risco calculados.

Os valores indicados em itálico são simples médias aritméticas, cuja comparação se tornou impossível dado o reduzido número de medidas.

QUADRO XX

(Continuação)

Fluxo plasmático renal	Fracção de filtração	Resistência vascular renal
0,78 ± 0,09 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 7,0 <i>p</i> < 0,01	1,62 ± 0,31 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 5,48 <i>p</i> < 0,01	1,11 ± 0,27 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 1,22 <i>p</i> > 0,20
0,72 ± 0,14 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 5,2 <i>p</i> < 0,01	1,21 ± 0,20 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 2,95 <i>p</i> < 0,05	1,28 ± 0,27 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 2,69 <i>p</i> < 0,05
0,72 <i>n</i> = 2	1,20 <i>n</i> = 2	1,32 <i>n</i> = 2
0,73 ± 0,08 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 8,0 <i>p</i> < 0,001	1,33 ± 0,21 <i>n</i> = 5 <i>p</i> = 3,98 <i>t</i> < 0,02	1,54 ± 0,27 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 4,55 <i>p</i> < 0,01
0,72 ± 0,19 <i>n</i> = 4 <i>t</i> = 4,54 <i>p</i> < 0,02	1,27 ± 0,47 <i>n</i> = 4 <i>t</i> = 1,71 <i>p</i> > 0,10	1,47 ± 0,63 <i>n</i> = 4 <i>t</i> = 2,35 0,05 < <i>p</i> < 0,10

QUADRO XX

(Continuação)

Diurese	V/FG	U_{creat}/P_{creat}
$0,45 \pm 0,15$ $n = 5$ $t = 10,2$ $p < 0,001$	$0,35 \pm 0,09$ $n = 6$ $t = 19,0$ $p < 0,001$	$2,50 \pm 1,15$ $n = 6$ $t = 3,61$ $p < 0,05$
$0,74 \pm 0,53$ $n = 9$ $t = 1,14$ $p > 0,20$	$1,08 \pm 0,82$ $n = 8$ $t = 0,23$ $p > 0,50$	$3,46 \pm 1,16$ $n = 5$ $t = 5,87$ $p < 0,02$
$1,39 \pm 1,17$ $n = 6$ $t = 0,85$ $p > 0,30$	$1,81 \pm 1,43$ $n = 5$ $t = 1,60$ $p > 0,10$	$1,91 \pm 4,30$ $n = 3$ $t = 0,91$ $p > 0,30$
$0,92 \pm 0,76$ $n = 5$ $t = 0,29$ $p > 0,50$	$0,91 \pm 1,32$ $n = 5$ $t = 0,19$ $p > 0,50$	$0,90$ $n = 2$
$0,87 \pm 0,71$ $n = 4$ $t = 0,60$ $p > 0,50$	$0,94 \pm 0,76$ $n = 4$ $t = 0,25$ $p > 0,50$	$2,00$ $n = 2$

QUADRO XX

(Continuação)

Débito de sódio	C_{Na}/FG	U_{Na}/U_{creat}
0,54 ± 0,24 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 5,3 <i>p</i> < 0,01	0,40 ± 0,07 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 23,7 <i>p</i> < 0,001	0,50 ± 0,16 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 8,70 <i>p</i> < 0,001
0,50 ± 0,44 <i>n</i> = 9 <i>t</i> = 2,61 <i>p</i> < 0,05	0,43 ± 0,22 <i>n</i> = 7 <i>t</i> = 6,2 <i>p</i> < 0,001	0,42 ± 0,35 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 4,29 <i>p</i> < 0,01
0,50 ± 0,39 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 3,33 <i>p</i> < 0,05	0,67 ± 0,46 <i>n</i> = 6 <i>t</i> = 1,98 <i>p</i> > 0,10	0,57 ± 1,24 <i>n</i> = 3 <i>t</i> = 1,48 <i>p</i> > 0,20
0,63 ± 0,76 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 1,36 <i>p</i> > 0,20	0,62 ± 0,55 <i>n</i> = 5 <i>t</i> = 1,92 <i>p</i> > 0,10	0,75 <i>n</i> = 2
0,48 ± 0,47 <i>n</i> = 4 <i>t</i> = 3,51 <i>p</i> < 0,05	0,50 ± 0,43 <i>n</i> = 4 <i>t</i> = 3,67 <i>p</i> < 0,05	0,40 ± 0,55 <i>n</i> = 3 <i>t</i> = 4,72 <i>p</i> < 0,05

Débito de potássio	U_{Na}/U_K
$0,75 \pm 0,39$ $n = 5$ $t = 1,79$ $p > 0,20$	$0,77 \pm 0,24$ $n = 5$ $t = 2,65$ $0,05 < p < 0,10$
$0,52 \pm 0,23$ $n = 8$ $t = 5,0$ $p < 0,01$	$0,78 \pm 0,38$ $n = 9$ $t = 1,32$ $p > 0,20$
$0,65 \pm 0,27$ $n = 6$ $t = 3,36$ $p < 0,05$	$0,72 \pm 0,35$ $n = 6$ $t = 2,04$ $0,05 < p < 0,10$
$0,96 \pm 0,46$ $n = 5$ $t = 0,23$ $p > 0,50$	$0,55 \pm 0,43$ $n = 5$ $t = 2,90$ $p < 0,05$
$0,80 \pm 0,33$ $n = 4$ $t = 1,90$ $p > 0,10$	$0,62 \pm 0,59$ $n = 4$ $t = 2,06$ $p > 0,10$

variação de cada parâmetro, sob a acção do ortostatismo activo.

No quadro XXI comparamos as cinco classes etiológicas, analisando as médias das séries de quocientes pelo teste global da análise de variância.

A comparação das médias de c séries de medidas, inscritas nas c colunas de um quadro, baseia-se na relação F cujo numerador é a variância «entre colunas»:

$$\frac{\sum (T^2 / n) - T_G^2 / N}{c - 1}$$

e cujo denominador é a variância «residual»:

$$\frac{\sum x^2 - \sum (T^2 / n)}{N - c}$$

em que:

- n — número de medidas de cada coluna
- N — número total de medidas ($\sum n$)
- T — total dos valores de cada coluna
- T_G — total geral dos valores ($\sum T$)
- $\sum x^2$ — total geral dos quadrados dos valores.

As médias diferirão significativamente no seu conjunto com o risco 5% se F exceder o limite F_{N-c}^{c-1} lido na tábua de F «ponto 5%» para os graus de liberdade $c - 1$ e $N - c$.

Se assim for, a análise é completada comparando as séries duas a duas pelo teste do t de STUDENT, calculado pela fórmula:

$$t = \frac{m_A - m_B}{\sqrt{\frac{s^2}{n_A} + \frac{s^2}{n_B}}}$$

em que s^2 é a variância «residual» já referida.

Consideram-se significativas as diferenças cujos valores de t são superiores aos valores lidos na tábua para o risco $p = 0,05$ e para o número de graus de liberdade $N - c$ (247).

QUADRO XXI

Comparação das classes etiológicas

	Análise de variância	Interpretação
Pressão arterial média	$F = 3,15; p < 0,05$	A classe «nefropatia sem hipertensão» difere significativamente ($t > 2,20; p < 0,05$) das restantes classes; estas não diferem significativamente entre si ($t < 1,27; p > 0,20$).
Filtração glomerular	$F = 5,48; p < 0,01$	A classe «pacientes normais» difere significativamente ($t > 3,10; p < 0,01$) das restantes classes; estas não diferem entre si ($t < 1,89; p > 0,05$).
Fluxo plasmático renal	$F = 0,33; N. S.$	As classes etiológicas não diferem significativamente no seu conjunto.
Fracção de filtração	$F = 1,73; N. S.$	Idem
Resistência vascular renal	$F = 1,78; N. S.$	Idem
Diurese	$F = 1,07; N. S.$	Idem
V/FG	$F = 1,09; N. S.$	Idem
U_{creat}/P_{creat}	$F = 1,17; N. S.$	Idem
Débito de sódio	$F = 0,08; N. S.$	Idem
C_{Na}/FG	$F = 0,32; N. S.$	Idem
U_{Na}/U_{creat}	$F = 0,37; N. S.$	Idem
Débito de potássio	$F = 0,17; N. S.$	Idem
U_{Na}/U_{K}	$F = 1,47; N. S.$	Idem

Análise dos resultados

Apresentamos na figura 12 uma expressão gráfica das variações médias de alguns dos parâmetros utilizados no nosso estudo (cfr., ainda, os quadros XIX e XX).

I — Pressão arterial média

A impressão global é que, na generalidade dos casos, a pressão arterial média não sofreu modificações muito intensas em relação com o exercício ortostático.

Todavia um exame mais atento dos resultados (fig. 13, quadros XX e XXI) permite verificar que o subgrupo dos nefropatas não hipertensos evidenciou um comportamento algo diferente do dos outros pacientes: enquanto estes tiveram uma ligeira tendência para a depressão dos valores da PAM (não significativa estatisticamente), o subgrupo dos nefropatas não hipertensos sofreu uma elevação média significativa da pressão arterial média.

II — Depuração do DTPA

As médias dos valores de base diferem conforme a classe etiológica (quadro XIX): mais elevadas nos pacientes normais do que nos patológicos, e mais elevadas nos normotensos do que nos hipertensos; o evidente significado fisiopatológico e prognóstico desta verificação é sobejamente conhecido.

Verifica-se uma diferença muito nítida entre o comportamento dos pacientes normais e o dos restantes pacientes, em resposta ao exercício ortostático (fig. 14; quadros XX e XXI): enquanto os primeiros responderam com uma significativa elevação da *clearance* glomerular, o conjunto dos pacientes não normais evidenciou um abaixamento mais ou menos significativo (sem diferenças

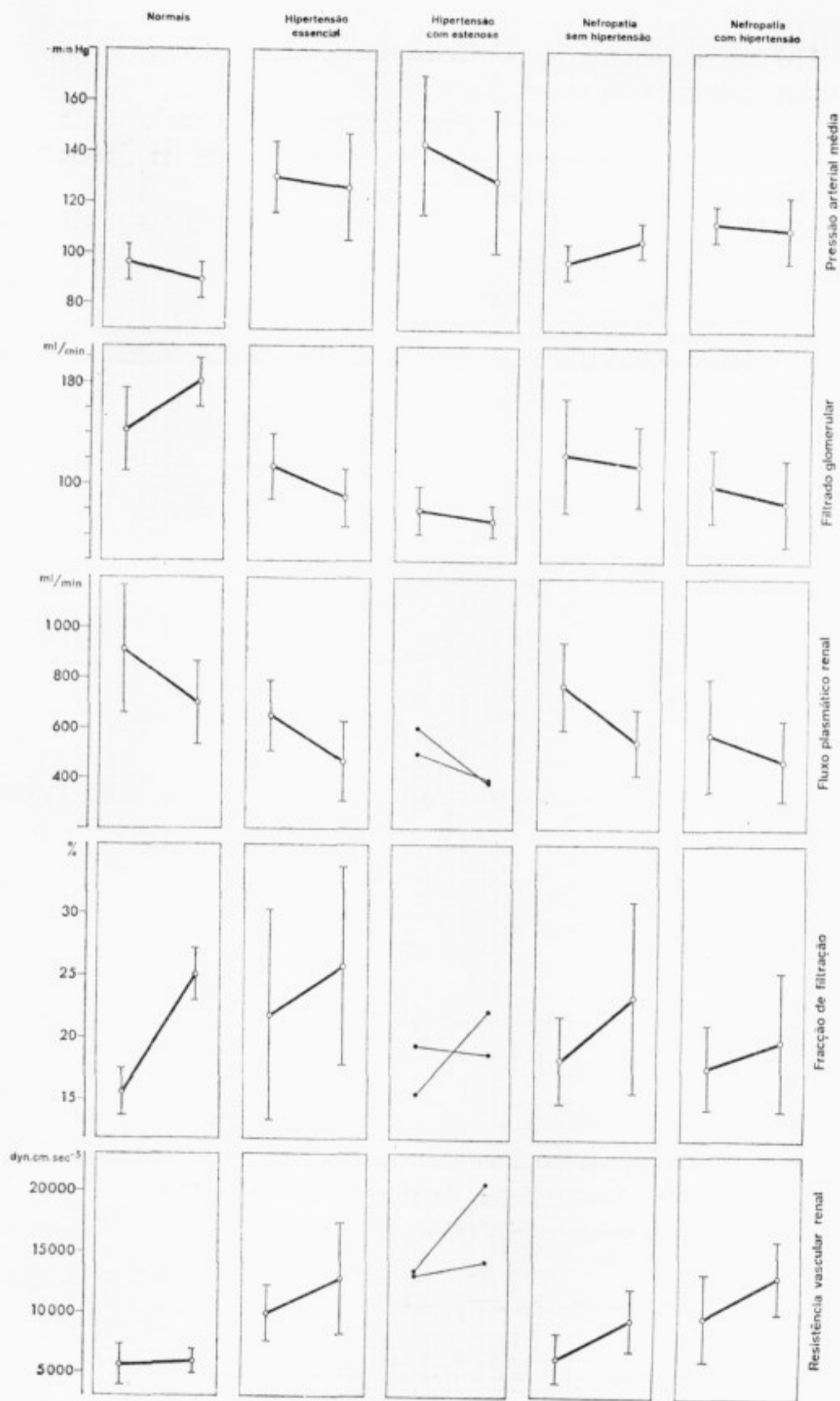


Fig. 12 — Variações médias da pressão arterial média, do filtrado glomerular (C_{DTPA}), do fluxo plasmático renal (C_{Hip}), da fracção de filtração e da resistência vascular renal.

notáveis entre as respectivas classes etiológicas). Esta divergência de comportamento contrasta com os dados fornecidos pela literatura (cfr. introdução).

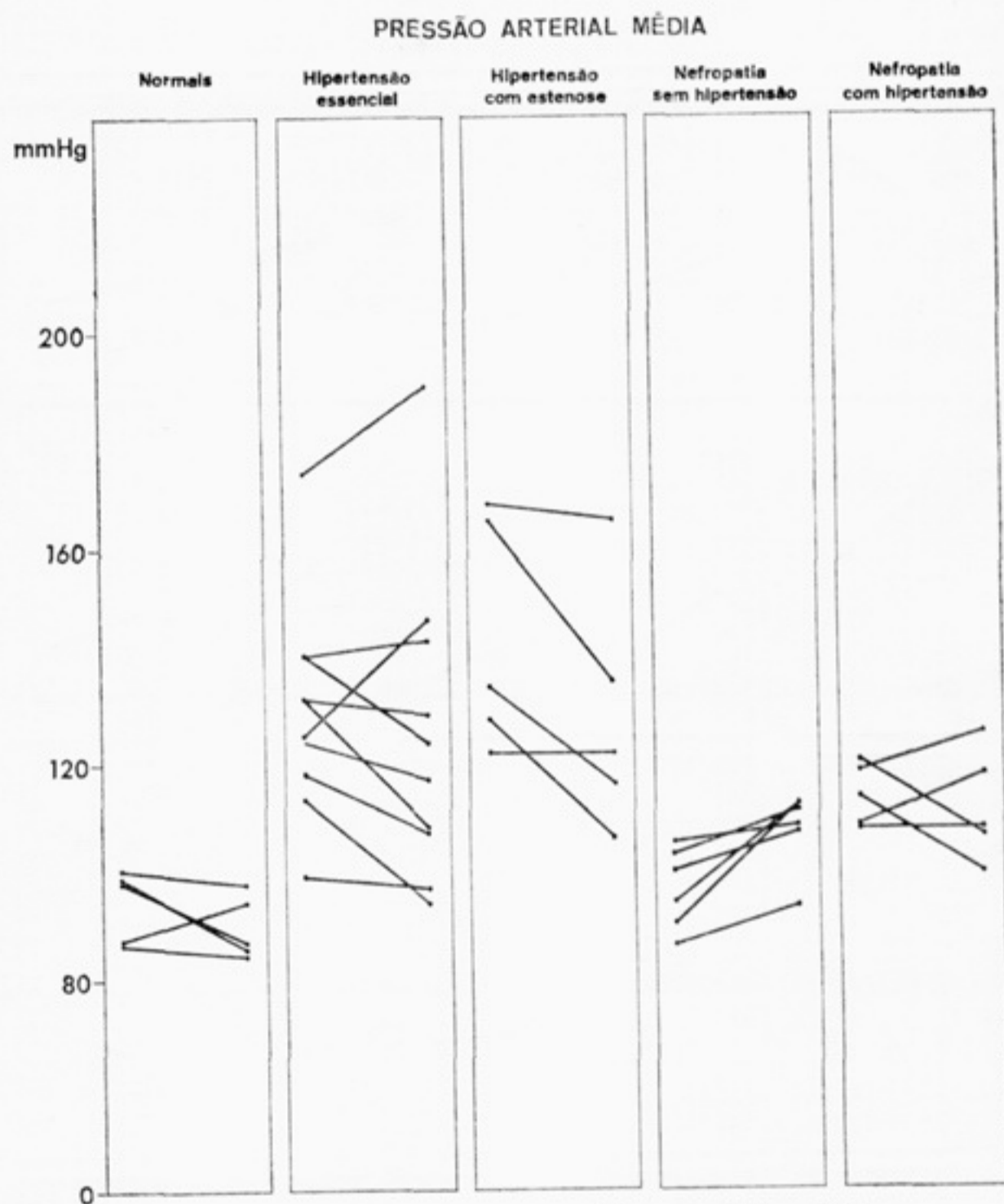


Fig. 13 — Variações da pressão arterial média.

III — Depuração do «Hippuran»

Os quadros XIX, xx e XXI referem-se apenas a valores considerados normais (isto é, superiores a 400 ml por

minuto em repouso), tidos como expressão do fluxo plasmático renal.

Também aqui, as médias dos valores de base diferem

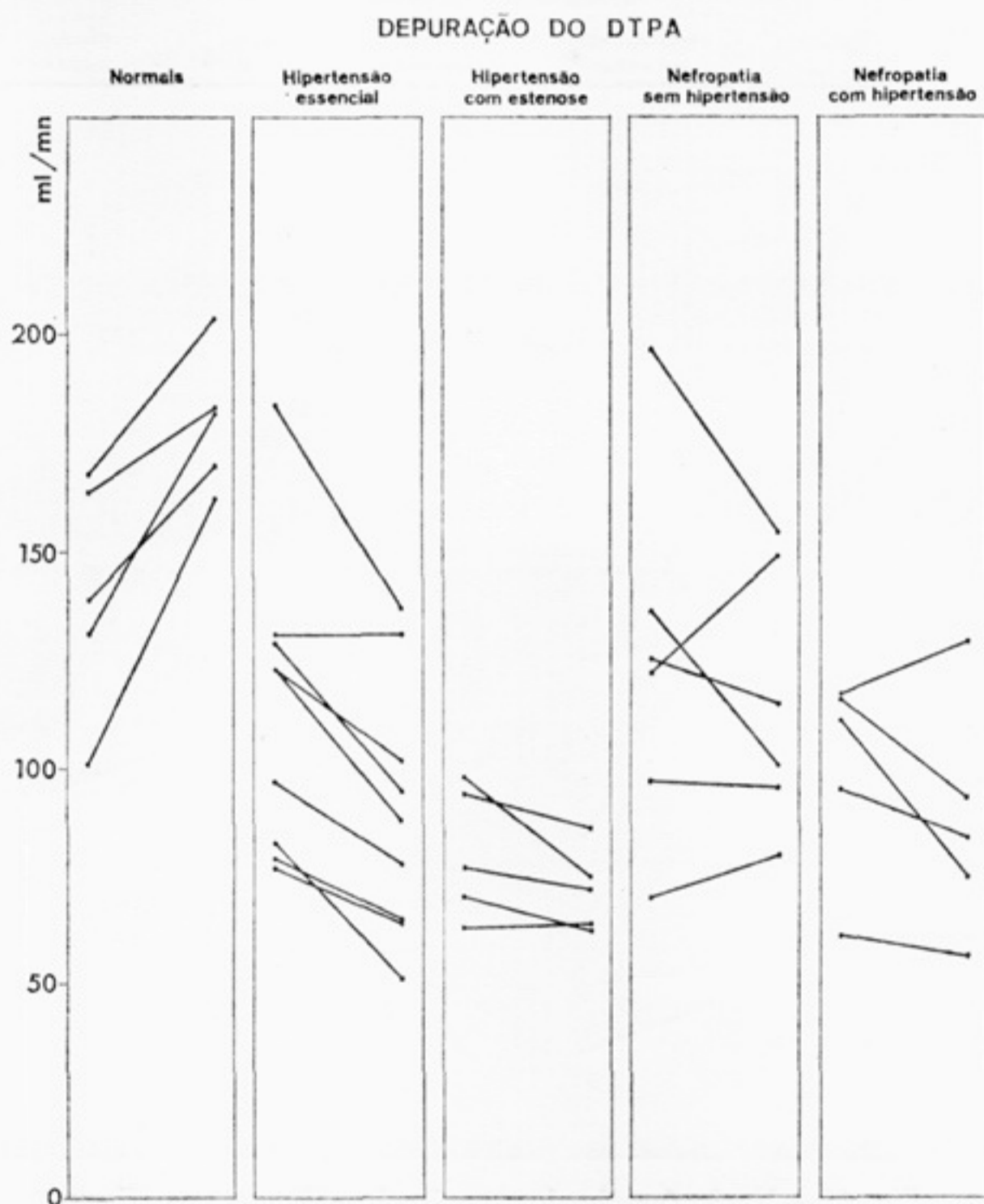


Fig. 14—Variações da depuração do DTPA (filtrado glomerular).

conforme a classe etiológica (quadro XIX), facto que é do conhecimento clássico. Verificámos, de resto, correlação negativa significativa entre os valores de base da *clearance* do «Hippuran» e os da pressão arterial média,

no conjunto dos nossos pacientes ($r = -0,531$; $n = 32$; $p < 0,01$).

Em resposta ao exercício físico observámos em

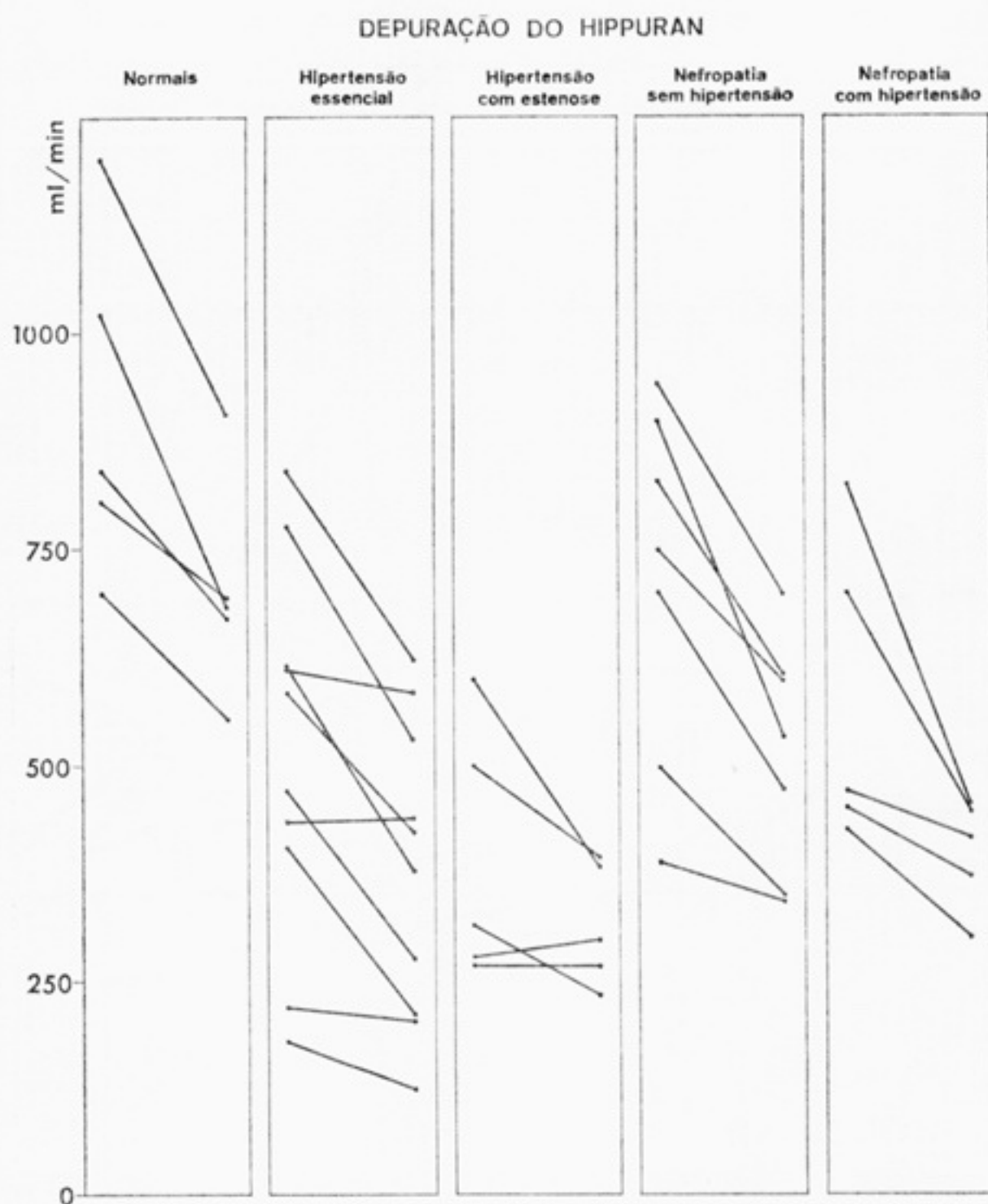


Fig. 15 — Variações da depuração do «Hippuran» (fluxo plasmático renal).

todas as categorias de pacientes depressão significativa da C_{Hipp} em relação aos valores de base (fig. 15, quadro xx). Não pudemos evidenciar sensíveis diferenças entre as diversas classes etiológicas (quadro XXI).

Dada a similitude biológica entre o «Hippuran» e o ácido para-amino-hipúrico (268), é provável que, de acordo com o que BUCHT *et al.* (63) e CASTENFORS (69) verificaram para o PAH, não tenha havido modificações do coeficiente de extracção do «Hippuran» provocadas pela marcha.

IV — Fracção de filtração

Este parâmetro apenas foi tomado em consideração nos pacientes com depurações superiores ao limite inferior aceite como normal.

Verificámos nos doentes com hipertensão essencial valores de base aumentados (quadro XIX), de acordo com as observações de GUEDON (148).

Em resposta ao esforço, a fracção de filtração elevou-se significativamente na quase totalidade dos pacientes (fig. 16; quadro XX). Essa elevação foi sensivelmente mais intensa nos indivíduos normais do que nos patológicos; tal impressão não pôde ser, todavia, confirmada pelo teste estatístico (quadro XXI).

V — Resistência vascular renal global

Os valores médios de base diferem conforme o grupo etiológico: mais elevados nos pacientes patológicos do que nos normais, são também mais elevados nos hipertensos do que nos normotensos (quadro XIX).

Como consequência do esforço, enquanto que os valores dos pacientes normais não sofreram modificações importantes (ao contrário do verificado por WHITE e ROLF (309), nos indivíduos doentes a resistência vascular renal elevou-se significativamente ($p < 0,05$); as modificações foram particularmente intensas nos dois grupos de nefropatas (fig. 17; quadro XX).

VI — Actividade renina plasmática

a) Valores de base:

Verificámos num voluntário normal (n.º 34) a inexistência

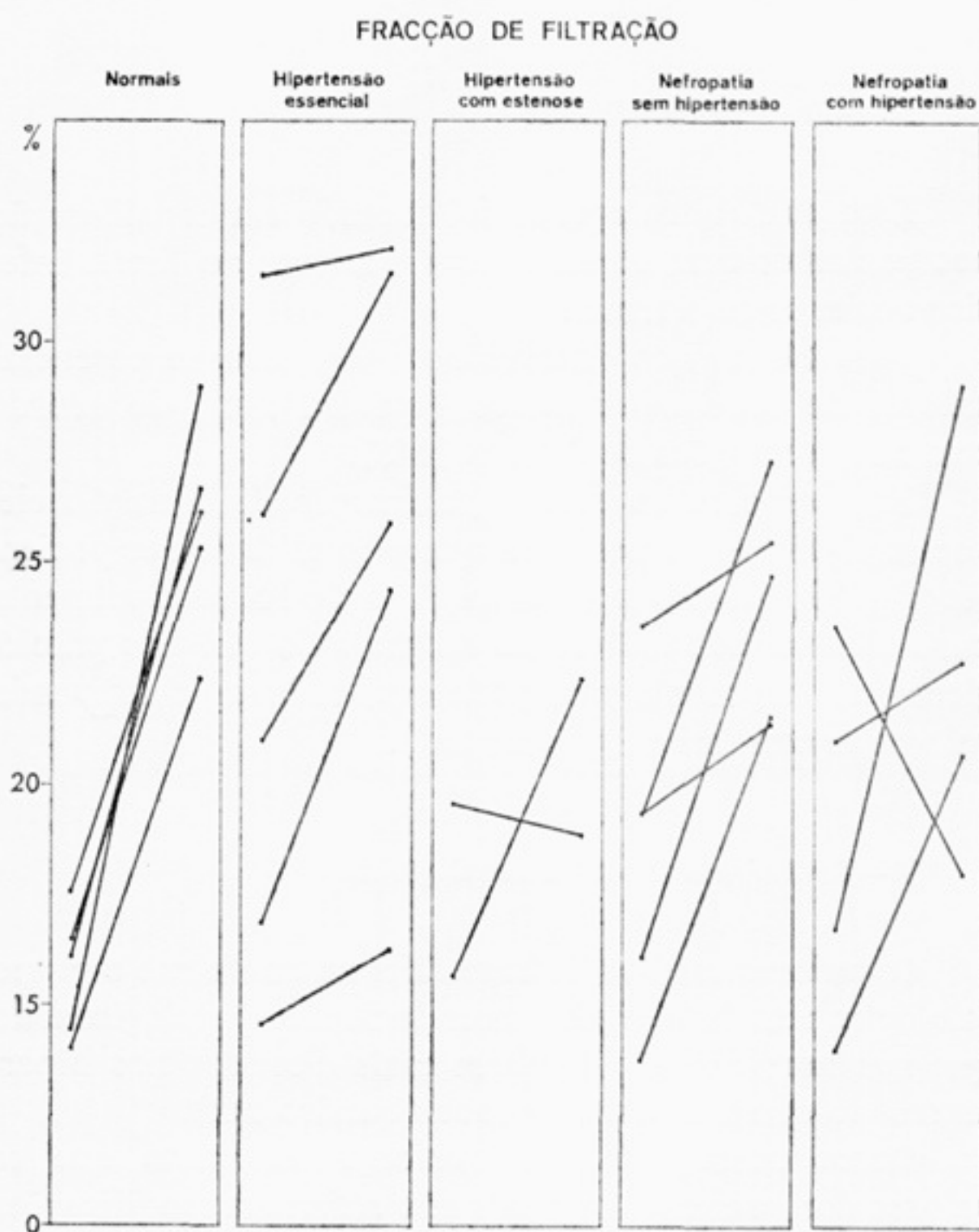


Fig. 16 — Variações da fracção de filtração.

tência de qualquer actividade mensurável no fim do período de clinostatismo; nos restantes pacientes nor-

mais a ARP era relativamente baixa (entre 4 e 8 ng/l/min).

De maneira largamente variável, todos os pacientes patológicos apresentaram actividades mensuráveis no

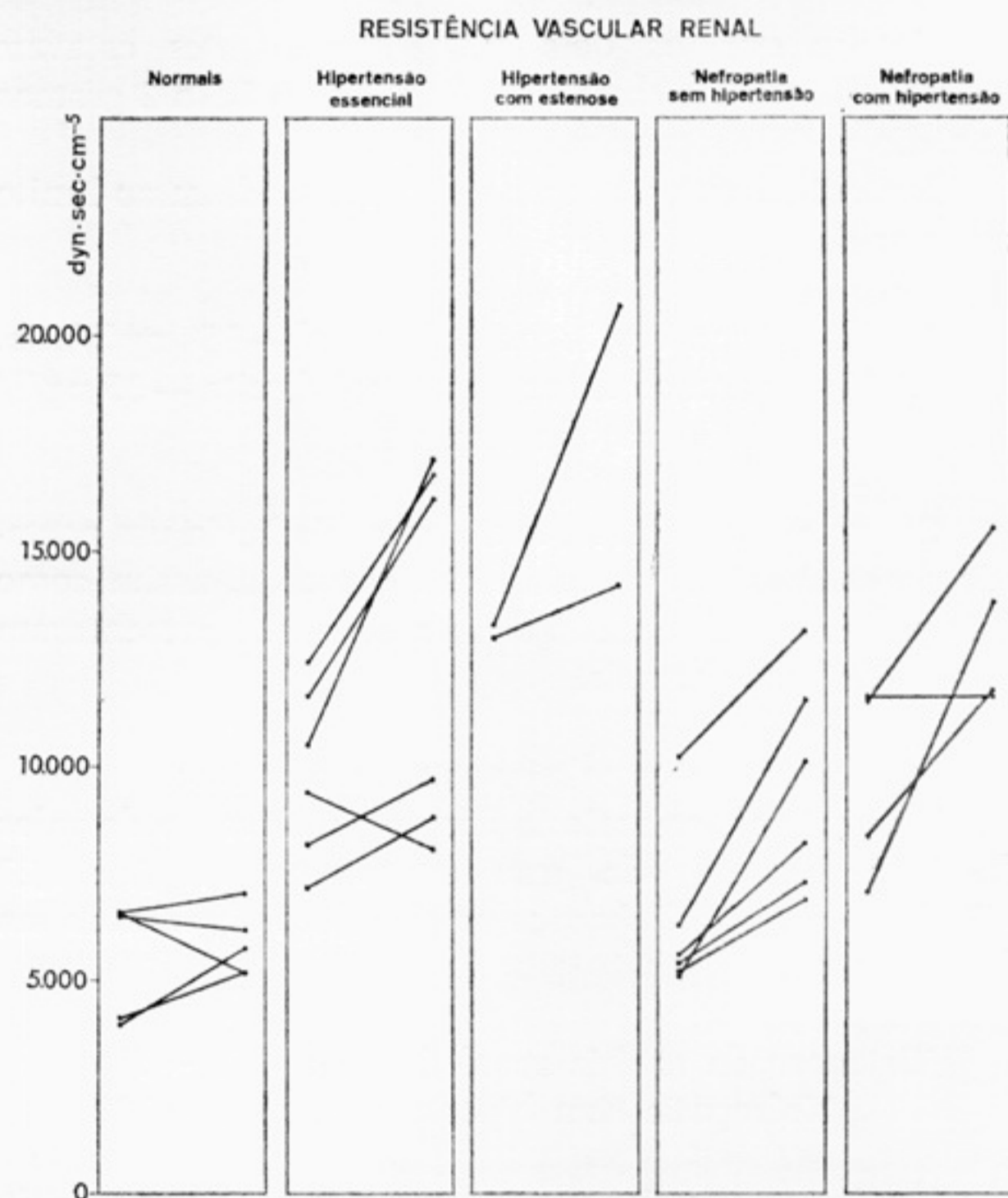


Fig. 17 — Variações da resistência vascular renal.

fim do período de repouso; os valores observados estenderam-se desde 1 a 238 ng/l/min. Os números eram superiores aos valores normais em 4 doentes apenas:

n.º 6 — estenose da artéria renal esquerda com hipertensão — 71 ng/l/min.

- n.º 28 — estenose da artéria renal direita com hipertensão acentuada — 278 ng/l/min.
n.º 27 — nefropatia sem hipertensão — 49 ng/l/min.
n.º 22 — nefropatia com hipertensão — 46 ng/l/min.

Note-se que os dois primeiros doentes estavam submetidos a dieta «sem sal», isto é, com 1,5 a 2 gramas de sódio por dia, aproximadamente.

Em dois doentes os valores correspondiam ao limite superior da normalidade:

- n.º 4 — estenose bi-arterial renal — 35 ng/l/min.
n.º 16 — estenose da artéria renal direita — 35 ng/l/min (regime sem sal).

Os restantes doentes, entre os quais havia um portador de estenose da artéria renal esquerda, assim como dois pacientes submetidos a dieta sem sal, apresentaram valores de base normais.

b) Modificações pelo ortostatismo activo:

Verificámos, na maioria dos casos, elevação do valor da ARP (fig. 18) de grau muito variável (de 1,27 a 8,00 vezes). Sublinham-se as elevações observadas em dois doentes:

Estenose da artéria renal direita: 278 → 556
Nefropatia sem hipertensão: 49 → 389

Verificámos, todavia, ausência de qualquer modificação, em relação aos valores de base, num dos voluntários normais e num hipertenso essencial. Observámos, ainda, depressão da actividade num hipertenso essencial (em quem o valor de base era diminuto), e num doente com estenose da artéria renal esquerda (em quem, pelo contrário, a actividade de base era superior ao limite normal).

Não observámos qualquer correlação entre as variações da actividade renina plasmática e as da fracção de filtração, da resistência vascular renal, da diurese ou dos

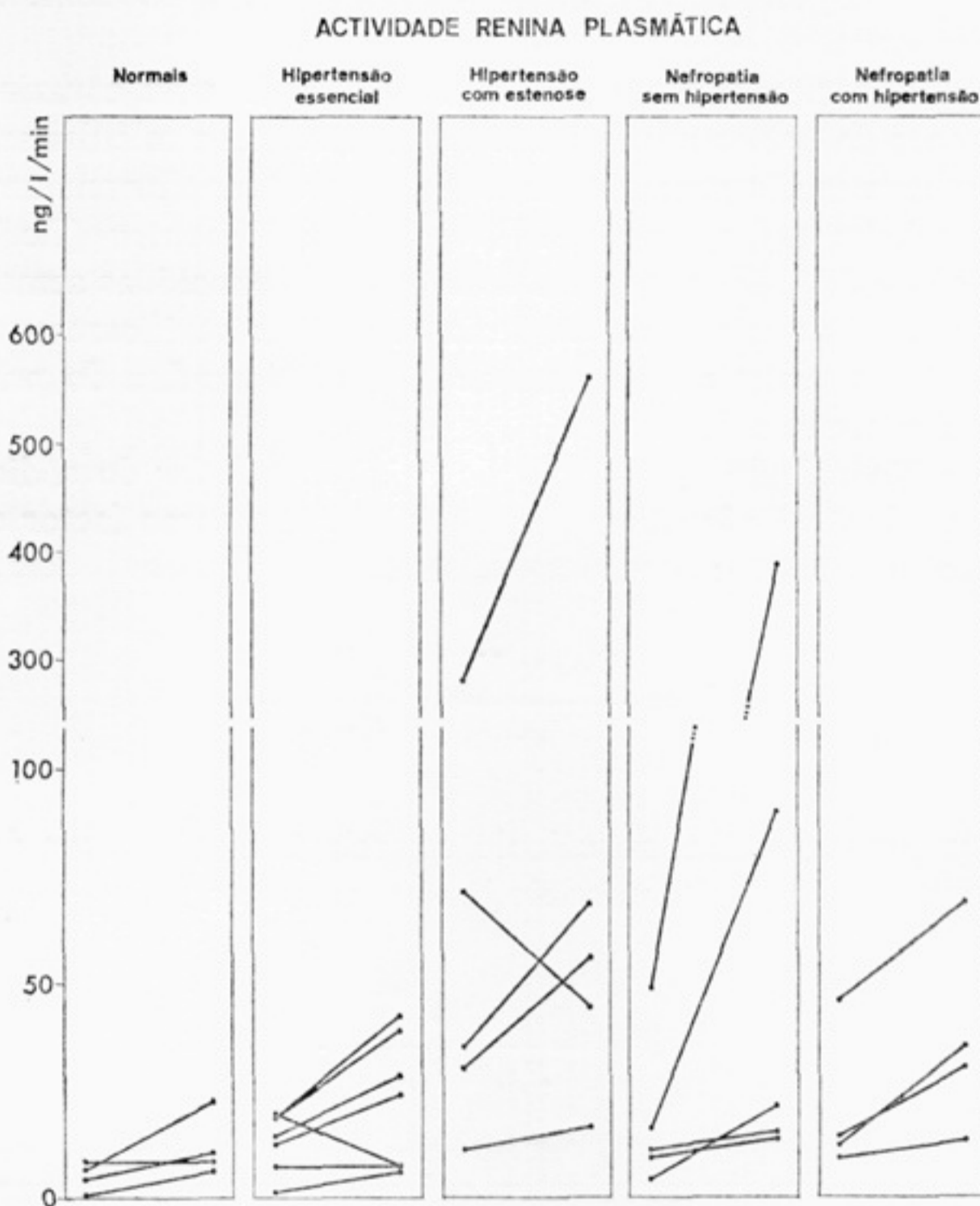


Fig. 18 — Variações da actividade renina plasmática.

débitos de sódio e de potássio. Também não encontramos qualquer ligação entre os valores de base da ARP e os da pressão arterial média ou da *clearance* do «Hippuran».

VII — Fluxo urinário

Os débitos urinários registados caracterizaram-se pela sua larga variabilidade; poderia pôr-se a questão da exactidão da sua medida, especialmente para débitos pequenos.

Não nos pareceu haver condições de mau esvaziamento da bexiga nos doentes estudados. Pode calcular-se, embora muito grosseiramente, que para transformar um quociente *esforço/repouso* (real) de 0,40 noutra (fictício) de 2,00, em condições de tempos e de medidas semelhantes às que utilizámos, seria necessário verificarem-se resíduos vesicais da ordem de 50 a 60 % no fim do primeiro período de estudo.

No cálculo da *fracção de rejeição tubular* do sódio em relação à *clearance* do DTPA intervém como factor o débito urinário:

$$R = \frac{U_{Na} \times V}{P_{Na}} \times \frac{1}{C_{DTPA}}$$

em contrapartida, no cálculo em relação à *clearance* da creatinina, o débito urinário já não intervém:

$$R' = \frac{U_{Na} \times P_{creat}}{P_{Na} \times U_{creat}}$$

Comparámos os quocientes *esforço/repouso* correspondentes às duas modalidades de cálculo, em 16 pacientes, e verificámos que estavam estreitamente correlacionados ($r = 0,891$; $p < 0,001$).

Supomos poder concluir, pois, que a influência de um sempre possível erro de medição dos débitos urinários não terá perturbado os nossos resultados de maneira evidente.

Parece poder afirmar-se que houve sensível diferença entre a resposta dos pacientes normais e a dos patológicos, ao ortostatismo activo: enquanto nos primeiros o

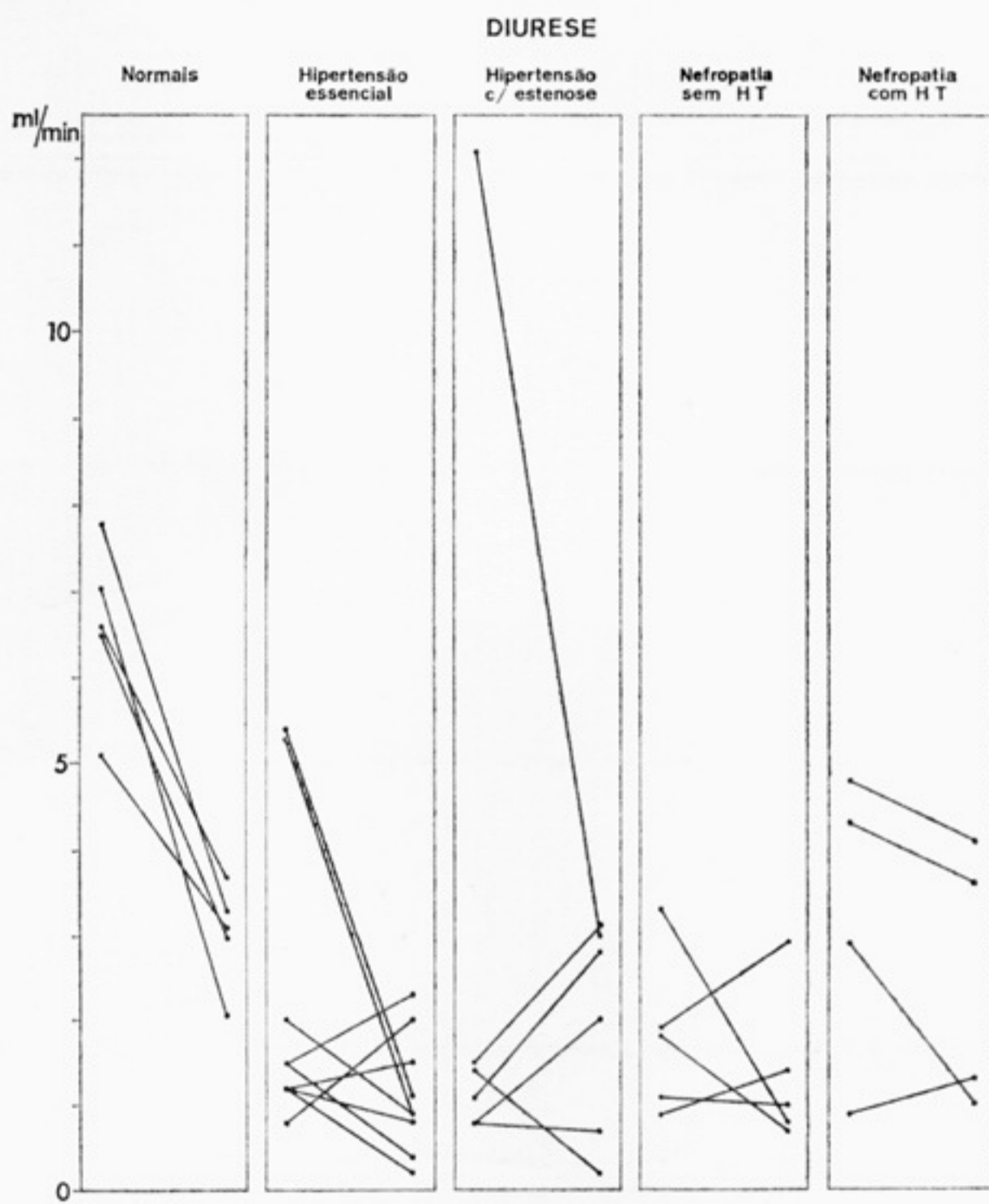


Fig. 19 — Variações do débito de urina.

volume da diurese sofreu abaixamento significativo e regular, nos segundos as modificações exerceram-se irregularmente quer no sentido do aumento quer no da diminuição (fig. 19; quadro xx).

Verificámos em 5 pacientes normais que os valores basais da *fracção de rejeição tubular do líquido filtrado*

se situavam entre 3,8 e 6,3 %, sofrendo regular e sensível depressão durante o exercício. Nos pacientes patológicos as modificações induzidas pelo esforço exerceram-se

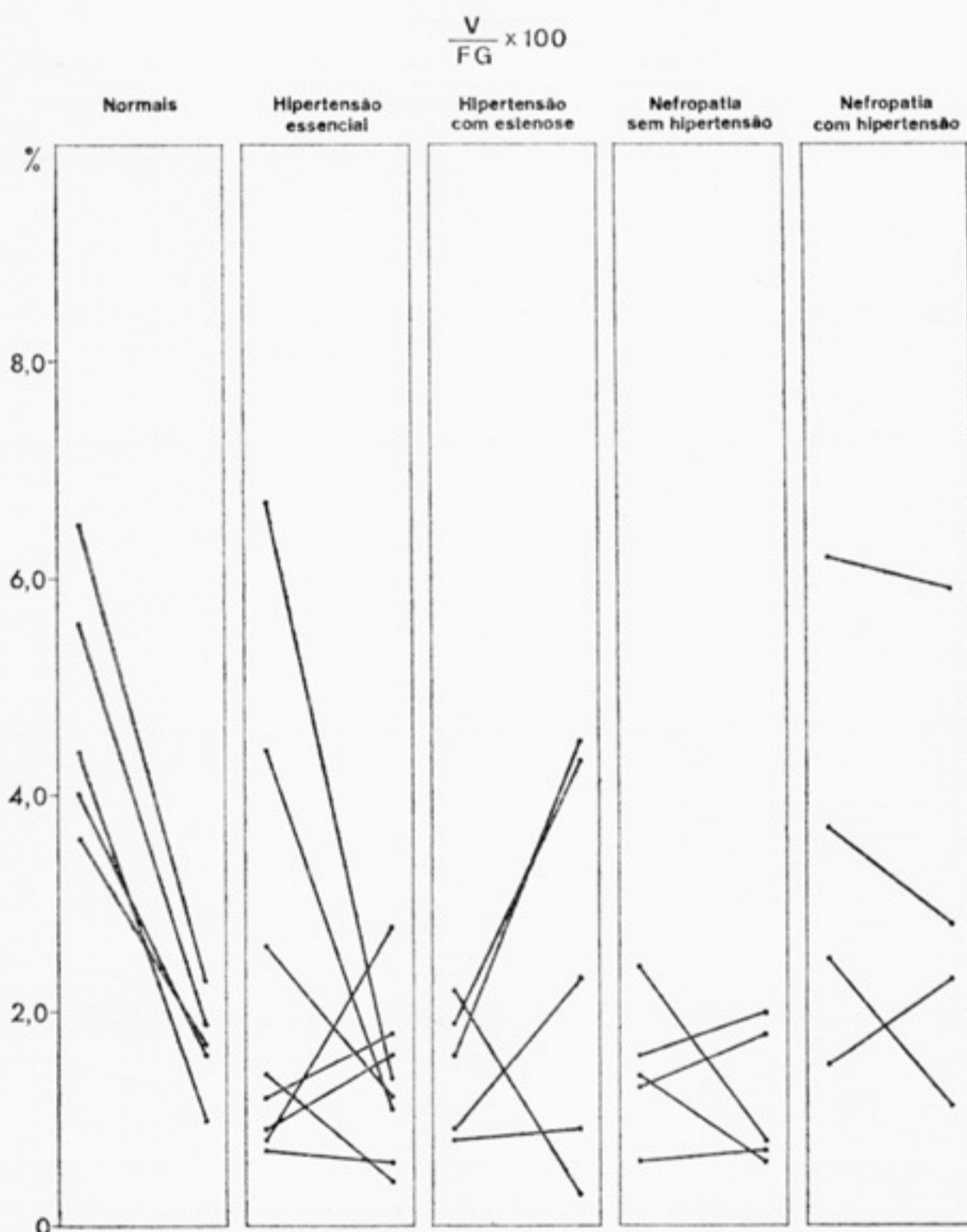


Fig. 20 — Variações da fracção de rejeição tubular do líquido filtrado.

indistintamente em qualquer dos sentidos; não foi possível estabelecer ligação significativa entre as modificações médias observadas e a natureza do processo patológico (fig. 20; quadros XVIII, XX e XXI).

VIII — Excreção do sódio

A apreciável diferença entre os valores de base da excreção sódica dos pacientes normais e os dos indivíduos

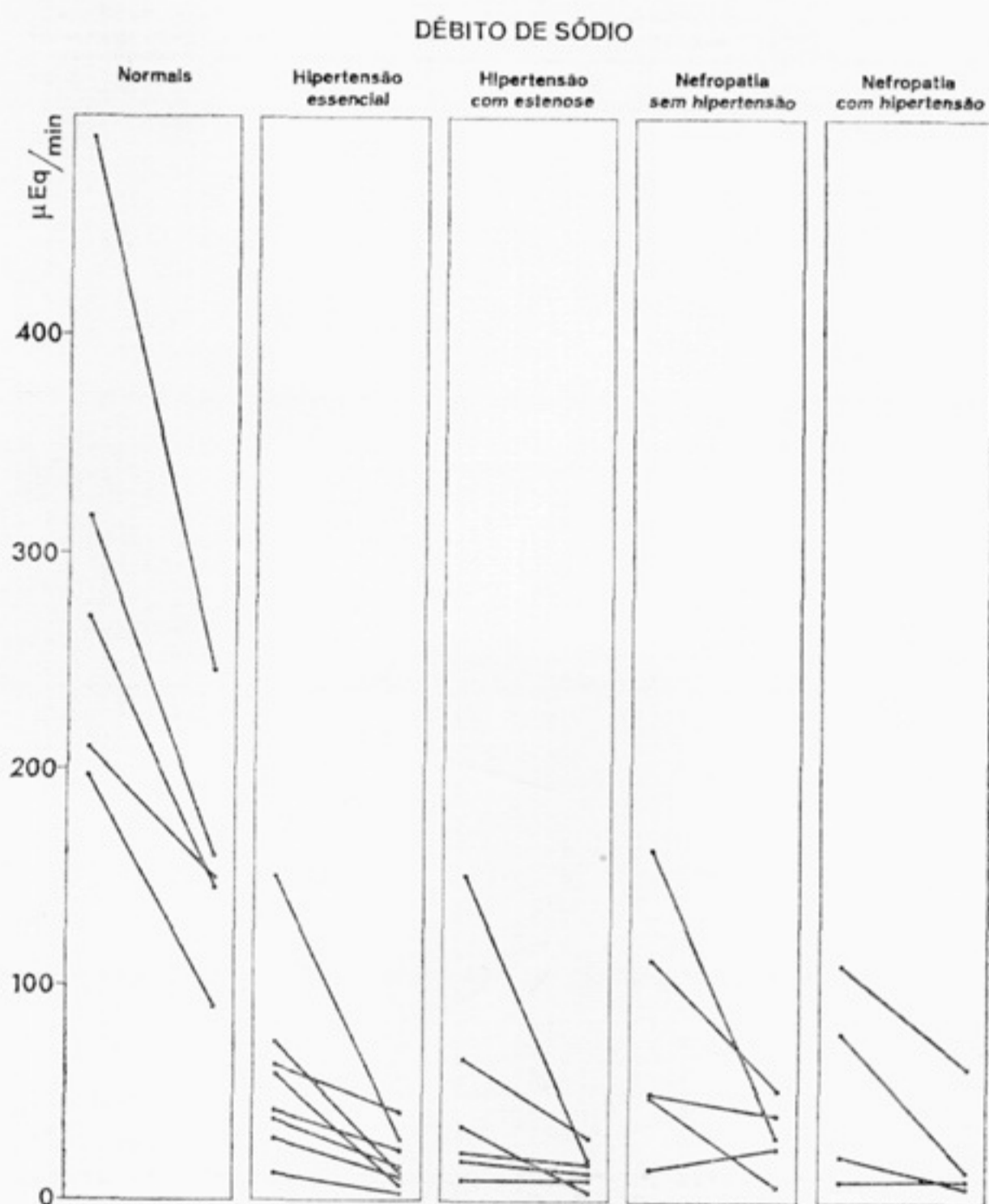


Fig. 21 — Variações do débito urinário de sódio.

doentes é, provavelmente, de origem alimentar, dado que não submetemos os primeiros à dieta hospitalar.

O débito de sódio sofreu, de modo geral, uma depressão sob a influência do ortostatismo activo (fig. 21;

quadro xx). Essa depressão foi mais intensa e mais regular nos indivíduos normais; o abaixamento médio

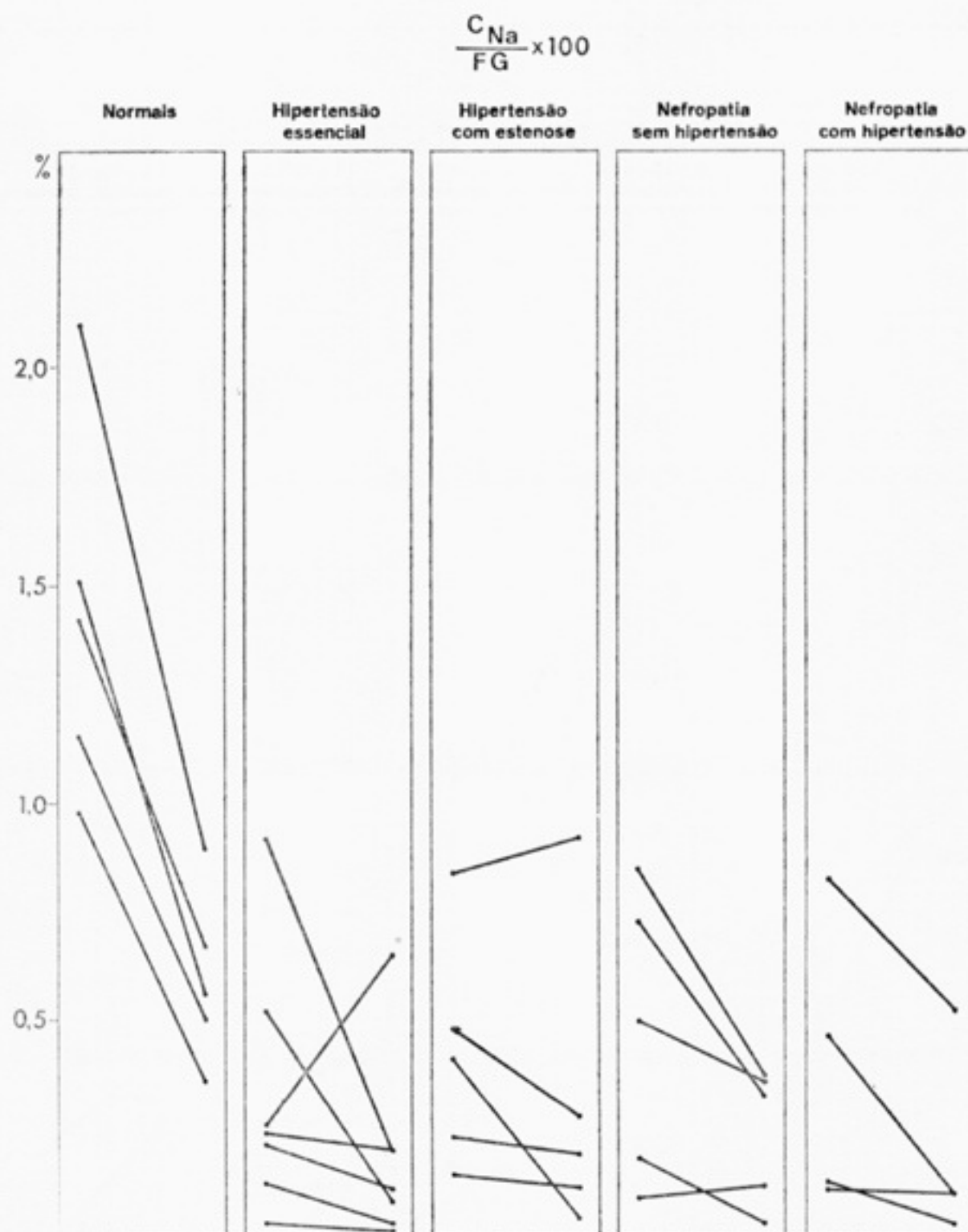


Fig. 22 — Variações da fracção de rejeição tubular do sódio filtrado.

não foi significativo nos hipertensos com estenose arterial renal e nos nefropatas sem hipertensão.

As variações da fracção excretada do sódio filtrado acompanharam as do débito do sódio (fig. 22); havia

entre elas estreita correlação ($r = 0,902$; $n = 26$; $p < 0,001$).

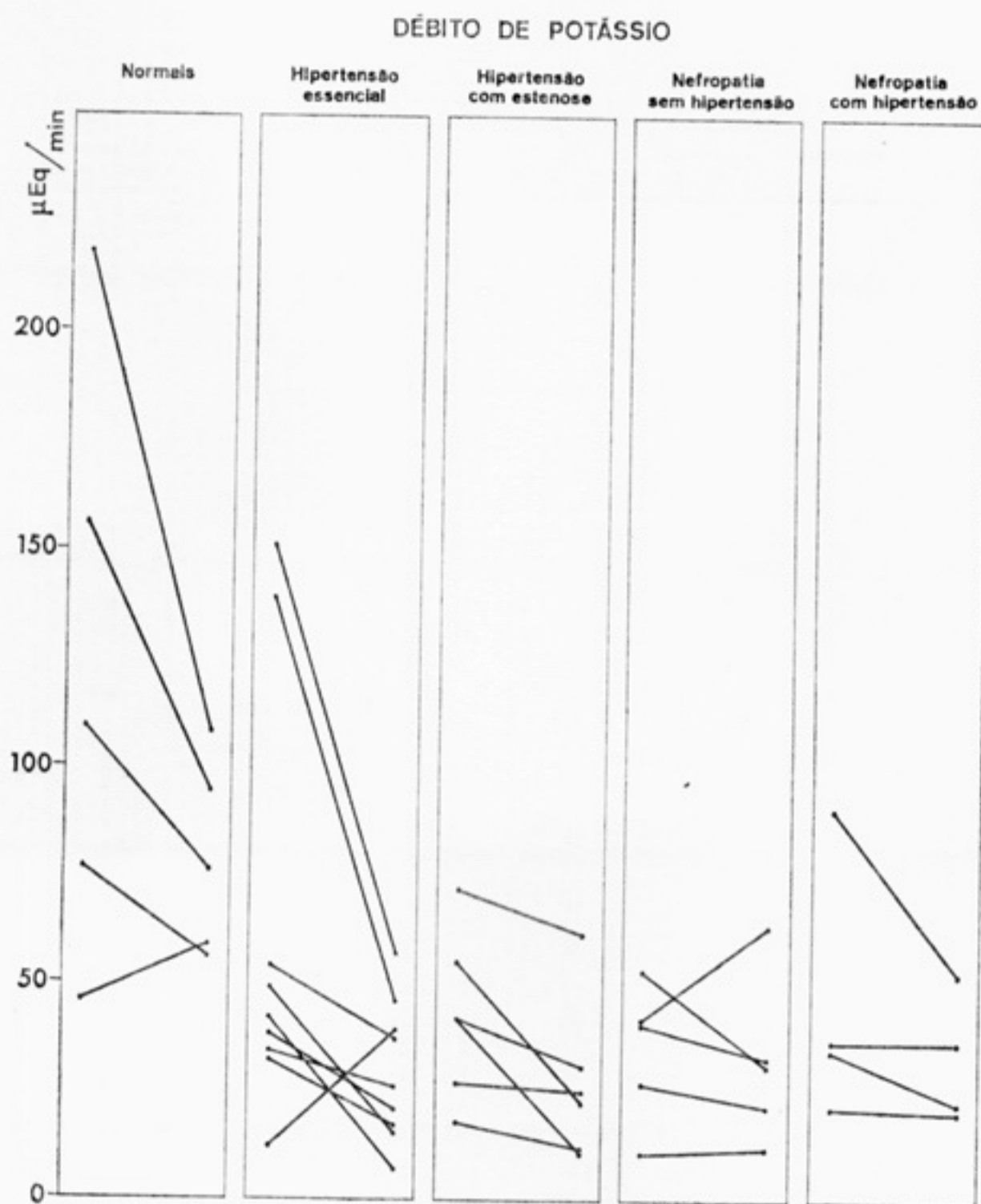


Fig. 23 — Variações do débito urinário de potássio.

IX — Excreção do potássio

Verificámos, em geral, abaixamento acentuado do débito do potássio, sob as condições de exercício (fig. 23; quadro xx); essa depressão foi mais nítida em relação aos valores de base mais elevados. Por outro lado, a

depressão da excreção do potássio foi pouco nítida nos nefropatas com ou sem hipertensão.

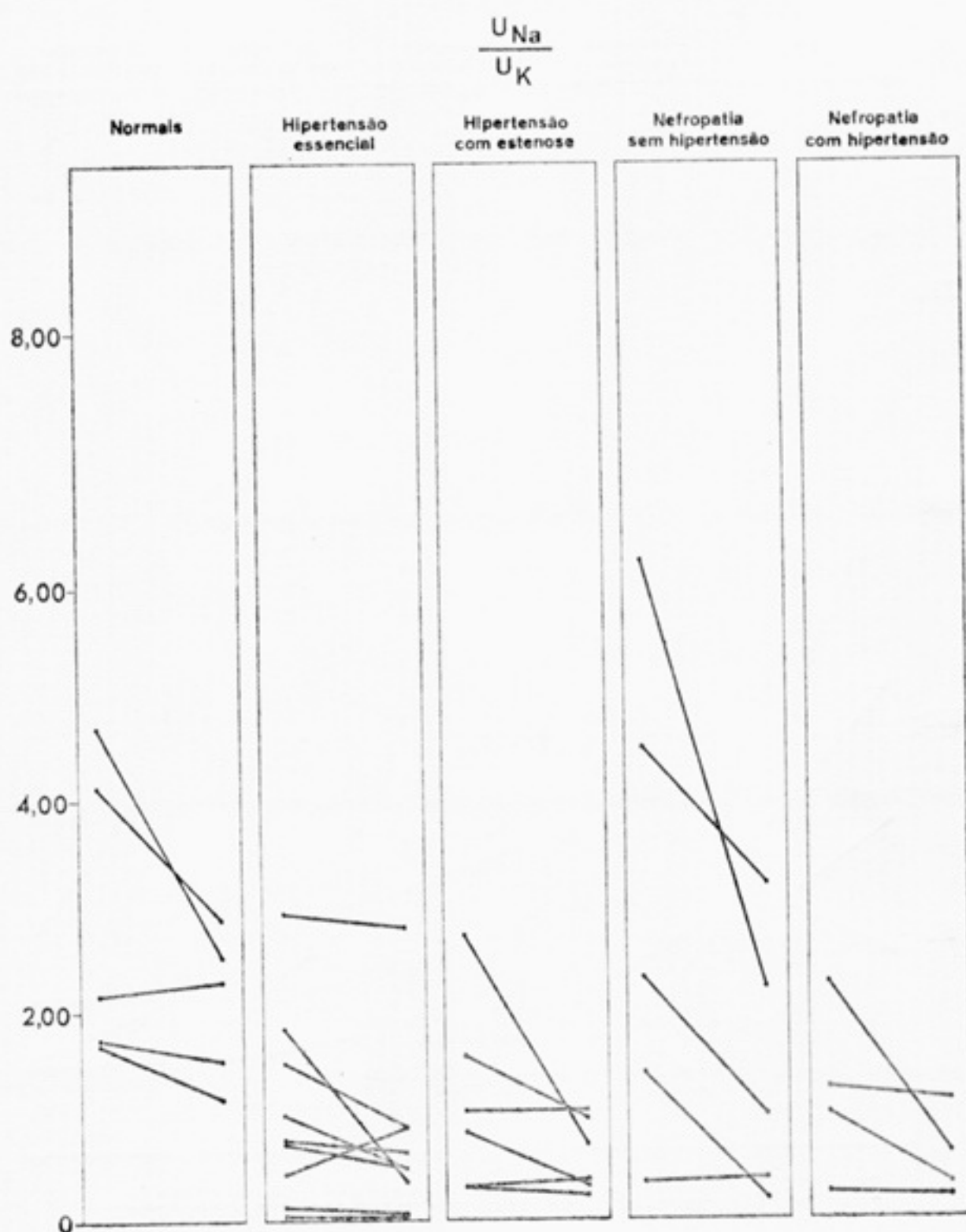


Fig. 24 — Variações do quociente das excreções do sódio e do potássio.

O quociente U_{Na}/U_K baixou sob o efeito do exercício ortostático (fig. 24).

*
* *

Se voltarmos a fazer incidir a nossa atenção sobre as figuras que ilustram este capítulo, verificaremos que o grupo dos pacientes normais dá uma impressão de regularidade ou homogeneidade das respostas: os valores, em geral próximos uns dos outros, variam paralelamente no mesmo sentido; em contrapartida os indivíduos patológicos dão uma impressão de grande disparidade nas suas respostas ao exercício.

Examinaremos nos capítulos subsequentes o possível significado das nossas verificações à luz de alguns dos grandes dados morfofisiológicos e fisiopatológicos renais.

CAPÍTULO IV

A HEMODINÂMICA RENAL E A FORMAÇÃO DA URINA PRIMITIVA

FILTRAÇÃO GLOMERULAR; CIRCULAÇÃO RENAL

Propomo-nos fazer, neste capítulo e nos seguintes, uma resenha, necessariamente incompleta, das grandes funções renais com que, mais de perto, se relaciona o objecto do nosso estudo. Constituindo o funcionamento renal um todo harmoniosamente integrado, inseparável, por outro lado, da influência de numerosos factores extra-renais de natureza hemodinâmica, nervosa ou hormonal, a limitação e o parcelamento de tão importante matéria corresponde apenas a um objectivo de simplificação e sistematização textual.

A primeira função do rim é, naturalmente, a formação da urina, solução aquosa que contém numerosos produtos do catabolismo orgânico, substâncias estranhas ao organismo e substâncias neoformadas através da função dita antitóxica. Com estes produtos destinados primariamente à excreção, a urina contém água e muitos dos constituintes solúveis do organismo.

Regulando o ritmo a que todas estas substâncias devem ser excretadas ou recuperadas, os rins mantêm a sua concentração no meio interno dentro dos limites normais; as variações do volume, cor ou densidade das

urinas emitidas são o resultado dos contínuos ajustamentos necessários a esse equilíbrio humoral. Assim, além de prevenir a acumulação das substâncias indesejáveis, os rins regulam todos os espaços líquidos do corpo, modulando paralelamente as concentrações de variadas substâncias biologicamente activas.

O peso dos rins não é mais do que 1/200 do peso somático; recebem, todavia, uma quantidade de sangue equivalente à quarta parte do débito cardíaco. Este facto tornou-se mais significativo a partir do momento em que ao conhecimento da hemodinâmica renal global se juntou uma descrição da circulação intra-renal intimamente ligada aos complexos mecanismos de formação da urina.

A constituição do nefrónio, unidade morfológica e fisiológica do parênquima renal, é bem conhecida (fig. 25); referir-nos-emos sucessivamente a cada uma das suas partes, sem o separar da rede vascular com a qual ele entra em íntima relação topográfica e fisiológica.

A — FUNÇÃO GLOMERULAR

O primeiro estágio da produção da urina é a formação do *filtrado glomerular*. Este não é um produto da actividade metabólica do rim; a energia necessária para a sua formação é fornecida pela contracção do miocárdio e transmitida ao glomérulo pela pressão sanguínea que reina na arteríola pré-glomerular.

Dados morfológicos

O glomérulo é, essencialmente, um novelo capilar ricamente dividido e anastomosado, em relação com o início do ducto urinífero. A estrutura filtrante é a parede glomerular, constituída por uma membrana basal cuja face vascular é revestida por um endotélio enquanto que a face capsular é coberta por um epitélio; verifica-se, pois, a existência de três camadas, disposição diferente da da

generalidade dos capilares, em que a membrana basal é revestida exteriormente por uma camada conjuntiva (152).

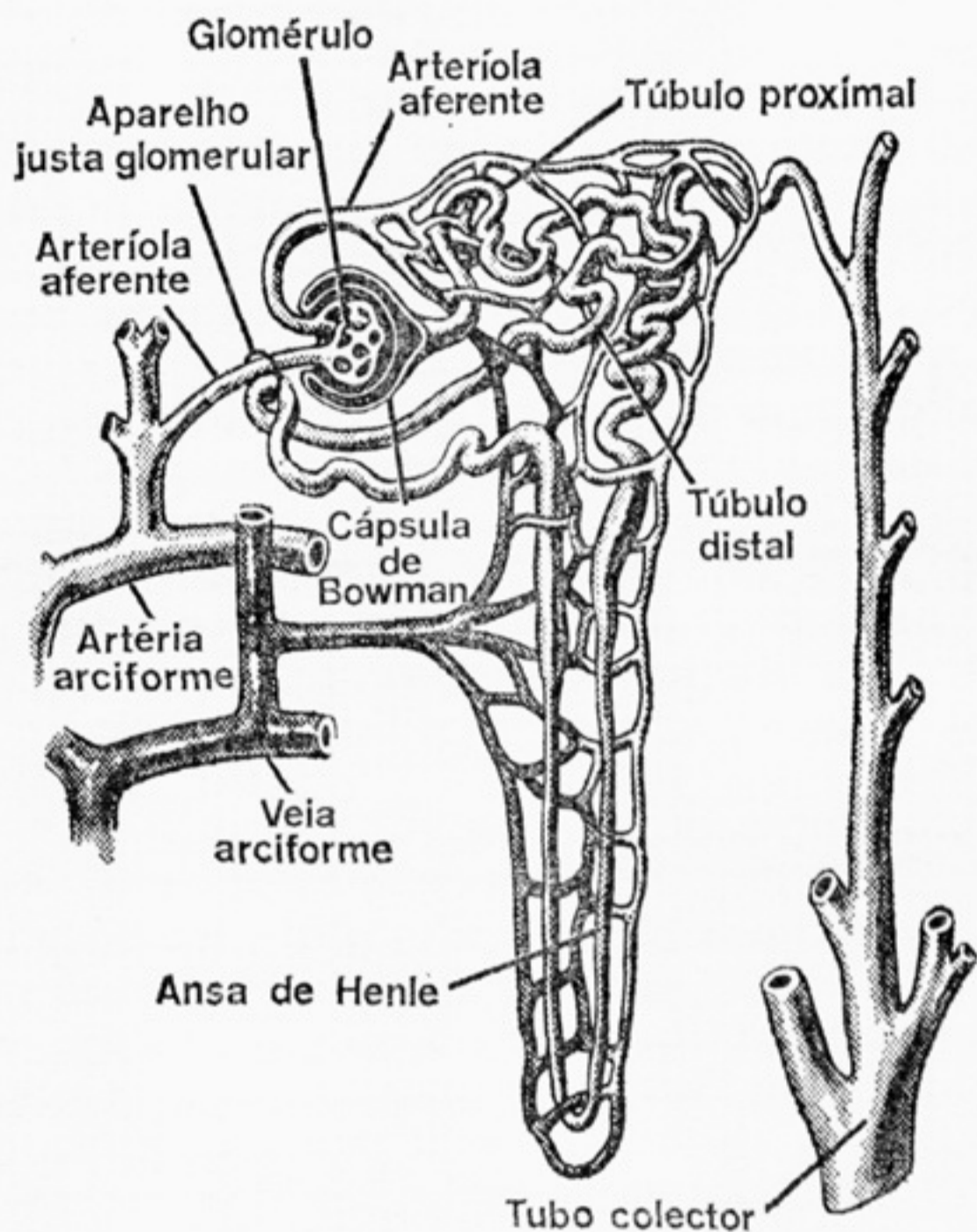


Fig. 25 — Esquema do nefrônio (reproduzido de GUYTON (150), com a amável autorização do Autor e do Editor).

O endotélio é formado por células largas e achatadas, cujos núcleos se salientam no interior do capilar; o citoplasma acumula-se à volta dos núcleos e adelgaça-se para a periferia. A parte mais delgada mede 200 a 300 Å de espessura e é atravessada por numerosos poros cujo diâmetro vai de 500 a 1 000 Å, o que lhe valeu o nome de *membrana fenestrada*; trabalhos recentes mos-

tram que cada um destes poros é obturado por fino diafragma citoplásmico.

A membrana basal é uma lâmina contínua de natureza mucopolissacarídica. A sua estrutura é hialina ou discretamente fibrillar; a microscopia electrónica permitiu observar três zonas diferentes: uma zona central densa, a *lâmina densa*, forrada de um lado e do outro por zonas mais claras, as *lâminas raras* interna e externa. A espessura da membrana basal varia, conforme a idade, de 1 500 a 3 500 Å; alguns autores descreveram a existência de poros, aspectos que são, com toda a probabilidade, devidos a artefactos de fixação.

A célula epitelial, ou *podócito*, possui grandes dimensões e abundante citoplasma. Do corpo partem numerosos prolongamentos citoplásmicos, as *trabéculas*, orientadas paralelamente à membrana basal e que se apoiam nesta por meio de finas expansões, os *pedicelos*. Os pedicelos de uma célula engrenam-se com os da célula vizinha, realizando-se assim um entrelaçado lacunar no seio do qual circula a urina primitiva: *aparelho lacunar pericapilar*.

Na sua base de implantação sobre a membrana basal os pedicelos estão separados por espaços de uns 2 500 Å, obturados, todavia, por delgados diafragmas citoplásmicos.

A permeabilidade da parede glomerular é manifesta: permite a passagem de proteínas estranhas de peso molecular inferior a 70 000.

Formação da urina primitiva

O processo de transferência da água e substâncias dissolvidas do interior do capilar glomerular para o espaço capsular de BOWMAN é interpretado classicamente como uma *filtração*; associa-se a esta um mecanismo de *difusão*.

a) *Filtração glomerular*:

O novelo glomerular é perfundido a uma pressão superior à pressão colóido-osmótica do plasma. Desta maneira não se verifica no glomérulo o *equilíbrio de STARLING* entre as pressões colóido-osmótica e hidrostática realizado noutros leitos capilares (29).

A pressão eficaz de filtração é, na realidade, considerada como igual à pressão sanguínea nos glomérulos, diminuída das pressões que se exercem em sentido oposto: pressão oncótica e contrapressão reinante no espaço de BOWMAN.

Calcula-se que a pressão intraglomerular corresponde aproximadamente a 60 % da pressão arterial média sistêmica, ou, seja, 60 a 70 mmHg (223). A pressão oncótica é da ordem de 25 a 30 mmHg; a contrapressão intracapsular, considerada aproximadamente igual à pressão intersticial obtida por punção com uma agulha, seria de 10 a 25 mmHg (150, 152, 223).

Desta maneira a pressão eficaz de filtração é reduzida, da ordem de 10 a 30 mmHg; o fluxo urinário deveria interromper-se inevitavelmente em relação com depressões relativamente pouco acentuadas da pressão arterial média. Se tais números são exactos, é forçoso, pois, concluir que o processo de filtração não é o único responsável pela formação da urina primitiva.

Diga-se de passagem, com BLACK (29), que, na medida em que a filtração é a separação de um sólido e de um líquido, sem alteração da fase líquida, o termo usual de «filtração glomerular» é inadequado. Tornou-se, todavia, tão familiar que é preferível mantê-lo, tanto mais que sublinha a natureza do processo de retenção de proteínas e de livre trânsito de iões e pequenas moléculas.

b) *Difusão:*

Seria o resultado de movimentos próprios das moléculas, exercendo-se mesmo na independência da pressão hidrostática, desde que exista uma diferença de concentração entre os dois lados da parede glomerular.

Este mecanismo parece assumir proporções bastante importantes; estudos meticolosos fazem crer que em relação com a transferência das moléculas de hemoglobina o processo de difusão é 3,3 vezes mais eficaz que

o de filtração. O gel que constitui a parede glomerular embeber-se-ia e deixaria passar a água e os seus solutos, em função dos respectivos coeficientes de difusão (77, 48).

Seja qual for o processo de transferência, o resultado final é a passagem, para o espaço capsular, de um líquido com a composição de um *ultrafiltrado* de plasma, como foi provado por RICHARDS pelas suas experiências de micropunção do espaço capsular ou do túbulo proximal. Na realidade a microanálise do conteúdo demonstrou a sua pobreza em proteínas, e que a sua concentração em cristalóides é praticamente semelhante à do plasma.

Valor médio do filtrado glomerular; circunstâncias que modificam o seu volume

O filtrado glomerular, medido pela técnica das *clearances* (cfr. cap. II), é de 130 mililitros por minuto, aproximadamente, no homem normal médio em decúbito. Valores desta ordem correspondem à massa filtrada quotidiana de 180 litros, ou, seja, 60 vezes o volume total do plasma (29).

Em comparação com os valores obtidos em decúbito, nas condições consideradas basais (¹), verifica-se, geralmente, depressão do volume do filtrado glomerular na hipotensão postural, na dor, na desidratação; examiná-mos em pormenor, na introdução a este trabalho, as informações da literatura quanto às modificações consequentes ao exercício físico e ao ortostatismo.

De maneira geral, estas modificações são o resultado da diminuição do desnível «transparietoglomerular» de pressões, consequência da diminuição da pressão arterial sistémica, ou da vasoconstrição das arteríolas pré-glomerulares com conservação daquela, conforme os casos.

(¹) Vid. nota pág. 2.

Como dissemos já (cfr. pág. 114; quadros XVIII, XIX e XX), as nossas observações revelaram nítidas diferenças entre o comportamento dos pacientes normais e o dos restantes pacientes quanto à variação do filtrado glomerular no decurso do ortostatismo activo: enquanto os primeiros experimentaram significativa elevação da *clearance* glomerular (facto não observado por qualquer dos autores que consultámos), o conjunto dos pacientes não normais evidenciou depressão mais ou menos significativa. Pensamos que essa diversidade de comportamento não esteve ligada a eventuais diferenças da sobrecarga hídrica imposta por ingestão: não observámos correlação significativa entre o volume total ingerido e o quociente de variação do filtrado glomerular ($r = 0,306$; $n = 28$; $p > 0,10$).

Intensas quedas da pressão arterial (choque), assim como as situações que determinam elevação da pressão intra-ureteral, umas e outras através da anulação do desnível de pressões que normalmente se exerce na parede glomerular, deprimem sensivelmente a filtração glomerular, podendo chegar à sua interrupção, manifestada clinicamente pela anúria.

Variadas nefropatias agudas e crónicas se acompanham de diminuição mais ou menos acentuada do filtrado glomerular, podendo igualmente culminar na anúria.

B — FISIOPATOLOGIA DA CIRCULAÇÃO RENAL

A distribuição do fluxo sanguíneo pelo córtex e pela medula renais não é homogénea. Tal desigualdade corresponde à especialização funcional dos diferentes segmentos do nefrónio; dela depende a filtração glomerular, função especificamente cortical, assim como a criação do declive corticomedular da concentração osmótica, factor fundamental da função renal de manutenção

do meio interno. A importância dos mecanismos funcionais corresponde a complexidade morfológica da rede vascular.

Dados anatómicos

A disposição das artérias do rim sugere a existência de duas vias circulatórias intra-renais mais ou menos

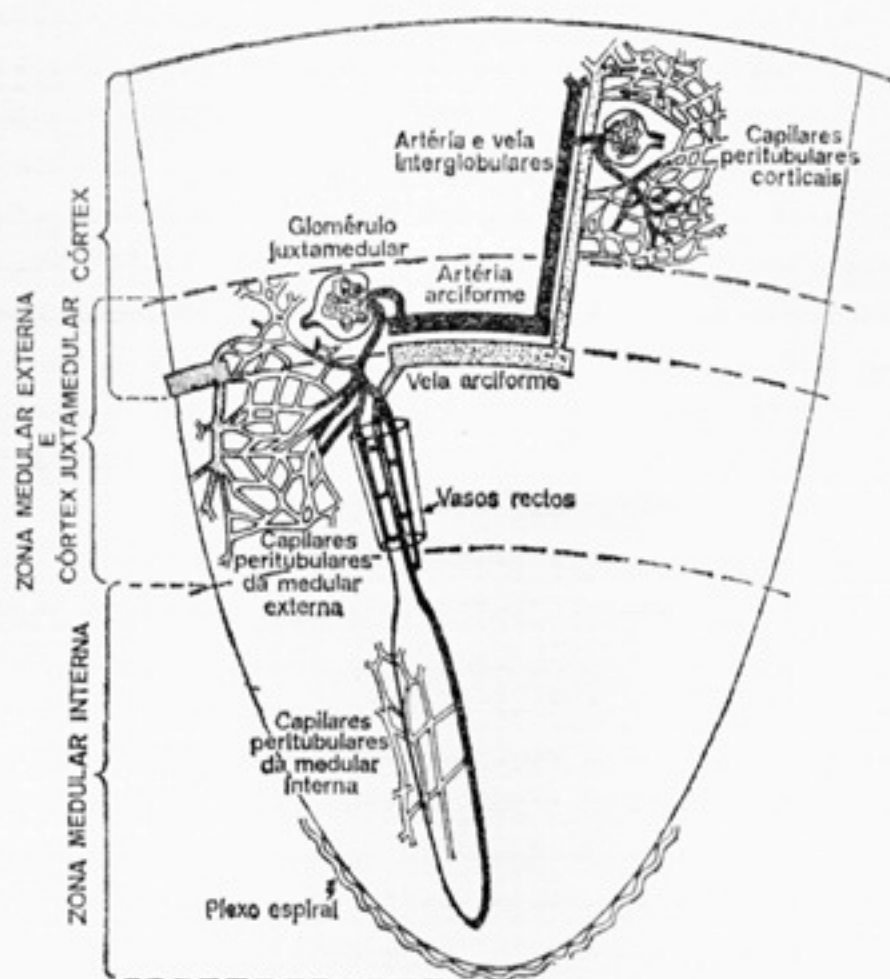


Fig. 26 — Esquema da circulação renal no cão (reproduzido de THORBURN *et al.* (278), com a amável autorização dos Autores e do Editor).

independentes: a circulação cortical superficial, por um lado, e a circulação cortical profunda (glomérulos juxtamedulares) e medular, pelo outro (68, 102, 278) — fig. 26.

Conforme a descrição clássica, a artéria renal emite as *artérias interlobares* que caminham ao longo das colunas de BERTIN acompanhando as faces das pirâmides de MALPIGHI e encurvando-se

à altura do limite corticomedular onde dão origem às *artérias arciformes*. As *artérias interlobulares* desprendem-se em ângulo recto das artérias arciformes e dirigem-se para o córtex, onde dão origem às numerosas *arteríolas pré-glomerulares* ou *aferentes*; estas capilarizam-se para formar os novos glomerulares, que são, por sua vez, drenados pelas *arteríolas pós-glomerulares* ou *eferentes*. Alguns ramos das artérias interlobulares atravessam a cápsula e anastomosam-se com os vasos extra-renais.

O destino ulterior dos vasos a partir da arteríola eferente depende da topografia do glomérulo. Na região cortical externa as arteríolas eferentes dão origem a capilares intertubulares que irrigam o parênquima adjacente (tubos contornados proximais e distais). A vascularização medular provém quase totalmente das arteríolas eferentes dos glomérulos juxtamedulares, que dão origem às *arteríolas rectas espúrias*, cuja parede tem estrutura análoga à dos capilares, apesar do seu diâmetro superior. Estes vasos descem ao longo das ansas de Henle e continuam-se com vénulas que seguem um trajecto em sentido inverso até às veias arciformes. Sabe-se, por outro lado, que algumas arteríolas juxtamedulares, originadas nas artérias arciformes, seguem destino semelhante sem se relacionarem com qualquer glomérulo: são as *arteríolas rectas verdadeiras*.

Assim se constituem, afirmam alguns, ansas «em gancho de cabelo» paralelas às ansas de HENLE e intimamente relacionadas com estas.

Se a circulação renal é principalmente transglomerular, uma pequena parte do sangue que entra no rim pode sair dele sem atravessar o glomérulo. Além das pouco frequentes arteríolas rectas verdadeiras, têm-se descrito comunicações directas entre arteríolas aferentes e eferentes, assim como arteríolas que unem as aferentes aos vasos peritubulares ou ramos das artérias interlobulares que irrigam directamente os túbulos (vasos de ISAACS, vasos de LUDWIG).

O papel das anastomoses intra-renais extraglomerulares a que se alude acima não é bem claro. Só assumem certa importância em condições experimentais ou extra-fisiológicas. É possível que estas anastomoses possam desenvolver-se a ponto de formar uma circulação colateral em caso de obliteração crónica dos glomérulos. Parece, porém, que as suas funções são modestas no estado normal e não constituem uma via de derivação utilizável (102).

Medida do fluxo sanguíneo renal

Os métodos de medida do fluxo sanguíneo renal, que descrevemos pormenorizadamente no Capítulo II, permitem avaliá-lo em 1 200 mililitros por minuto, aproximadamente, no homem médio normal em clinostatismo.

Circunstâncias que modificam o débito renal

Variados factores diminuem a irrigação renal. Examinámos na introdução ao presente trabalho a influência do ortostatismo e do exercício físico sobre a *clearance* tubular; as nossas observações confirmam, como vimos (pág. 118; quadros XVIII, XIX e XX), as verificações da generalidade dos autores. A subnutrição, a dor, as agressões psicológicas, são, igualmente, factores de diminuição do débito plasmático renal (264, 221, 53, 54, 55).

Verifica-se, pelo contrário, elevação do fluxo plasmático renal após administração de pirogénios ou de hidrazinoftalazina (145, 235).

Observa-se diminuição do fluxo plasmático renal em variados estados patológicos, tais como a insuficiência circulatória, a assistolia, a hipertensão arterial (facto por nós corroborado — cfr. pág. 118), como consequência da vasoconstricção do leito vascular renal.

A diminuição do fluxo observada na estenose da artéria renal não oferece, naturalmente, especiais dificuldades de interpretação.

Numerosas nefropatias orgânicas condicionam o abaixamento mais ou menos intenso do débito renal; o facto é bem nítido na nefroangiosclerose ou nas nefropatias glomerulares ou intersticiais crónicas com intensa esclerose parenquimatosa.

**Débito sanguíneo, pressão arterial intra-renal
e resistências vasculares
Auto-regulação do fluxo sanguíneo renal**

O débito do sangue através do rim é globalmente definido pela equação fundamental da hidrodinâmica:

$$\text{Débito} = k \frac{\text{pressão}}{\text{resistências globais}}$$

Acreditou-se durante bastante tempo, supondo que as resistências permanecessem constantes, que houvesse relação linear entre o débito e a pressão.

Na realidade certos trabalhos (310, 6, 102, 7, 8, 104, 210) mostraram que as coisas se passam de maneira bastante diferente. Está hoje assente que a rede vascular renal possui uma aptidão especial para se adaptar às flutuações da pressão de perfusão do rim, dentro de largos limites (entre 80 e 180 mmHg) sem que se modifique de maneira apreciável o fluxo sanguíneo renal (fig. 27): é o fenómeno da *auto-regulação* da circulação intra-renal, que supõe, naturalmente, que as resistências intra-renais variem em sentido inverso ao da pressão de perfusão para que o quociente da equação permaneça constante.

Ora estas resistências dependem ao mesmo tempo da viscosidade do sangue e do calibre dos vasos; as teorias explicativas do fenómeno fundamentam-se nas possíveis variações destes dois elementos.

Assim, foram invocadas as modificações da viscosidade do sangue intra-renal provocadas pela separação dos glóbulos e do plasma relacionada com a disposição axial das hemácias nos vasos (217). As modificações do calibre vascular têm sido explicadas pela acção da pressão intersticial sobre o sector capilar e venoso (162), e pela motricidade do sector arterial (teoria miogénica, de BAYLISS).

É a teoria miogénica que está em favor (279, 171); os fenómenos vasomotores exercem-se nos vasos que são responsáveis pelo desnível de pressão intra-renal, isto é,

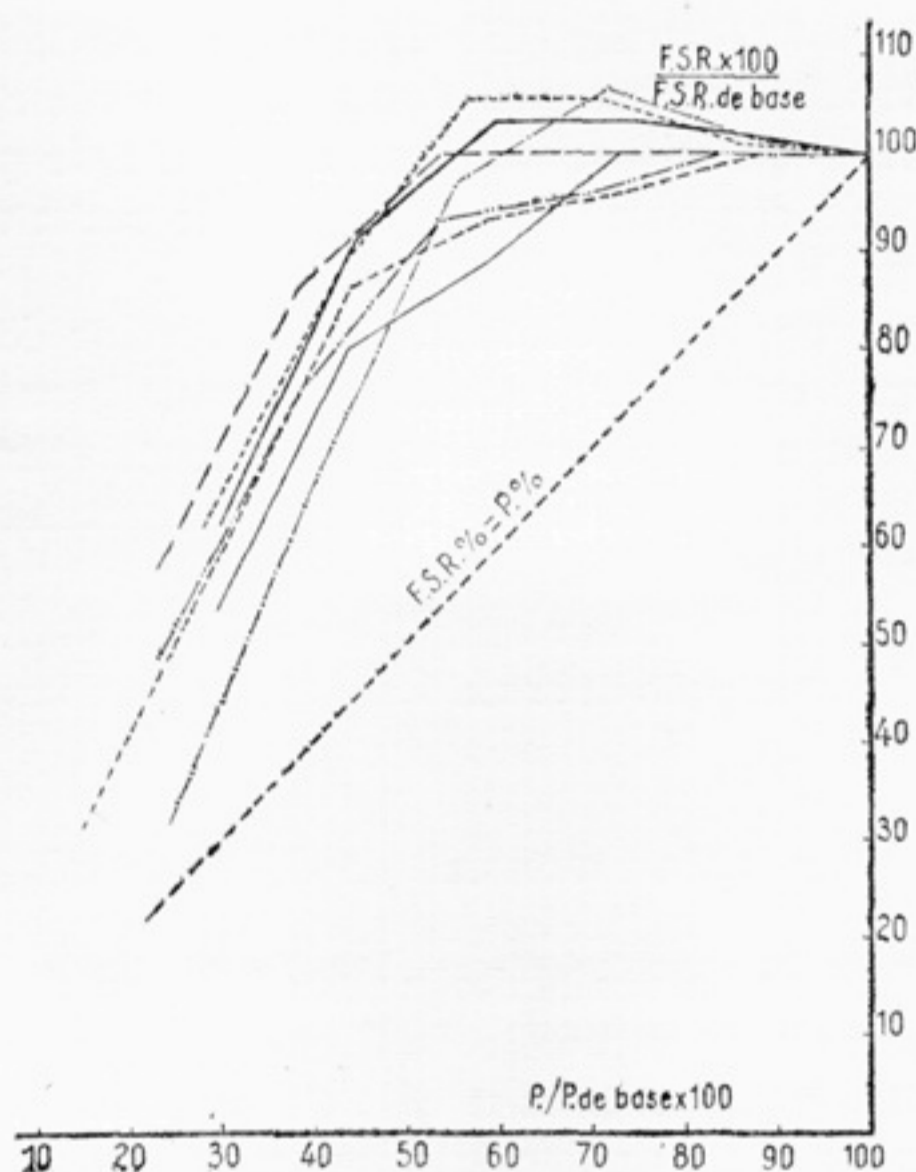


Fig. 27 — Variações do fluxo sanguíneo renal relativo em função das pressões relativas de perfusão (a recta a tracejado é a curva teórica representando variações proporcionais do fluxo e da pressão). Reproduzido de ASTOIN *et al.* (8), com a amável autorização dos Autores e do Editor.

as arteríolas aferentes e eferentes (223). A libertação de renina, actuante localmente por intermédio da angiotensina (cfr. cap. IV), não seria alheia ao mecanismo miogénico da auto-regulação (291, 171).

Paralelamente, a filtração glomerular também é auto-regulada em relação às variações da pressão de perfusão intra-renal; mostrou-se que a filtração glomerular permanece sensivelmente constante quando se eleva a pressão de perfusão do rim a valores compreendidos entre a zona fisiológica e 180 mmHg (256, 254) ou mesmo 250 mmHg (282); no sentido oposto, a *clearance* glomerular modifica-se pouco quando se deprime a pressão de perfusão até 75 % do seu valor de base, podendo mesmo sofrer uma elevação inicial (104) (fig. 28).

Desta constância da filtração glomerular dentro de uma larga margem de pressões quiseram alguns autores deduzir que a pressão na arteríola eferente permanece constante, o que permitiria localizar com exclusividade nesse segmento vascular o mecanismo da concomitante auto-regulação do fluxo sanguíneo renal (254, 277, 244, 279); tal concepção merece fundamentadas reservas a DUCROT (104).

Regulação extrínseca do débito renal

Atribuem-se a um efeito neurogénico as depressões do débito sanguíneo renal e do filtrado glomerular (esta mais tardia e menos intensa) e a elevação da fracção de filtração observadas na posição erecta e no exercício.

Verifica-se no decurso de experiências de ortostatismo passivo em plano inclinado (*tilt-table*) que a acumulação de sangue na zona inferior do corpo determina, através das perturbações da circulação de retorno, a queda do débito cardíaco (21).

A pressão arterial sistémica é mantida por meio da vasoconstrição reflexa das arteríolas da área esplâncnica (90), dos músculos esqueléticos (51) e do próprio rim (166). Este reflexo tem como ponto de partida o seio carotídeo e toma, para o rim, a via das fibras noradrenérgicas do simpático dorsolombar e dos plexos celíaco e renal (22, 223).

Tem sido muito discutida a localização desse aumento da resistência circulatória. GOLDRING e CHASIS,

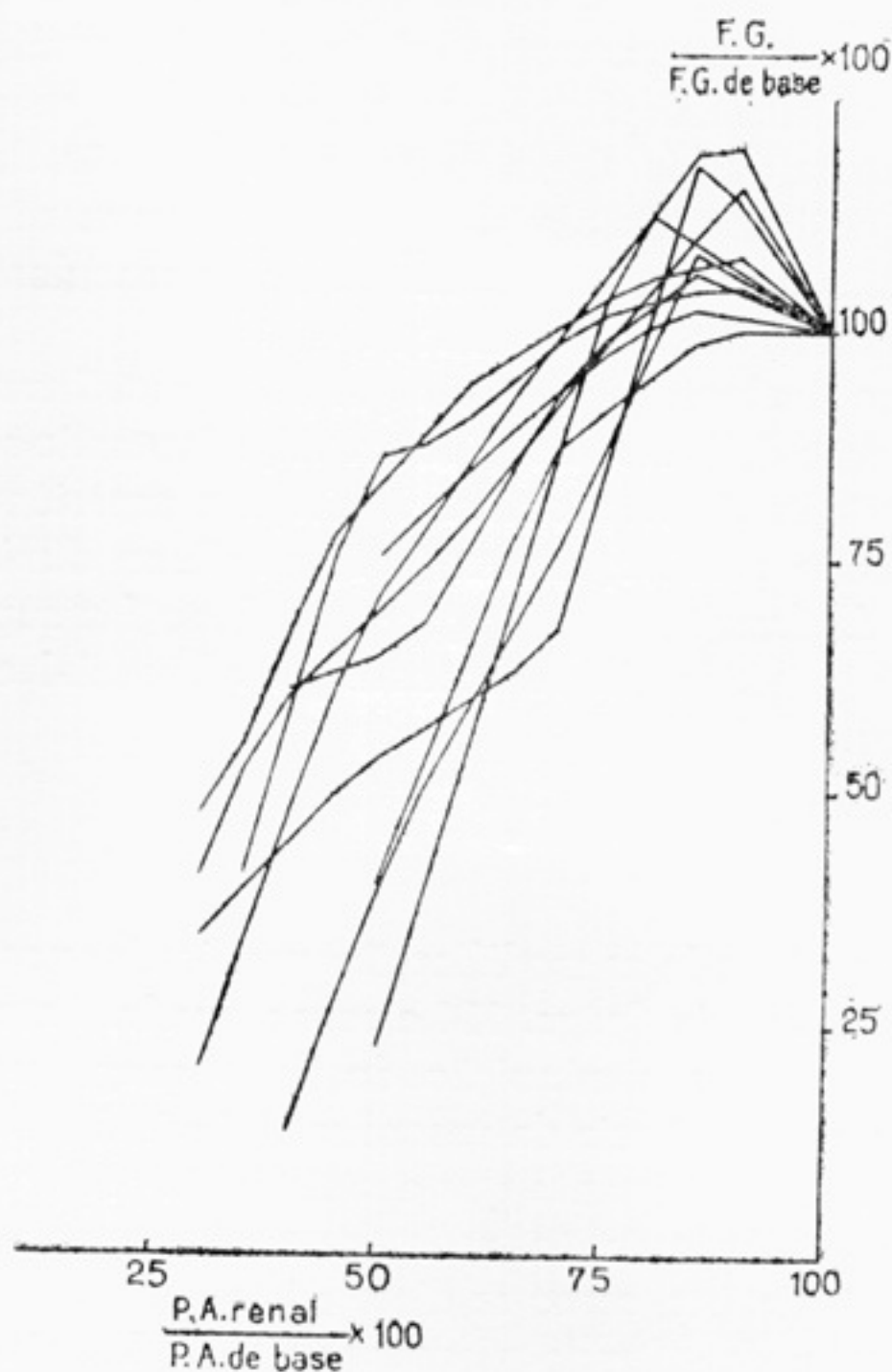


Fig. 28 — Evolução da filtração glomerular em função do abaixamento da pressão de perfusão do rim no cão anestesiado. Os valores obtidos estão expressos em percentagem dos valores de base. (Reproduzido de DUCROT e ASTOIN (104), com a amável autorização dos Autores e do Editor).

BRUN *et al.* (62), explicaram a diminuição do fluxo sanguíneo renal pela vasoconstrição da arteríola pós-glomerular, dada a frequente conservação do volume do filtrado glo-

merular e a elevação da fracção de filtração; esta teoria foi também aceite por SMITH (265).

Em contrapartida, REUBI (234), GOMEZ, MERIEL *et al.* (192) sublinharam o papel primacial da arteríola aferente, atribuindo à eferente uma intervenção moderada e inconstante. A histologia apoiaria esta opinião, demonstrando que é na arteríola préglomerular que se verificam precocemente as mais importantes lesões vasculares consequentes à hipertensão (ALLEN).

É provável que ambos os segmentos contribuam para a modulação do fluxo sanguíneo renal, adaptando-se constantemente às circunstâncias. Assim, em experiências de ortostatismo passivo, SMITH (265) verificou diminuição sensível da fracção de filtração; este facto faz supor um predomínio nítido da vasoconstrição aferencial em tais condições.

*

* *

Reexaminando as modificações verificadas nos nossos pacientes normais (págs. 114 e segs.; quadros XIX e XX), parece-nos que a diminuição do fluxo sanguíneo renal terá sido consequência da vasoconstrição isolada do leito pósglomerular, enquanto que a resistência préglomerular tenderia a diminuir (a resistência global não variou significativamente, como se disse); isto explicaria a notável elevação do filtrado glomerular e da fracção de filtração.

Em contrapartida, na generalidade dos nossos pacientes patológicos, a depressão do débito sanguíneo renal acompanhou-se de diminuição mais ou menos intensa do filtrado glomerular e de elevação da resistência renal global; a elevação da fracção de filtração não foi tão pronunciada nestas observações. Pensamos que nestes casos as modificações impostas à circulação renal pela actividade física tenham consistido na constrição conjunta dos segmentos arteriolares pré- e pós-glomerulares.

Supomos possível que, em condições de saúde e de treino físico, a rede vascular renal possua especial maleabilidade, mercê da qual se tornaria desnecessário o concurso dos vasos aferentes aos fenómenos de adaptação à actividade física; essa margem de manobra estreitar-se-ia na nefropatia ou na doença hipertensiva, situações em que os estímulos exigiriam ao rim um esforço suple-

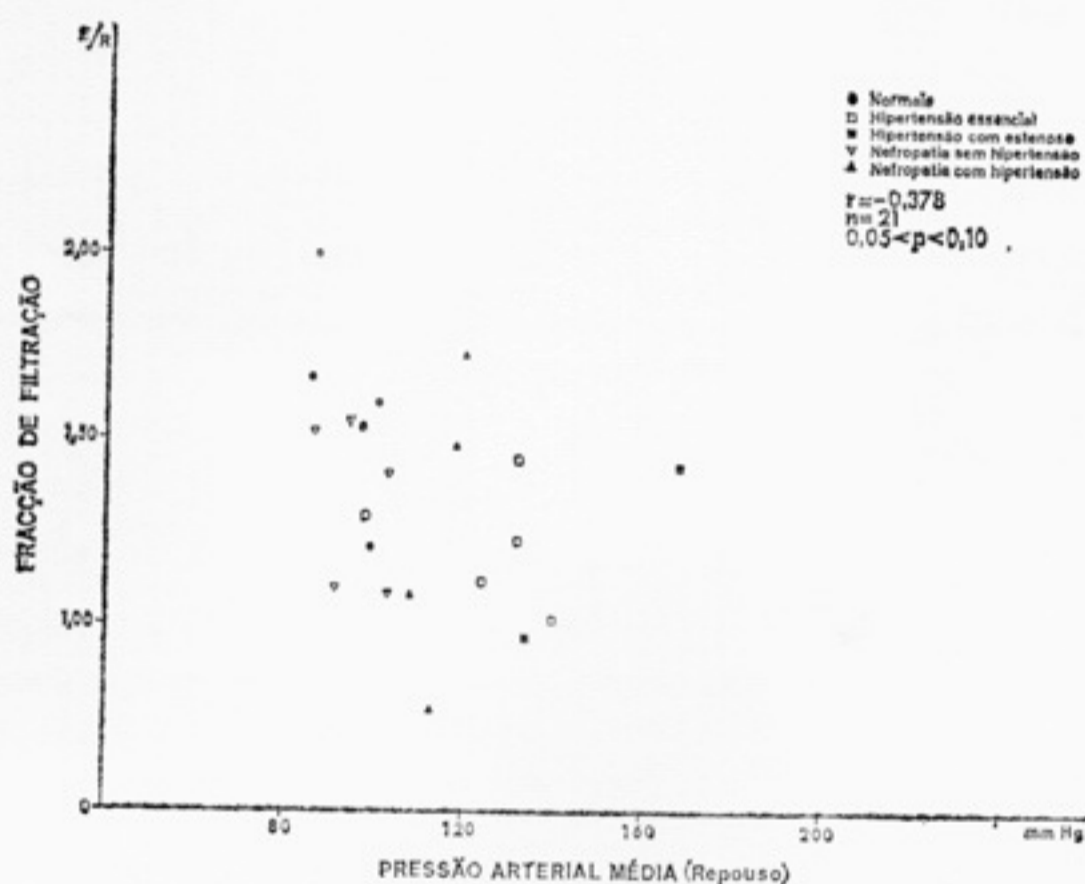


Fig. 29 — Correlação entre o grau de variação da fracção de filtração e os valores de base da pressão arterial média.

mentar de adaptação, representado pela constrição do leito aferente.

Parece-nos significativo que tenha sido o grupo dos hipertensos essenciais a experimentar a depressão mais importante do filtrado glomerular, ao lado de variações menos intensas da fracção de filtração. Pareceu-nos, de resto, esboçar-se correlação negativa entre o grau de variação da fracção de filtração e os valores de base da pressão arterial média ($r = -0,378$; $n = 21$; $0,05 < p < 0,10$) (fig. 29).

Sabe-se que os hipertensos essenciais, que já apresentam depressão das *clearances* glomerular e tubular e elevação da resistência vascular renal em condições de base, quando comparados com os pacientes normais, reagem aos estímulos com vasoconstrição mais intensa e prolongada do que os indivíduos normais (221, 288, 53, 54, 16).

CAPÍTULO V

A EXCREÇÃO E A REABSORÇÃO DE ÁGUA E DE ELECTRÓLITOS, MARCOS FUNDAMENTAIS DA FORMAÇÃO DA URINA DEFINITIVA EM CONEXÃO COM A MANUTENÇÃO DO MEIO INTERNO

Além do filtro de alta pressão constituído pelo aparelho glomerular, os mamíferos dispõem, nota PITTS (223), de um complexo dispositivo de manutenção do meio interno, constituído por um sistema renal economizador de água e de sódio, colocado sob a influência das esferas suprarrenal e hipotálamo-pós-hipofisária.

A — Mecanismo renal de economia de água e de sódio

É curioso notar que, no decurso das décadas de 30 e 40, as sucessivas e importantes descobertas dos fisiologistas renais, desde que a teoria da ultra-filtração com reabsorção selectiva de CUSHNY se estabeleceu com solidez, descobertas apoiadas, muito embora, na unidade anátomofisiológica do rim representada pelo nefrónio (fig. 25), se acompanharam de geral menosprezo pela peculiar morfologia do túbulo urinífero. O caminho seguido pelo fluído glomerular, ao longo do qual este é submetido às modificações que o transformarão na urina definitiva, era concebido como uma estrutura funcionalmente rectilínea, concepção documentada pela figura 30, que ilustra uma obra capital de um dos maiores vultos da nefrologia moderna, H. W. SMITH (265).

De acordo com essa concepção, aproximadamente sete oitavos do volume aquoso filtrado pelo glomérulo seriam obrigatoriamente reabsorvidos no túbulo contornado proximal; essa reabsorção seria iso-osmótica, dado que a água acompanharia obrigatoriamente o sódio reabsorvido (60 a 85 % do sódio filtrado). O fluido remanescente continuaria o seu curso, ao longo da ansa de HENLE, conservando as suas características físico-químicas de ultrafiltrado plasmático.

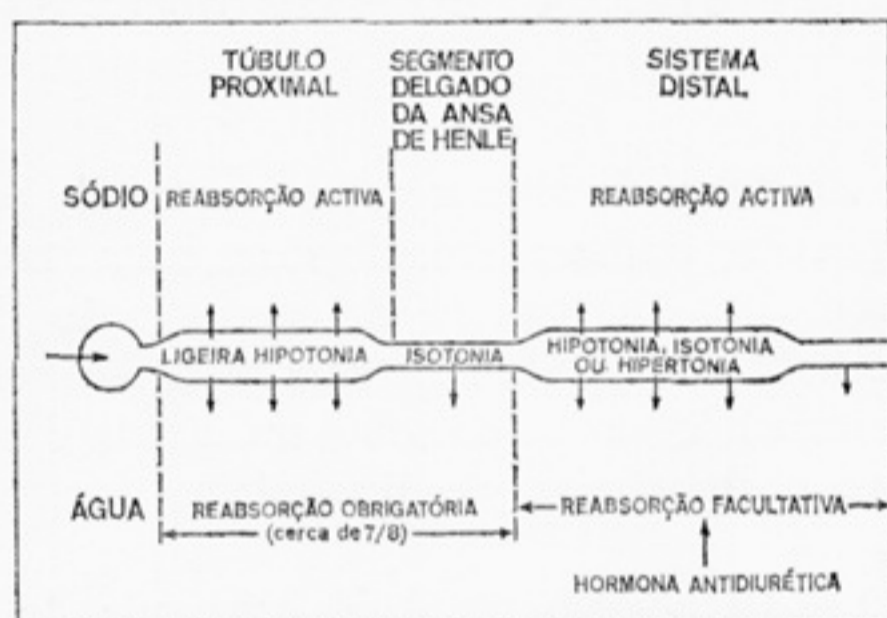


Fig. 30—Representação esquemática da reabsorção do sódio e da água (segundo SMITH²⁶⁵).

Não se atribuía, pois, especial função aos longos segmentos «em gancho de cabelo» característicos dos nefrónios juxta-medulares, considerados pouco mais do que simples tubos de união entre os tubos contornados proximal e distal. Segundo a opinião corrente entre os fisiologistas dessa época, a função de concentração e diluição da urina ocorreria no túbulo contornado distal. Esse remanejamento do tónus osmótico da urina seria realizado através da reabsorção *facultativa*, activa, da água, contra um declive ou gradiente osmótico, sob a influência da hormona antidiurética; ocorreria ao mesmo tempo uma reabsorção suplementar de sódio. O tubo

colector não passaria, por sua vez, de simples tubo de evacuação ⁽¹⁾.

Na década de 50 veio a impor-se a necessidade de considerar o papel da estrutura tão particular do nefrónio. Dois factos despertaram essa reflexão:

1 — Nenhuma célula do organismo pode transferir água por meio de um mecanismo activo contra um gradiente osmótico. Postulara-se, como vimos, essa capacidade para a célula tubular; todavia essa excepção, aceita sem discussão durante alguns anos, acabou por ser posta em causa.

2 — Os estudos micro-crioscópicos de cortes de rim em antidiurese (308 a) revelaram a existência de uma «estratificação» osmótica do parênquima renal, de um gradiente osmótico córtico-medular que, em certos roedores adaptados aos climas desérticos, pode ir de 300 a 5 000 mOsm. Esse declive é menos pronunciado noutros animais: no cão a zona de máxima osmolaridade atinge 2 000 mOsm; no castor, animal adaptado à vida aquática, fica por 800 a 1 000 mOsm.

Foram estas noções, aliadas ao facto de que a morfologia «em gancho de cabelo» das ansas de HENLE e o trajecto paralelo dos vasos rectos sugerem a disposição de certos sistemas utilizados na indústria sob o nome de sistemas de contracorrentes, que conduziram a uma nova concepção da fisiologia renal.

Vamos ver, de maneira resumida, como pode o rim fazer variar o débito urinário, em condições absolutamente normais, entre valores tão distanciados como, por exemplo, 0,2 e 10 mililitros por minuto.

No estado actual do conhecimento (150, 223, 205), atribui-se ao *tubo colector* um papel importante na função da concentração da urina. É nele que, em virtude

⁽¹⁾ É fortemente evocador o facto de o termo «colector» ser igualmente utilizado pelos técnicos de saneamento público.

do declive osmótico córtico-medular, a água transita *passivamente* para o interstício; é este o estágio final de todo o processo de formação da fase aquosa da urina definitiva.

Vemos, pois, que todo o problema está na explicação do mecanismo da criação do gradiente osmótico córtico-medular. Este é o resultado de um conjunto de propriedades da ansa de HENLE, anteriormente desconsiderada e que vê, agora, atribuir-se-lhe papel primacial: o seu ramo ascendente é capaz de reabsorver activamente o sódio, sendo ao mesmo tempo impermeável à água; pelo contrário, o ramo descendente é permeável às duas substâncias (fig. 31).

Cada litro de filtrado glomerular contém aproximadamente 300 mOsm de substâncias dissolvidas, em particular cloro e sódio. No túbulo contornado proximal o sódio é transferido activamente para o interstício, contra um desnível electroquímico, seguido, passivamente, pelo cloro (a favor do desnível electroquímico) e pela água (pelo jogo das diferenças osmóticas (134, 155, 150). A reabsorção é iso-osmótica: tanto o fluido reabsorvido como o que fica no túbulo são iso-osmóticos em relação ao plasma. O túbulo proximal não efectua trabalho osmótico: não dilui nem concentra a urina.

A reabsorção escalonada do sódio ao longo do ramo ascendente aumenta a osmolaridade do interstício, o que determina a passagem da água a partir do ramo descendente da ansa; os efeitos somam-se ao longo do canalículo.

Apesar da intensa redução do volume do fluido tubular no fim do túbulo proximal e da porção grossa da ansa de HENLE (20 % do filtrado glomerular), a sua osmolaridade continua a ser de 300 mOsm por litro.

A medida que o fluido tubular progride na porção descendente da ansa de HENLE, a água difunde para o interstício hipertónico da medular e da papila; o sódio difunde em sentido contrário. O volume em trânsito diminui, ao passo que a sua osmolaridade aumenta.

Na porção ascendente da ansa o sódio é reabsorvido activamente e passa ao interstício. Como este segmento é impermeável à água, a concentração osmolar do fluído tubular reduz-se, estabelecendo-se a cada nível uma dife-

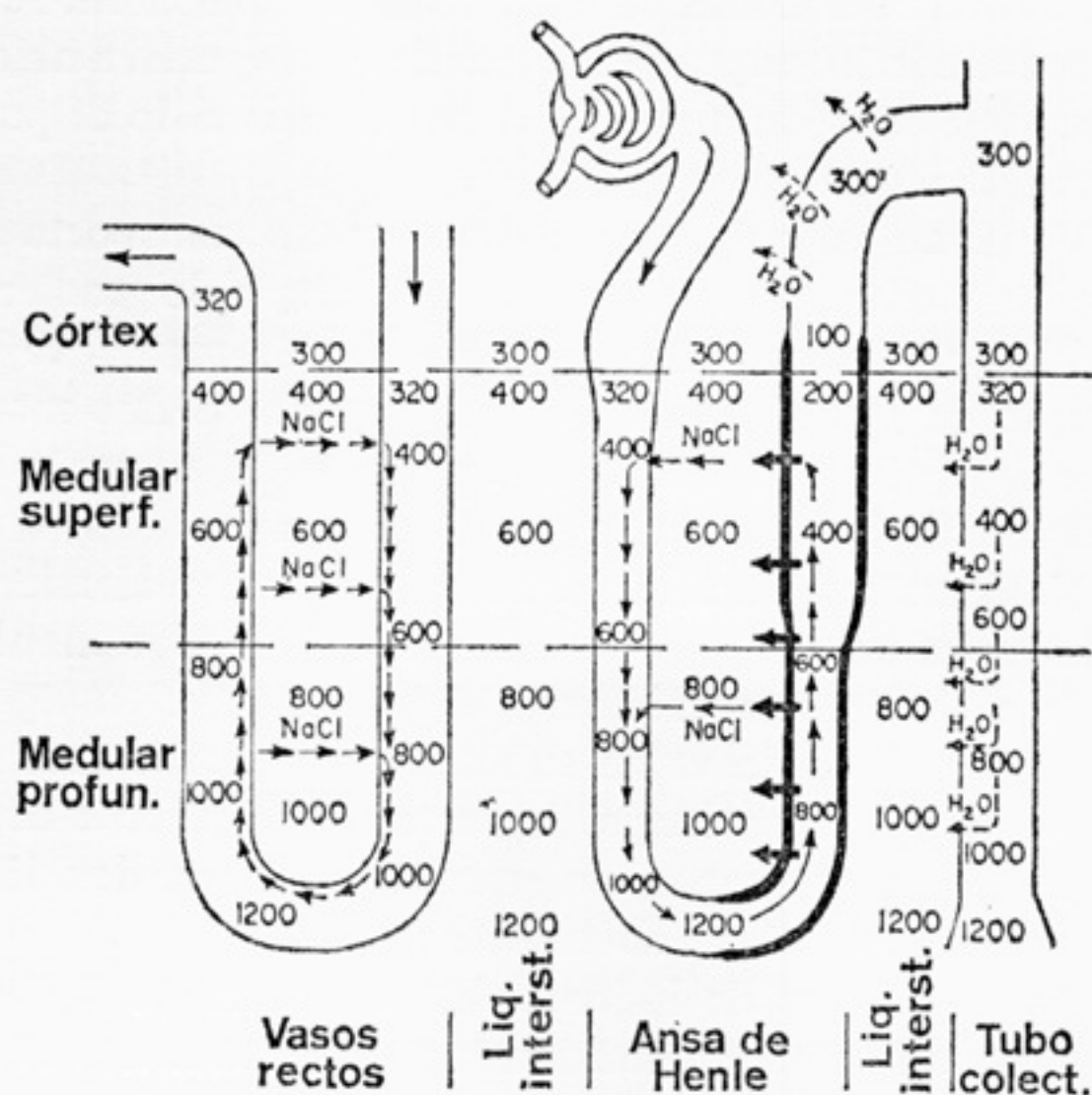


Fig. 31 — Esquema do mecanismo da concentração da urina, de acordo com a teoria da contracorrente (reproduzido de GUYTON (150), com a amável autorização do Autor e do Editor).

rença de 100 a 150 mOsm, aproximadamente, entre o conteúdo tubular e o interstício hipertónico; a soma destes efeitos acaba por realizar a significativa diferença de 300 a 1 200 mOsm desenvolvida a todo o comprimento das ansas. Tal processo chama-se: *multiplicação de concentrações por contracorrente*.

O fluído que entra nos túbulos contornados distais é hipotónico em relação ao interstício cortical que o envolve. O seu volume é, talvez, 15 % do filtrado glo-

merular. A sua concentração em sódio continua a diminuir ao longo do tubo contornado distal e do tubo colector, a ponto que a urina definitiva pode apresentar-se completamente desprovida deste catião; é neste segmento que se situa correntemente o ponto de acção aparente das hormonas córtico-supra-renais, muito em especial a aldosterona, que constitui um importante elemento do dispositivo regulador da excreção sódica.

Verificamos, pois, que o processo de transporte do sódio é o mecanismo fundamental da criação do gradiente osmótico córtico-medular responsável pela regulação da excreção da água; veremos, adiante, que o mesmo mecanismo intervém igualmente na regulação da excreção do potássio e do hidrogénio.

Na diurese aquosa, situação em que o teor circulante da hormona antidiurética é baixo, o epitélio dos túbulos distais e dos tubos colectores é impermeável à água; a hipotonicidade da urina tubular que deixa a ansa de HENLE é mantida ao longo do resto do nefrónio e acentuada pela continuação da extracção activa dos iões. A urina final é diluída e abundante.

Em condições de hidropenia, com elevação do teor circulante da hormona antidiurética, o epitélio dos túbulos distais e dos tubos colectores é livremente permeável à água; em consequência, o fluído tubular torna-se isotónico com o interstício cortical, à altura do segmento distal da ansa de HENLE. A reabsorção do sódio e a difusão osmótica da água continuam no túbulo distal, reduzindo o volume do fluído tubular a uma fracção diminuta do filtrado glomerular, no momento da entrada no tubo colector; inicialmente isoosmótico, concentra-se progressivamente à medida que progride na direcção da papila. A urina final, lançada no bacinete, é praticamente tão concentrada como o tecido intersticial da papila.

A passagem de água para o interstício tenderia a anular o gradiente osmótico. Impôs-se, pois, a necessidade de fazer intervir mecanismos suplementares, relaciona-

dos com a circulação medular profunda, dependente, como sabemos, das arteríolas eferentes dos glomérulos juxta-medulares; atribui-se-lhes uma disposição em «gancho de cabelo» paralela à das ansas de HENLE, o que permitiria trocas escalonadas entre ramos descendentes e ascendentes, favorecidas pela lentidão do trânsito sanguíneo, sem intervenção de fenómenos activos.

A água que difunde a partir dos ramos descendentes das ansas de HENLE e dos tubos colectores seria removida pelo sangue que transita nos vasos rectos. O sódio, difundindo do interstício para o interior do ramo descendente do vaso recto, regressaria ao interstício à medida que o sangue toma a direcção do córtex. Desta maneira, quando o sangue abandona a zona medular, a sua concentração osmótica não é muito superior à que tinha na ocasião da sua entrada.

Os vasos rectos funcionariam assim como *sistemas de trocas por contra-corrente* (150, 205).

Subsistem, todavia, dificuldades para provar morfológicamente a existência das ansas vasculares «em gancho de cabelo» postuladas pelos fisiologistas.

B — Mecanismos reguladores do volume e da osmolaridade do líquido extracelular

A estabilidade do peso somático de um adulto normal em equilíbrio metabólico implica, ensina PITTS (223), a constância do volume e da concentração osmolar dos fluídos corporais, em particular do fluído extracelular.

O volume do espaço extracelular depende primariamente do seu conteúdo em sódio. O aumento do capital sódico provoca sensação de sede; após ingestão de água ocorre retenção hídrica passageira; a água e o sódio são excretados a seguir e o volume regressa à normalidade. A diminuição do capital sódico conduz à excreção da água livre, o que tem como consequência a reconstituição da

osmolaridade normal; a reconstituição do capital sódico depende, por outro lado, da ingestão de sal.

A osmolaridade do espaço extracelular relaciona-se fundamentalmente com o seu conteúdo de água. Todo o excesso hídrico tem como consequência imediata a diurese aquosa; a carência em água desperta a sensação de sede e provoca uma antidiurese.

Se o volume extracelular é conjuntamente ajustado pelos mecanismos de regulação da excreção do sódio e da água, a osmolaridade extracelular depende de maneira praticamente exclusiva da regulação da excreção da água. O apetite para o sal e a sede são elos essenciais de ambos os mecanismos; o sistema economizador renal, por si só, não seria suficiente para corrigir os défices de sódio ou de água.

1 — Regulação do volume extracelular

As alterações do volume extracelular são percebidas por *receptores* que analisam as alterações da pressão ou da distensão dos reservatórios arterial, venoso ou intersticial, ou as modificações do fluxo sanguíneo. Esses receptores têm sido localizados no seio carotídeo, nas aurículas, ou mesmo no aparelho juxtaglomerular.

A diurese aquosa e a natriurese são favorecidas pelo decúbito (situação em que se verifica distensão venosa da porção cefálica do corpo), ou desencadeadas pela expansão do espaço-sódio obtida pelas perfusões abundantes de soluto salino isotónico; experimentalmente obtém-se um efeito semelhante pela distensão mecânica da aurícula direita.

Observa-se, geralmente, antidiurese e retenção de sódio no ortostatismo activo (166, 258) ou passivo (61), assim como após hemorragias, ou em consequência à aplicação de garrotes nos membros inferiores; o fenómeno relacionar-se-ia com a redução da distensão venosa

ou auricular direita, à qual se juntaria em certos casos a diminuição do débito cardíaco (223).

No exercício em clinostatismo observaram HATCHER *et al.* (157), inconstantemente, redução do débito sódico, em geral associado a diminuição do volume do filtrado glomerular e do fluxo plasmático renal, e regressando com estes aos valores iniciais. Estas verificações sugeririam que, se bem que o exercício nessas condições possa causar diminuição persistente do fluxo plasmático renal, e, em grau menor, do filtrado glomerular, não é ao exercício, por si mesmo, mas sim à posição de pé que se devem atribuir as persistentes reduções da diurese e do débito de sódio observadas em indivíduos saudáveis no decurso do ortostatismo activo (164).

Verificámos nos nossos pacientes, de modo geral, acentuada depressão do débito do sódio sob a influência do ortostatismo activo (fig. 21; quadro xx). Essa depressão foi mais intensa e mais regular nos indivíduos normais; o abaixamento *médio* não foi significativo nos hipertensos com estenose da artéria renal assim como nos nefropatas sem hipertensão. Quanto ao débito urinário, verificámos diferença sensível (embora não comprovada pelo teste estatístico) entre a resposta dos pacientes normais e a dos patológicos; enquanto nos primeiros o volume da diurese sofreu depressão significativa, de acordo com os dados fisiológicos, nos segundos as modificações exerceram-se irregularmente quer no sentido do aumento quer no da diminuição (fig. 19; quadro xx); verificámos, de resto, correlação significativa entre as modificações do débito urinário e as do débito de sódio ($r = 0,424$; $n = 27$; $p < 0,05$; fig. 32).

As informações recolhidas pelos receptores determinam o funcionamento dos mecanismos que intervêm na excreção renal do sódio: vasomotricidade (modificação da quantidade do sódio filtrado, redistribuição circula-

tória por nefrónios de diferentes capacidades de reabsorção) e variação da secreção de aldosterona.

A diminuição da pressão de filtração glomerular conduz à retenção de água e de sódio. Não é fácil, todavia, definir com exactidão a relação entre o sódio filtrado e o sódio excretado.

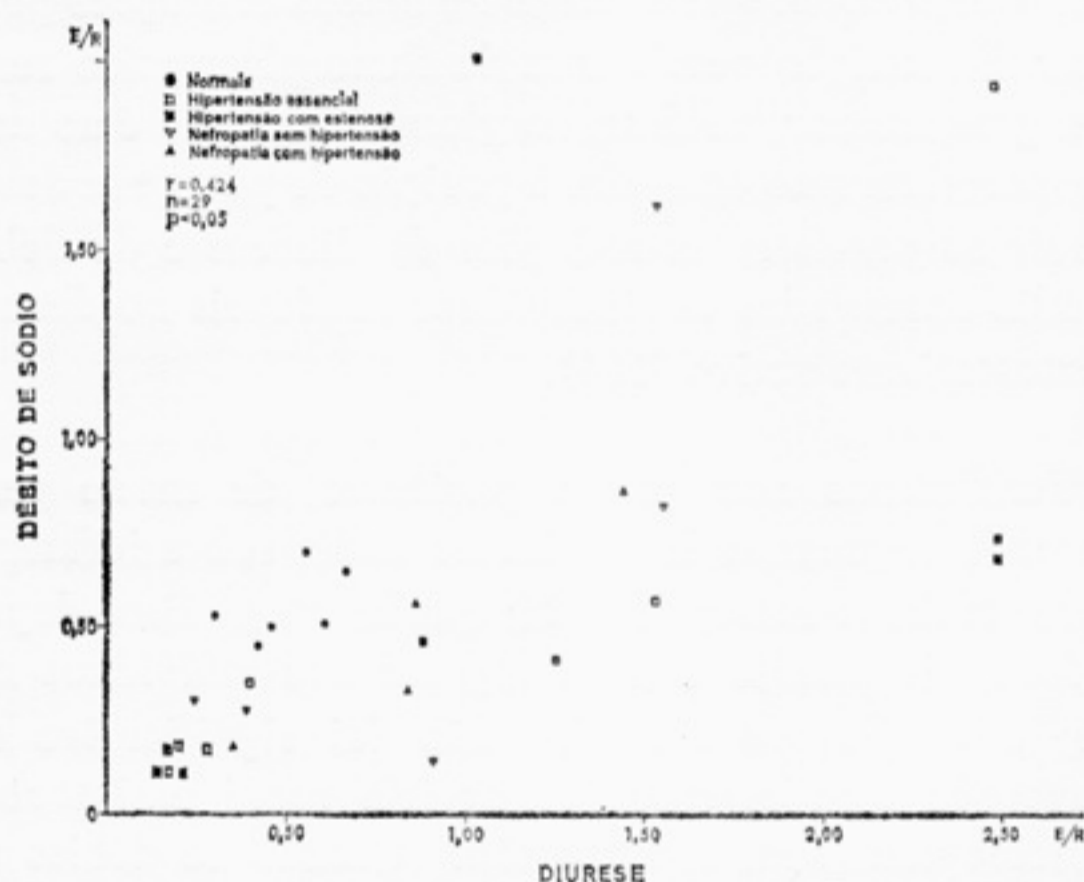


Fig. 32 — Correlação entre as modificações do débito de sódio e as do débito urinário.

Dois terços a sete oitavos do sódio filtrado são obrigatoriamente reabsorvidos no túbulo proximal; se o filtrado glomerular aumenta, também aumenta a quantidade absoluta de sódio reabsorvido no túbulo proximal, e vice-versa, de modo que é reabsorvida uma fracção constante do sódio filtrado apesar das possíveis variações da filtração glomerular (equilíbrio glomerulotubular).

Concebe-se que seja maior a quantidade de sódio oferecida à reabsorção distal, se se eleva a filtração glomerular. A excreção de sódio não será, todavia, proporcional ao volume do filtrado glomerular, afirma PITTS (223);

dado que a capacidade de reabsorção do túbulo distal parece ser limitada, o sódio filtrado que, em condições de aumento de filtração glomerular, escapa ao túbulo proximal só descerá para a bexiga quando exceda essa capacidade de reabsorção; se o filtrado glomerular se reduz, a fracção apresentada ao túbulo distal será mais ou menos completamente reabsorvida.

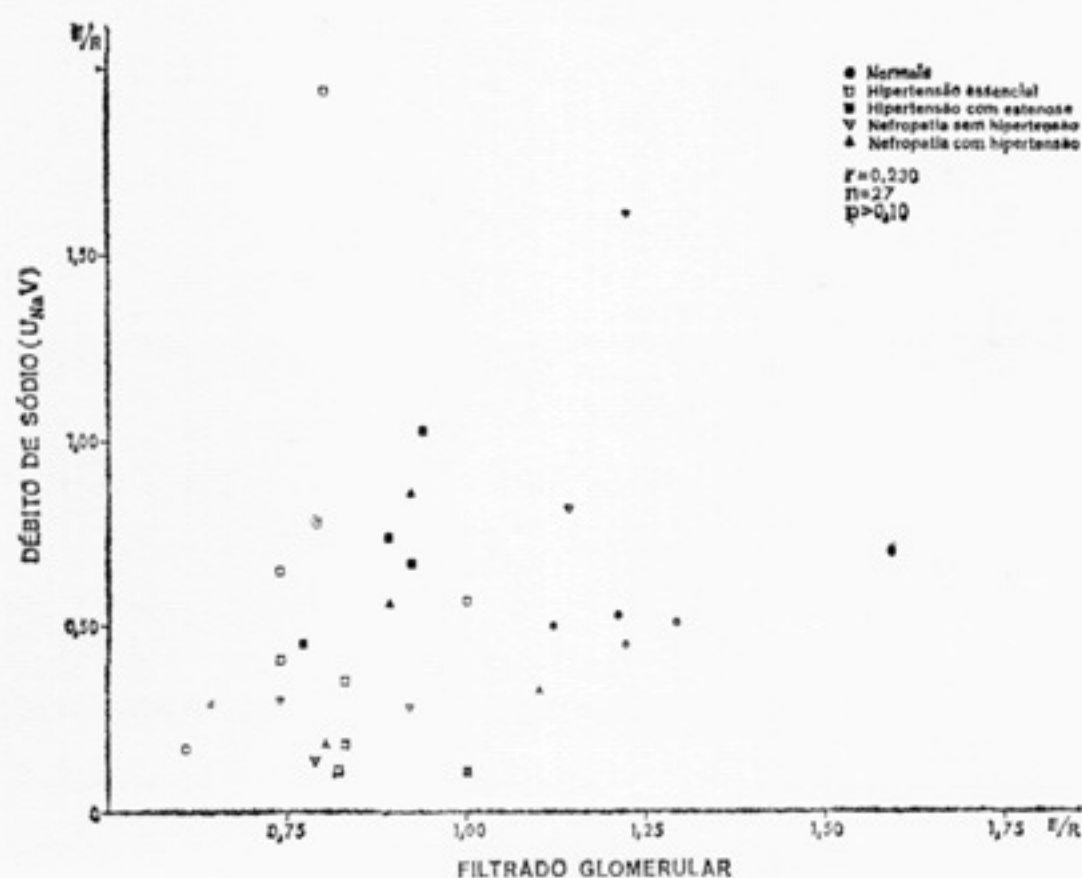


Fig. 33 — Correlação entre as variações da excreção de sódio e as do filtrado glomerular.

LINDHEIMER *et al.* (179) verificaram que a elevação experimental da filtração glomerular não provoca aumento da excreção do sódio, se se evitar a expansão do espaço extracelular, e são de opinião que tal aumento será consequência da depressão do mecanismo de reabsorção tubular.

Analisando os resultados obtidos nos pacientes normais ou patológicos que submetemos ao estudo funcional no repouso e na marcha, e verificando, de passagem, a ausência de qualquer correlação entre as variações da *clearance* glomerular e as da excreção do sódio (fig. 33),

não nos pareceu que a elevação do filtrado glomerular tenha tido como consequência um «escape» de sódio: as modificações ortostáticas, quer do débito de sódio, quer da fracção de rejeição tubular do sódio filtrado, não diferem substancialmente entre os pacientes normais

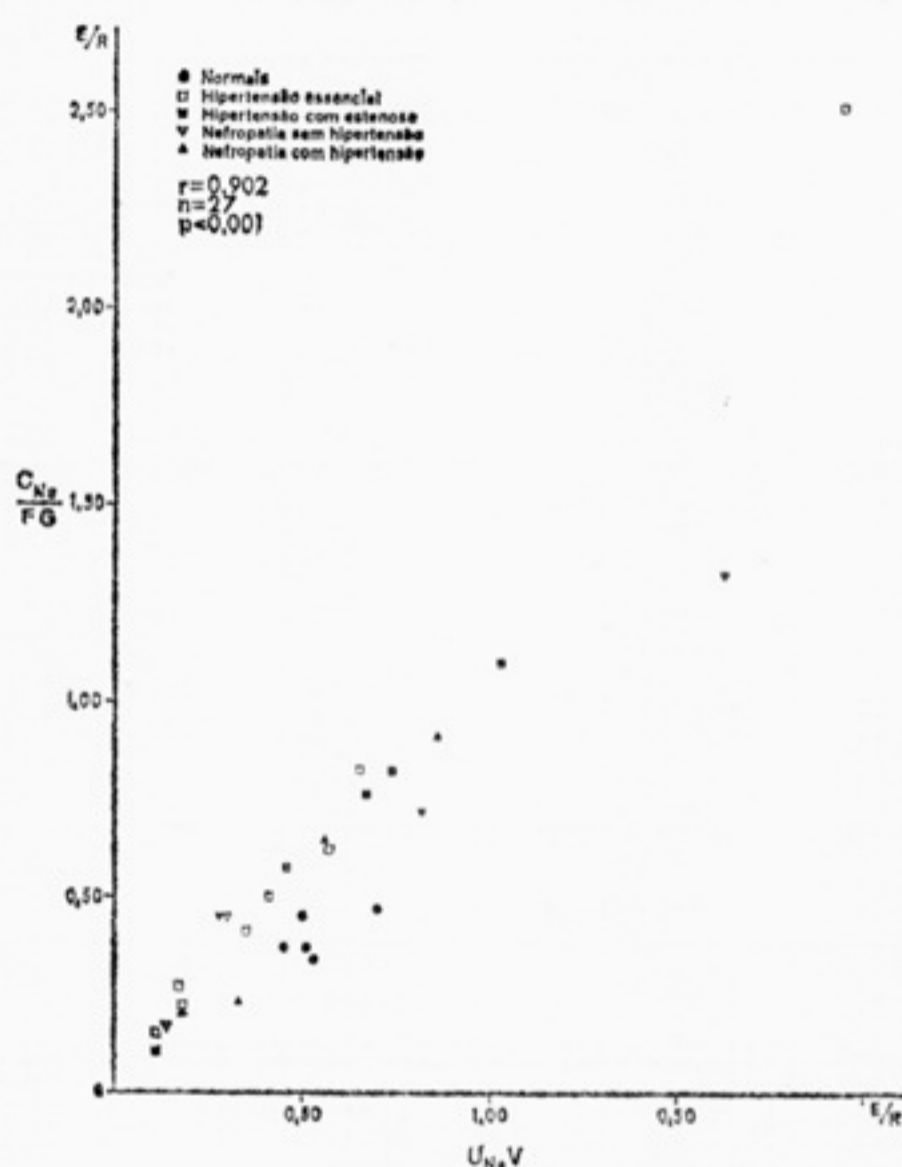


Fig. 34 — Correlação entre as variações da fracção de rejeição tubular do sódio filtrado e as variações do débito de sódio.

(caracterizados por uma nítida elevação do filtrado glomerular) e os patológicos (em que o filtrado glomerular teve, pelo contrário tendência para diminuir).

A correlação estreita que verificámos entre as variações da fracção de rejeição tubular do sódio filtrado e as do débito do sódio ($r = 0,902$; $n = 27$; $p < 0,001$; fig. 34) documenta a intervenção da reabsorção tubular

na composição da urina definitiva, no decurso do ortostatismo. O esforço economizador do rim em relação ao sódio é também ilustrado pelo abaixamento significativo do quociente U_{Na}/U_{creat} (quadro xx).

Ao contrário de CASTENFORS (69), não observámos qualquer correlação entre as variações do débito de

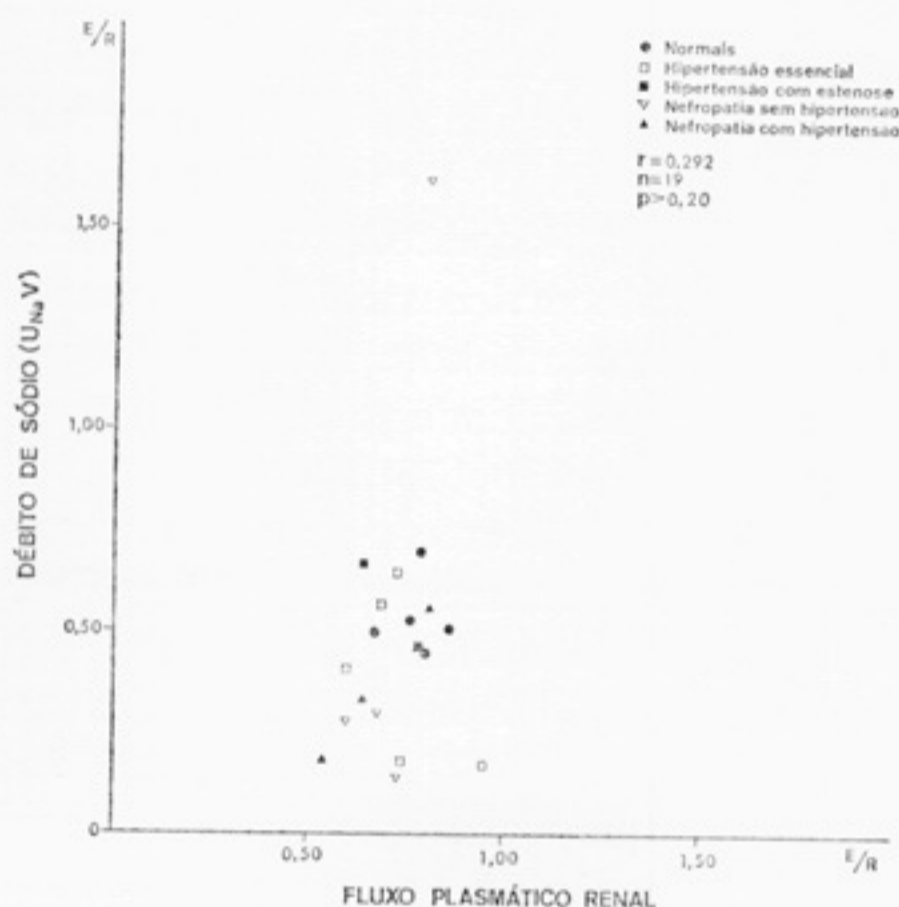


Fig. 35 — Correlação entre as variações do débito de sódio e as variações do fluxo plasmático renal.

sódio e as da depuração do «Hippuran» (expressão do fluxo plasmático renal): $r = 0,292$; $n = 19$; $p > 0,10$ (fig. 35).

O mecanismo de redistribuição do filtrado supõe a existência de duas espécies de nefrónios, uns mais longos, economizadores de sódio, e outros mais curtos, não economizadores, que funcionariam alternadamente, com conservação do filtrado glomerular total, pelo jogo de modificações da resistência das arteríolas pré-glomeru-

lares induzidas pelo sistema nervoso simpático ou pelas catecolaminas (30).

As hormonas córtico-suprarrenais actuam aumentando a reabsorção tubular do sódio; não intervêm, de resto, senão sobre uma pequena fracção do sódio filtrado (2 a 2,5 %).

O ponto exacto da acção dos esteróides suprarrenais (da aldosterona em particular) ainda não foi definido com clareza. Numerosos factos experimentais designam o túbulo distal (incluindo o ramo ascendente da ansa de HENLE, e ainda o tubo colector) como o segmento que responde aos mineralocorticoesteróides; alguns argumentos de ordem experimental têm sido aduzidos em apoio da hipótese de uma actividade proximal, mas esse ponto ainda não está esclarecido (161 a).

O determinismo da secreção da aldosterona é muito discutido: acção da hormona antidiurética, directamente ou por intermédio da ACTH? intervenção do sistema renina-angiotensina (174)? mediação das catecolaminas da medula suprarrenal (127, 128, 80, 223)? Não há dúvida, porém, de que a secreção desta hormona é estimulada pela contracção do volume extracelular e reduzida pela expansão deste.

É difícil atribuir à aldosterona o rápido efeito de retenção de sódio determinado pelo ortostatismo ou pelo exercício, já que a administração deste mineralocorticoide exige um período de 40 a 60 minutos para que se verifique a sua acção estimulante da reabsorção sódica (103); a resposta antinatriurética, sensível já no primeiro quarto de hora de exercício em decúbito (71), observa-se mesmo nos suprarrenalectomizados ou nos addisonianos sujeitos a tratamento corticóide (223). Parece provável que a aldosterona exerça uma influência contínua, nictemeral, sobre o balanço do sódio (80); a regulação hemodinâmica (modificação da filtração

glomerular e redistribuição nefrónica) ocorreria, sobretudo, nas necessidades de carácter agudo.

O aparelho juxtaglomerular exerceria aqui uma importante acção. Sabe-se que o aumento da secreção da renina está relacionado com a depleção do sódio, ao passo que a diminuição dessa secreção se relaciona com o aumento do débito do sódio. Como esse fenómeno pode observar-se mesmo na independência de variações da secreção da aldosterona, pensa-se que exista uma regulação intra-renal do sódio dependente do aparelho juxtaglomerular mas não relacionada com aquela hormona; sob a influência exercida sobre a mácula densa pelas modificações da concentração do sódio no túbulo distal, a angiotensina formada na arteríola aferente regularia *in loco* a filtração glomerular e, conseqüentemente, a quantidade de sódio que transitará no nefrónio (284, 283).

Discute-se, ainda, a existência de uma acção inibitória da angiotensina sobre a reabsorção distal do sódio (178, 289); essa acção seria mascarada, no homem, pela sua acção hemodinâmica, exercida em particular no glomérulo, como já se disse (103).

Para além do «1.º factor» (modificações da filtração glomerular) e do «2.º factor» (actividade mineralo-corticóide), começa a desvendar-se, a partir dos trabalhos de DE WARDENER *et al.* (97, 203), a intervenção de um «3.º factor» na modulação da excreção do sódio (50, 95, 86, 169 a).

DE WARDENER *et al.* provocaram, em cães, rápida expansão do espaço extracelular por meio de perfusões de soluto salino, anulando uma possível insuficiência suprarrenal pela administração de mineralocorticóides e verificando com rigor a inexistência de modificações da filtração glomerular. Nestas condições verificaram intensa elevação do débito de sódio, correspondente à diminuição da fracção reabsorvida no túbulo proximal. Dada a não intervenção dos factores glomerular e mineralocorticóide,

aqueles autores postularam a existência de um factor de ordem distinta, de carácter humoral («hormona natriurética», NH). Parece tratar-se de um polipeptido de baixo peso molecular (86); o lugar da sua formação é, por enquanto, desconhecido.

O «3.º factor» contribui, muito provavelmente, para a natriurese observada após sobrecargas salinas intensas em animais normais; parece desempenhar papel primordial no estabelecimento da elevada taxa de excreção basal do sódio observada na insuficiência renal crónica, relacionada com a redução do número de nefrónios funcionantes (263); parece, enfim, ser responsável pelas finas modificações da excreção do sódio que, no estado hígido, permitem conservar o balanço sódico dentro dos limites normais (50).

DAVIS *et al.* (95) aduzem argumentos a favor da existência de um factor de retenção de sódio, não relacionado com a suprarrenal, que actuaria em associação com a aldosterona para criar uma retenção crónica de sódio em certos estados edematosos; esse factor seria, também, de natureza hormonal.

2 — Regulação da concentração osmótica do espaço extracelular

A osmolaridade do espaço extracelular mantém-se dentro de estreitos limites (283 ± 11 mOsm/l, segundo PITTS, 223), através da regulação da entrada e da saída da água.

Cada vez que o meio interno é diluído pela admissão de água, a normalidade osmolar é imediatamente restabelecida pela diurese aquosa. Se ocorre restrição ou perda hídrica, a oligúria evita a continuação das perdas e o mecanismo renal de concentração da urina permite a excreção de moléculas osmoticamente activas sem perda

concomitante de água; a sensação de sede conduz o paciente a reconstituir o seu capital hídrico.

Além deste sistema renal que rege a excreção de água, que descrevemos em parágrafo anterior, o sistema de regulação é constituído por osmo-receptores que analisam a concentração osmótica do líquido extracelular e por um mecanismo integrador central de carácter neuro-secretório (223).

Os osmo-receptores estão situados no *tractus supra-óptico-hipofisário* e na neuro-hipófise. Sensíveis a variações mínimas da osmolalidade plasmática, desencadeiam a libertação de hormona antidiurética, a cuja particular acção sobre o tubo urinífero aludimos já. A adiuretina é, também, libertada na dor, no medo, no exercício físico, ou sob a acção de certas drogas como a nicotina, a adrenalina ou a histamina. Todas as atitudes que provoquem uma redistribuição dos líquidos orgânicos se repercutem sobre a excreção da ADH. O decúbito tem uma acção inibidora da secreção; o ortostatismo, pelo contrário, promove-a, o que tem como consequência a antidiurese.

O processo de recuperação tubular de água é documentado pelo aumento da concentração da urina emitida, assim como pela depressão da *clearance* da água livre (69, 71), ou da fracção de rejeição tubular do volume filtrado.

Como dissemos no Capítulo III, se verificámos nos nossos pacientes voluntários normais sensível depressão do volume da diurese em relação com o ortostatismo activo, as modificações observadas nos pacientes patológicos exerceram-se irregularmente quer no sentido do aumento quer no da diminuição. Registámos acentuado e significativo aumento do quociente U_{creat} / P_{creat} em doze dos quinze pacientes em quem pudemos estudar este parâmetro, paralelamente à depressão da fracção de rejeição tubular do fluído filtrado; nos outros três essas modificações realizaram-se em sentido contrário (quadros XVIII e XX). Verificámos, ainda, correlação

negativa muito intensa entre os logaritmos das variações da relação U_{creat}/P_{creat} e as variações da diurese ($r = -0,867$; $n = 17$; $p < 0,001$; fig. 36).

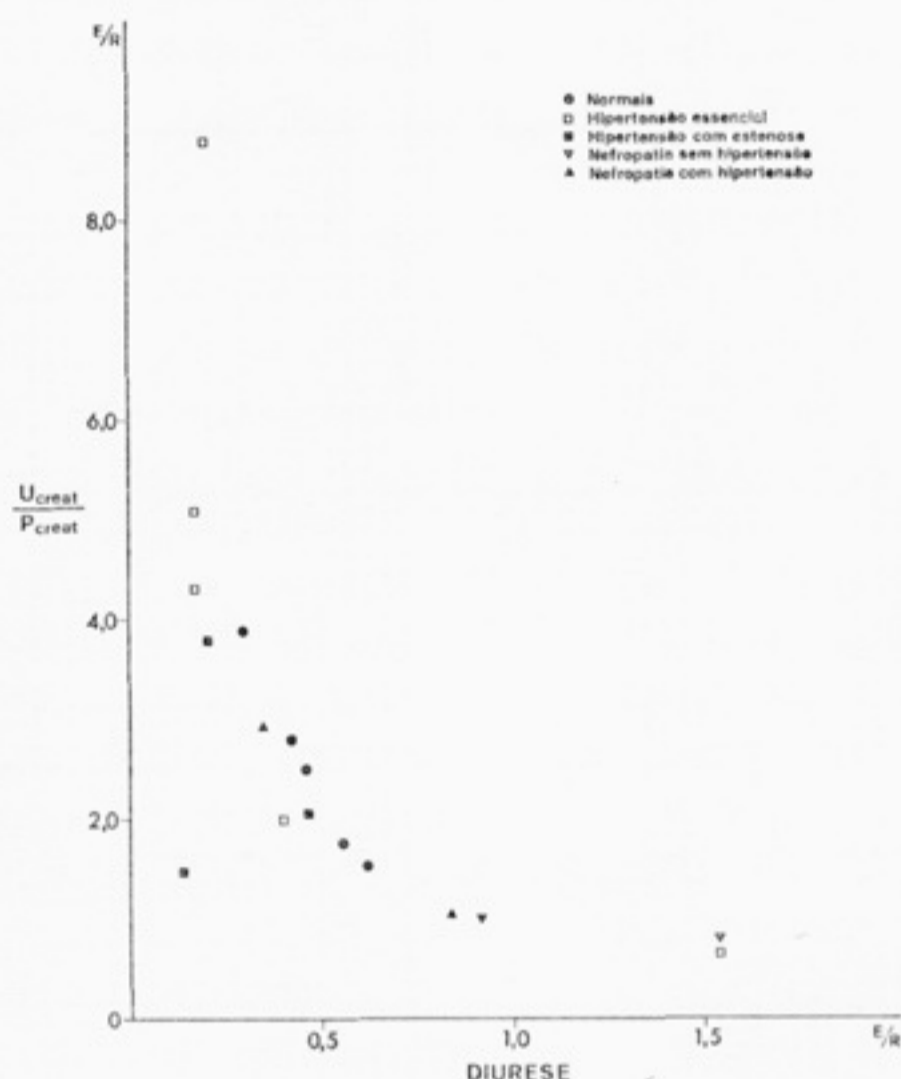


Fig. 36 — Relação entre as variações do quociente U_{creat}/P_{creat} e as variações do débito urinário ($r = -0,867$; $n = 17$; $p < 0,001$).

Salvo em condições de forte restrição hídrica (269), não há correspondência entre os valores do filtrado glomerular e os do débito urinário, o que sugere que, em condições de grande fluxo urinário, a antidiurese do esforço se deve principalmente à reabsorção da água no segmento distal do nefrônio (71). O coeficiente de correlação calculado para as nossas observações não era significativo ($r = 0,129$; $n = 27$; $p > 0,30$; fig. 37).

EXCREÇÃO DO POTÁSSIO

Em condições normais, a *clearance* do potássio é baixa, entre 10 e 15 mililitros por minuto, o que indica que o potássio filtrado é largamente reabsorvido.

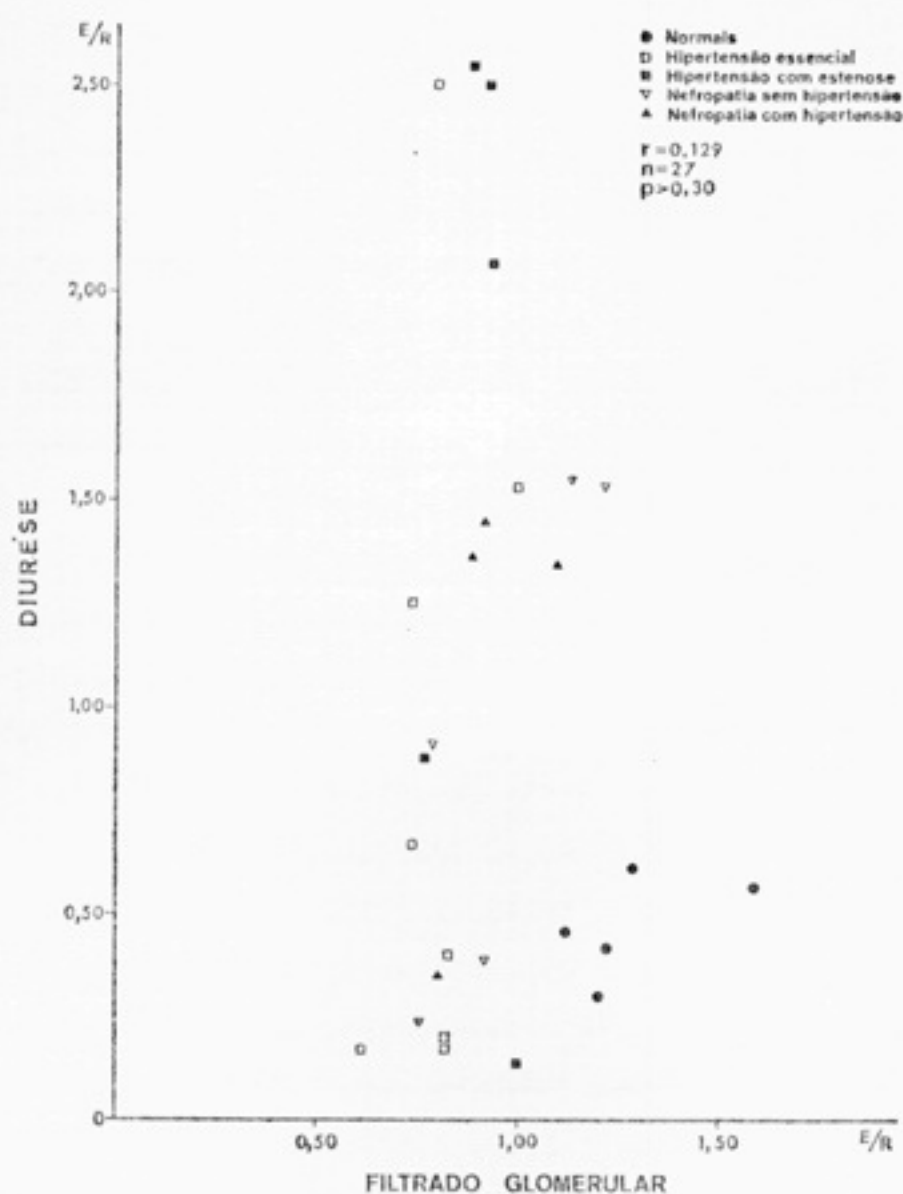


Fig. 37 — Correlação entre as variações do débito urinário e as variações do filtrado glomerular.

Ao longo do túbulo proximal a concentração potássica do fluido intratubular é constante; como ocorre a reabsorção proximal de 80 % do volume filtrado, é provável que uma proporção semelhante de potássio seja reabsorvida ao mesmo tempo, seguindo o movimento da água e do sódio.

A kaliúria é devida principalmente à secreção distal do potássio, por um mecanismo comum ao da excreção do hidrogênio, em troca do sódio que a esse nível é reabsorvido; há, de resto, competição entre as excreções do potássio e do hidrogênio.

A excreção do potássio sofre a influência de variados factores: valor da potassemia, teor intracelular do potássio, débito urinário do sódio, estado do equilíbrio ácido-básico, secreção de aldosterona (265, 266, 150, 152, 223).

Poucos trabalhos têm sido dedicados às modificações da excreção do potássio em relação com o exercício ou com o ortostatismo. KATTUS *et al.* (166), submetendo pacientes saudáveis à marcha, verificou que as eventuais modificações da excreção potássica não podiam ser consistentemente relacionadas com o ortostatismo ou com o esforço, dado que tanto se observa elevação como descida ou mesmo conservação do débito potássico considerado em relação aos valores de base. Os mesmos autores não observaram qualquer correlação entre as alterações do débito do potássio e as do sódio.

CASTENFORS (69, 71) verificou, igualmente, largas variações individuais, quer no sentido da elevação quer no do abaixamento. Pareceu-lhe que a elevação seria sobretudo o apanágio dos exercícios leves, ao passo que haveria tendência ao abaixamento no exercício intenso; isto sugeriria, segundo AURELL *et al.* (11), que a tendência à elevação da excreção potássica ocorrerá enquanto o fluxo sanguíneo não se deprime abaixo de um nível crítico.

Entende CASTENFORS (69, 71) que o valor do débito potássico durante o exercício seja o resultado do encontro de factores opostos: a competição com a excreção do H^+ (cuja formação é, muito provavelmente, activada durante o exercício físico) determinaria tendência à diminuição do débito potássico; o estímulo da libertação da aldosterona teria como resultado o aumento do mesmo débito.

No decurso do nosso estudo verificámos, em geral,

depressão manifesta do débito do potássio (quadros XVIII e XX; fig. 23); essa depressão parece ter sido mais intensa em relação aos valores de base mais elevados. Por outro lado, o abaixamento da excreção do potássio pareceu pouco nítido nos nefropatas com ou sem hipertensão.

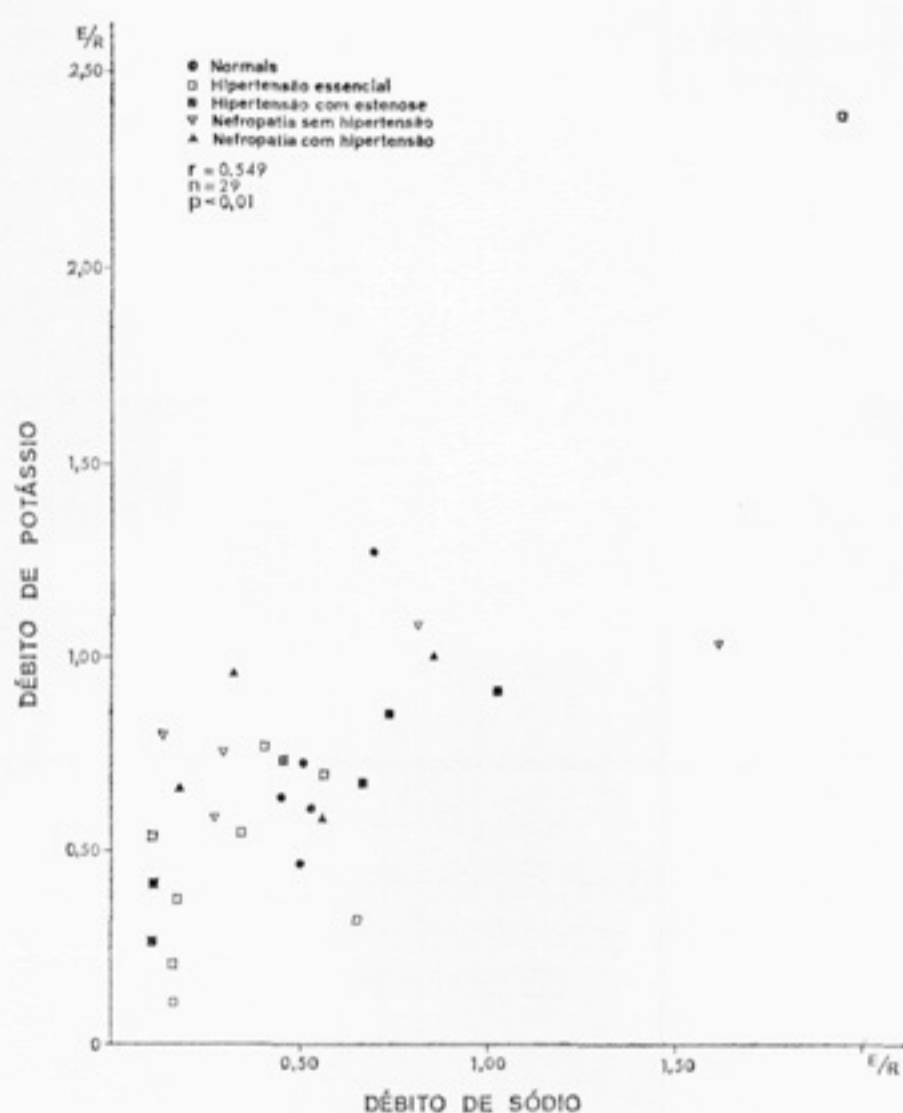


Fig. 38—Correlação entre as variações do débito de potássio e as variações do débito de sódio.

Observámos tendência inequívoca, embora caracterizada por certa variabilidade, para a diminuição do quociente U_{Na}/U_K (quadro XX; fig. 24), tal como já fora verificado por CASTENFORS (69, 71).

Ao contrário das verificações de KATTUS *et al.* (166), observámos a existência de correlação positiva significativa ($r = 0,584$; $n = 29$; $p < 0,01$; fig. 38) entre as variações dos débitos do sódio e do potássio.

Não pudemos pôr em evidência qualquer relação entre as modificações da excreção do potássio ou da

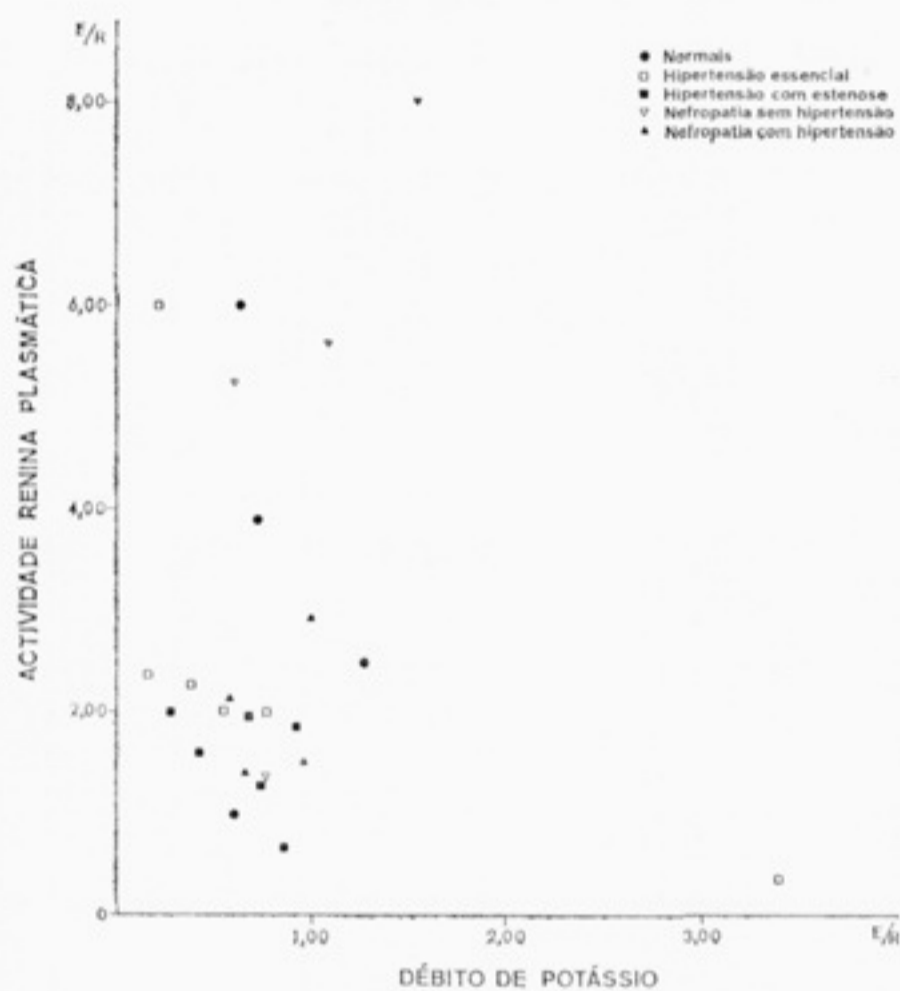


Fig. 39 — Comparação das modificações da actividade renina plasmática e do débito urinário de potássio.

relação U_{Na}/U_K e as da actividade renina plasmática (fig. 39).

CAPÍTULO VI

RIM E TÓNUS VASOMOTOR

O sistema renina-angiotensina

Foi já em 1898 que TIGERSTEDT e BERGMAN descobriram que os extractos de rim continham uma substância capaz de provocar elevação da pressão arterial quando injectada em animais; a ela deram o nome de *renina*. Só algumas dezenas de anos mais tarde se conseguiu obter a renina suficientemente purificada para poder conhecer com exactidão as suas propriedades.

A renina é um enzima de natureza tetradecapeptídica que ao actuar sobre o seu *substrato*, uma globulina α -2 elaborada no fígado (216), também chamada *hipertensinogénio*, conduz à formação de um decapeptido inactivo, a *angiotensina I*, a qual, por sua vez, sob a acção de um *enzima de conversão*, dá origem a um octopeptido, a *angiotensina II*, dotada de intensa actividade ocitócica e hipertensiva (259, 233).

A angiotensina é rapidamente destruída pelas *angiotensinases* (peptidases) do plasma.

ORIGEM DA RENINA

A renina tem a sua origem no córtex renal; há razões sérias para supor que é nas células granulosas do *apare-*

lho *juxtaglomerular* que tem lugar a sua secreção (156, 220).

O aparelho juxtaglomerular (fig. 40), é uma formação de secção triangular cujo vértice é formado pelo pólo vascular do glomérulo; a base é constituída pela *mácula densa* (aspecto especial das células do túbulo contornado distal nessa região); os

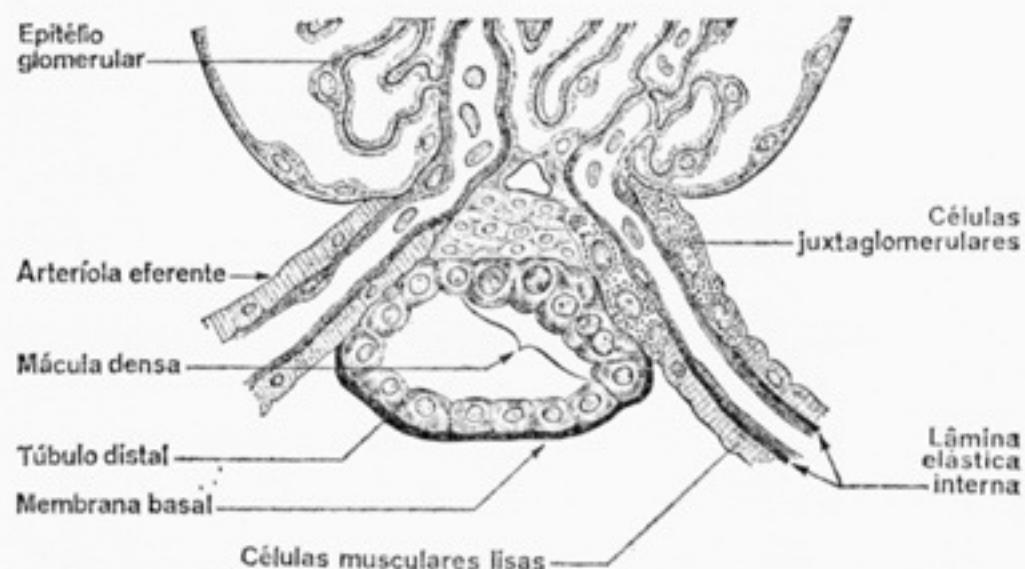


Fig. 40 — Estrutura do aparelho juxta-glomerular (reproduzido de GUYTON (150), com a amável autorização do Autor e do Editor).

lados são as paredes das arteríolas aferente e eferente. Entre estes limites existe um aglomerado celular, no seio de um retículo.

A túnica média da arteríola aferente é constituída, na zona aludida, por células de aspecto particular — *células epitelióides* ou *glómicas* — cujo citoplasma contém volumosas granulações, consideradas geralmente como grãos de secreção.

A mácula densa é formada por células epiteliais diferentes das que formam o resto do túbulo contornado distal: as mitocôndrias, mais curtas, estão disseminadas irregulamente no citoplasma, que é vacuolizado.

O retículo (*lacis* dos autores franceses) é uma rede de substância fundamental, em continuidade com o mesângio do glomérulo; no seu seio encontram-se as células de GOORMAGHTIGH, cujo parentesco com as células granulosas da parede da arteríola aferente é suposto por alguns autores.

Têm sido isoladas a partir de outros órgãos (placenta, útero, submaxilar, parede arterial) substâncias

enzimáticas com actividade vasopressiva análoga, embora não se demonstre a sua identidade com a renina.

Na mulher grávida assiste-se à elevação da taxa de renina durante o primeiro trimestre da gravidez, a qual persiste até ao termo, baixando rapidamente após o parto (58).

MÉTODOS DE DOSEAMENTO

São numerosos os métodos propostos para a determinação da *actividade renina plasmática*, todos baseados na observação da acção pressiva em animais de experiência; o método de BOUCHER *et al.* (44), atrás descrito (cfr. pág. 70), é um dos mais utilizados.

Nenhum destes métodos mede a concentração da renina no plasma, dado que tal tipo de determinação exigiria o uso de formas puras do enzima e do seu substrato, coisa que até hoje ainda não foi possível obter. Deste modo, os métodos biológicos em uso medem uma concentração aparente — a *actividade renina* do plasma.

Os resultados das análises dependem não só da quantidade de renina, como da do substrato, da riqueza iónica e do equilíbrio proteico, da actividade das angiotensinas e, porventura, de muitos outros factores, mais ou menos imponderáveis; todos estes factores podem fazer variar a velocidade da libertação da angiotensina, base dos métodos biológicos (222).

Modernamente procura-se desenvolver métodos rádio-imunológicos de carácter provavelmente mais preciso e específico (74, 287, 45).

MECANISMO SECRETÓRIO DA RENINA

São vivas as discussões sobre a natureza do mecanismo intra-renal da secreção da renina.

É clássica a experiência de GOLDBLATT; segundo ele,

seria a isquemia renal a responsável pela secreção da renina. Parece, porém, à luz de experiências recentes, que não há relação entre isquemia e libertação da renina. Esta pode ser estimulada por redução da pressão de perfusão renal insuficiente para provocar diminuição mensurável do fluxo sanguíneo renal (292); em contrapartida, a constrição da veia renal suficiente para reduzir de 50 % o fluxo sanguíneo renal não estimula a secreção do enzima (260). CASTENFORS (70) verificou durante o repouso que seguia o exercício imposto aos seus pacientes, tempo durante o qual o fluxo sanguíneo renal era superior aos valores de base iniciais, aumento apreciável da actividade renina plasmática.

De acordo com a *teoria do baro-receptor* (260, 233), as células granulosas da túnica média da arteríola aferente, sujeitas às variações da pressão arterial média aí reinantes, reagiriam com secreção ou ausência de secreção às modificações de tensão correspondentes.

Segundo a *teoria da mácula densa* (279, 146, 284, 208), que reúne presentemente a maioria dos sufrágios, a libertação da renina é condicionada pela quantidade luminal de sódio que transita ao nível da mácula densa, e detectada por esta através das variações da concentração intracelular do sódio.

A depleção sódica intensa provoca, no rato, rápida elevação da actividade renina plasmática; a depleção crónica provoca, tanto nos animais de experiência como no homem, um efeito semelhante, reversível com a correcção da perturbação electrolítica; a administração de fortes suplementos de sódio tem, por sua vez, um efeito contrário.

Poderão estímulos extra-renais determinar a libertação da renina, por meio de um mecanismo neuro-reflexo? Há quem pense, na verdade, que os baro-receptores carotídeos e aórticos transmitirão ao rim informações sobre a diminuição do retorno venoso, do débito cardíaco ou

da pressão arterial média, provocada pelas alterações da volemia e do volume extracelular, dependentes do estado do equilíbrio hidro-sódico (283). Experiências recentes (203a, 263a) parecem provar que a integridade da inervação simpática do rim é necessária para que o sistema renina-angiotensina responda normalmente às modificações do metabolismo do sódio; sabe-se, de resto, que o aparelho juxta-glomerular é provido de fibras nervosas amielínicas em contacto estreito com os elementos celulares (237a). O estímulo do simpático, assim como a administração de adrenalina ou de noradrenalina, determinam a libertação de renina (290); este efeito pode ser anulado pelo bloqueio ganglionar ou pela novocaínização do plexo renal.

Três mecanismos se invocam para explicar o efeito neuro-reflexo ao nível do rim (233):

- a) Acção directa sobre o aparelho juxta-glomerular;
- b) Modificação do tónus da arteríola aferente, conduzindo à modificação do impulso percebido pelo baro-receptor intra-renal;
- c) Modificação do tónus da arteríola aferente, conduzindo à modificação do impulso percebido pela mácula densa através da alteração do filtrado glomerular.

Certas observações em pacientes sujeitos a transplantações renais, cuja resposta à privação de sódio e ao ortostatismo não foi diferente da dos seus dadores, estudados como testemunhas, não parecem, porém, confirmar a intervenção da inervação renal na secreção da renina (142a).

A libertação da renina é influenciada, ainda, por outros agentes hormonais. A angiotensina refreia a secreção da renina sem a intervenção de modificações da pressão arterial renal ou da secreção de aldosterona; a vasopressina tem um efeito semelhante. Observa-se abaixamento ou, mesmo, anulação da actividade renina plasmática nos doentes com tumores secretantes de

aldosterona (síndrome de CONN), assim como em animais a que se administrou aldosterona em excesso.

A complexidade dos factores que intervêm na secreção da renina está expressa na figura 41.

O ortostatismo tem, no homem, uma acção estimulante sobre a secreção da renina, como verificaram

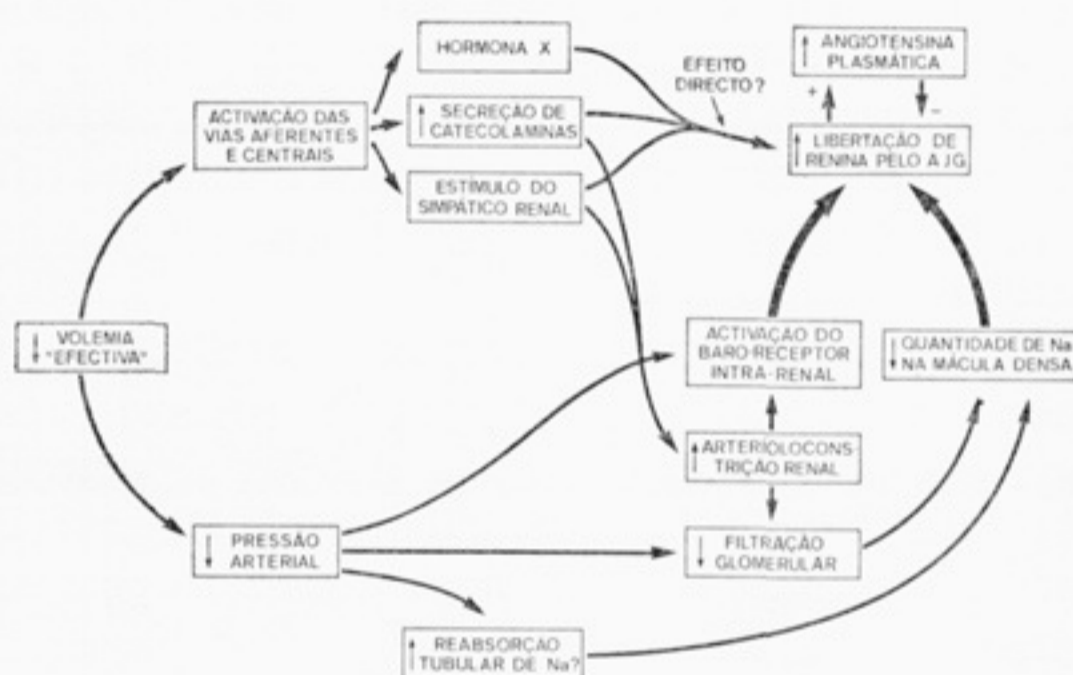


Fig. 41 — Esquema dos mecanismos propostos para a modulação da secreção da renina (reproduzido de VANDER (291), com a amável autorização do Autor e do Editor).

MARTZ *et al.* (188), COHEN (78), MEYER (196), COHEN *et al.* (80), NIELSEN e MØLLER (213). Registámos na maioria das nossas observações, quer normais quer patológicas, após o período de ortostatismo activo, uma elevação da actividade renina plasmática, de grau muito variável (de 1,27 a 8,00 vezes o valor basal) como descrevemos atrás em pormenor (cfr. pág. 122). O fenómeno resulta, muito provavelmente, da acumulação do sangue na zona inferior do corpo, que determina, em consequência, modificação do volume sanguíneo intra-arterial e estímulo do simpático.

Pode verificar-se uma actividade renina plasmática nula em indivíduos normais submetidos a regimes normalmente providos de sódio; essa aparente anomalia pode manter-se mesmo em relação com o ortostatismo ou com o exercício físico (117, 190), apenas cedendo a drásticas reduções da ingestão de sódio (DUCROT, *in* 190). DE CHAMPLAIN *et al.* (96) sugeriram que esse facto poderia ser o resultado do regime habitualmente rico em sódio.

Como se indica no quadro XVIII, um dos nossos pacientes voluntários normais não evidenciou qualquer actividade no fim do período de decúbito; no fim do ortostatismo apenas se verificou uma actividade de 6 ng/l/min. Os restantes voluntários mostraram valores diminutos da actividade renina plasmática em relação com o clinostatismo; a elevação induzida pela marcha foi bastante moderada, ficando sempre abaixo do valor normal superior do método utilizado (35 ng/l/min.).

Na hipotensão postural relacionada com insuficiência funcional do sistema nervoso autónomo pode não se verificar elevação da actividade renina plasmática no ortostatismo; esta perturbação é corrigida pela administração intravenosa de uma dose de catecolaminas suficiente para prevenir aquela perturbação circulatória (170 a).

A actividade renina plasmática experimenta variações rítmicas nictemerais que não dependem das variações diurnas da atitude nem da dieta, como verificaram GORDON *et al.* (140) em pacientes normais em decúbito; a passagem ao ortostatismo determina elevação mais intensa da actividade durante a manhã do que durante a tarde.

Segundo NIELSEN e MØLLER (213), a hemoconcentração obtida após administração de furosemida, exprime-se pela elevação da pressão colóido-osmótica do plasma,

conduz à elevação da actividade renina plasmática, parecendo haver relação directa entre os dois parâmetros, sem intervenção de uma eventual diminuição do volume sanguíneo. A secreção da renina é estimulada pelas hemorragias agudas, devido, ao que parece, à diminuição brusca da volemia e não à depressão tensional.

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DA RENINA E DA ANGIOTENSINA

A angiotensina é um poderoso estimulante da secreção da aldosterona (174); este facto inspirou a hipótese de um sistema regulador do equilíbrio electrolítico, constituído pela estimulação da secreção da renina sob a influência das informações transmitidas pela mácula densa a respeito do teor electrolítico da urina distal; a angiotensina formada estimularia, por sua vez, a secreção da aldosterona. Reciprocamente, por um mecanismo de *feed-back*, a aldosterona exerce uma acção inibidora sobre a secreção da renina.

Examinámos já (pág. 163) alguns aspectos desta importante questão, assim como o provável mecanismo regulador do sódio dependente do aparelho juxtaglomerular mas não relacionado com a aldosterona.

O sistema renina-angiotensina parece intervir também na regulação permanente da pressão sanguínea. A secreção da renina é estimulada sempre que a pressão baixa nas zonas terminais das arteríolas. A angiotensina provoca a constrição das arteríolas sistémicas; estimula a libertação da adrenalina na medula suprarrenal; estimula a secreção de aldosterona, a qual, por sua vez, sensibiliza o leito vascular à acção da noradrenalina e, pela retenção de sódio e conseqüente expansão do volume extracelular, favorece a elevação da pressão sanguínea. Desta maneira, o sistema renina-angiotensina-aldosterona

representa um importante mecanismo compensador da pressão sanguínea (80, 284).

Por si mesma, a renina não tem propriedades hipertensivas. Esta acção é exercida pela angiotensina II, que é, aliás, o mais intenso agente vasopressivo conhecido, 4 a 10 vezes mais activo do que a noradrenalina. Obtida já por síntese (asparagina-1-valina-5-angiotensina II), é comercializada pela casa Ciba sob o nome de «Hipertensina».

PAPEL PATOLÓGICO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

A — Estados edematosos

A actividade renina plasmática, assim como a angiotensinemia, estão aumentadas no decurso dos edemas generalizados de qualquer origem, com a possível excepção da pré-eclâmpsia; como consequência da hiperprodução de renina observa-se hiperaldosteronismo (173, 58, 284). O mecanismo comum parece ser a tendência para a diminuição da massa sanguínea intra-arterial, o que acarretaria a diminuição da pressão média na rede arterial renal. É de notar que, apesar do elevado teor de angiotensina existente, não há hipertensão arterial.

B — Hipertensão arterial

1 — Hipertensão do hiperaldosteronismo primário:

O adenoma secretante do córtex suprarrenal inibe o funcionamento do aparelho juxtaglomerular, como é indicado pelos valores baixos ou nulos da actividade

renina plasmática (83, 84, 197). Este facto é o resultado das relações entre a produção da renina e a da aldosterona: a produção autónoma de aldosterona pelo adenoma suprarrenal inibe a secreção do aparelho juxtaglomerular, tão fortemente que o ortostatismo e o regime sem sal não conseguem exercer sobre este a sua habitual acção estimulante. Essa inibição é anulada pela exérese do tumor.

Sob o ponto de vista prático, estas verificações são importantes para o diagnóstico diferencial entre o hiperaldosteronismo primário e o secundário: no primeiro a actividade renina plasmática é baixa ou nula, não modificada pelo regime sem sal nem pelo ortostatismo e contrastando com elevado débito de aldosterona (197).

2 — *Outras variedades de hipertensão*

A actividade renina plasmática pode variar segundo a forma da hipertensão: baixa, normal (como verificámos) ou moderadamente elevada na hipertensão essencial benigna (306, 252), está frequentemente elevada nas doenças hipertensivas severas ou malignas (89, 99), verificação destituída, aliás, de interesse prático, dado que não há qualquer ligação entre a gravidade da hipertensão e o nível da actividade renina plasmática. O estímulo que desencadeia a secreção da renina nestas condições não é conhecido com exactidão; é possível que seja o resultado da diminuição da pressão de perfusão provocada pelas lesões arteriolas.

Tem-se demonstrado numa apreciável proporção dos hipertensos (12 a 53 %, conforme os autores) ausência de qualquer actividade mensurável; o exercício em clinostatismo, assim como o regime sem sódio ou o ortostatismo, nem sempre modificam o resultado das dosagens (117, 174a, 89, 189, 148a, 170, 190, 310a).

CHANNICK *et al.* (74a), administrando furosemida, verificaram este fenómeno em 26 % dos seus pacientes brancos e em 51 % dos negros; não se pode, porém, inferir a intervenção de um factor constitucional, visto que é possível atribuir a diversidade de comportamento a particularidades de natureza alimentar.

O significado fisiopatológico deste fenómeno não é ainda claro. Nos hipertensos poderia explicar-se pelo aumento permanente da pressão de perfusão que reina ao nível do aparelho juxtaglomerular. A supressão da actividade face aos estímulos habituais (ortostatismo, depleção sódica) poderia atribuir-se a uma insuficiência do mecanismo produtor de renina.

Observaram WOODS *et al.* (310 a) que os hipertensos com supressão da actividade renina plasmática apresentam, em comparação com os outros hipertensos, valores significativamente mais elevados da taxa do sódio cambiável e respondem à aminoglutetimida, um inibidor da actividade córtico-suprarrenal, com depressão significativa da pressão arterial; concluem que haverá nos hipertensos com supressão da actividade renina plasmática um excesso de mineralocorticóides não identificados, ou que níveis aproximadamente normais de aldosterona poderão interferir no processo hipertensivo.

A determinação da excreção urinária da aldosterona reveste-se da máxima importância para diferenciar de um eventual síndrome de CONN estas situações.

Em certos hipertensos caracterizados por valores mensuráveis da actividade renina plasmática no decúbito, verificaram HELMER (159) e FASOLA *et al.* (117) que o exercício físico em clinostatismo determinava depressão dos valores. Tivemos oportunidade de registar fenómeno semelhante, no fim da marcha, num hipertenso essencial com valor basal normal (obs. n.º 12), assim como num hipertenso com estenose de uma artéria renal, em quem a actividade de base era superior ao limite normal (obs.

n.º 6, antes da anastomose espleno-renal, à qual se seguiu a modificação do comportamento).

FASOLA *et al.* verificaram também fenómenos semelhantes na prole normotensa de pais hipertensos (118).

Na hipertensão renovascular, assim como nas hipertensões com atrofia renal, a elevação da actividade renina plasmática periférica nas condições de base é frequente, mas inconstante (159, 79, 306, 252), como tivemos, aliás, ocasião de verificar: só dois dos cinco doentes com estenose arterial renal apresentaram valores francamente anormais da actividade basal (respectivamente 71 e 278 ng/l/min); um doente com hipoplasia congénita de um rim tinha uma actividade de 46 ng/l/min.

As estatísticas dos autores são bastante diferentes entre si, como registam MEYER *et al.* (197) ao apresentar a sua, com 53 % de valores elevados. Assim a determinação da actividade renina plasmática periférica nas condições de base não possui grande valor prognóstico (199, 199 a, 124).

Nas estenoses unilaterais da artéria renal há, geralmente, forte elevação da actividade renina no plasma veno-renal do lado lesado ou no da veia cava colhido acima da confluência das veias renais, havendo boa correlação entre esta elevação e os resultados da cirurgia corretora. A sua determinação pelo cateterismo da veia cava reveste-se, pois, de notável valor na avaliação da significação funcional da estenose unilateral da artéria renal (189, 197, 199 a, 190, 124).

Naturalmente o cateterismo venorenal não é desprovido de inconvenientes; é possível que a determinação da actividade renina no sangue periférico possa dar resultados válidos, se for feito em ortostatismo e sob regime hipossódico (79, 199).

3 — *Sistema renina-angiotensina e etiopatogénese da hipertensão arterial*

Seria tentador atribuir ao sistema renina-angiotensina a responsabilidade da hipertensão arterial maligna; a par do frequente aumento da actividade renina plasmática, sabe-se que a angiotensina é tóxica para as paredes vasculares, que aumenta a permeabilidade vascular e que eleva a concentração do sódio na parede arterial; ora há paralelismo entre as lesões histológicas e o conteúdo sódico.

A renina, e a angiotensina que ela liberta, provocam um tipo de hipertensão experimental muito diferente da hipertensão adrenalínica e bastante semelhante à hipertensão humana observada em patologia.

Não é de crer, porém, que a renina ou a angiotensina sejam os factores exclusivos da malignidade; basta pensar que na maior parte dos edemas generalizados a renina e a angiotensina estão fortemente elevadas sem que haja lesão arteriolar ou hipertensão. Do ponto de vista experimental, não é possível criar uma hipertensão duradoura com perfusões contínuas de angiotensina (152).

Põe-se também um problema semelhante na hipertensão renovascular. Sabe-se, desde as experiências de GOLDBLATT, que a isquemia renal experimental determina hipertensão arterial por um mecanismo hormonal; parece, pois, plausível relacionar o fenómeno com a secreção excessiva de renina pelo rim isquemiado (191). Sucessivas verificações experimentais parecem, porém, demonstrar que, se a intervenção possível de substâncias hipertensivas de origem renal, porventura a renina, é provável nas primeiras horas de estabelecimento da isquemia, a responsabilidade de tais factores na hipertensão crónica de origem renal deve ser considerada hipotética. Tem sido, aliás, possível observar, tanto no animal como no

homem, hipertensões arteriais renovasculares sem elevação da renina plasmática, como já vimos.

Seja como for, a verificação de valores elevados da actividade renina quer no sangue periférico quer no sangue veno-renal, nas hipertensões reno-vasculares, assume avultado significado prognóstico, dado que essas situações têm maiores probabilidades de cura cirúrgica do que aquelas que apresentam valores normais (79, 199).

C — Nefropatias parenquimatosas com ou sem hipertensão

Observa-se, por vezes, elevação da actividade renina plasmática periférica nas nefropatias parenquimatosas com ou sem hipertensão arterial: glomérulonefrites crónicas azotémicas ou não, síndromes nefróticas, nefrites túbulo-intersticiais agudas, pielonefrites crónicas. As modificações observadas, que podem ser importantes, são extremamente dispersas, sem ligação aparente com a etiologia ou o quadro clínico e sem correlação com a tensão arterial, a natremia ou a depuração do PAH (285, 137, 89, 99, 215, 295, 13, 237, 295 a, 295 b).

Não verificámos, nas nossas observações, valores anormais da actividade renina plasmática no repouso, salvo no que respeita aos valores moderadamente elevados (respectivamente: 48 e 46 ng/l/min) registados num doente com hipoplasia renal unilateral congénita e hipertensão e noutro com uma variedade benigna de glomerulopatia, sem hipertensão arterial. As modificações induzidas pela marcha não puseram em evidência qualquer característica especial, como vimos (cfr. pág. 122).

*
* *

Pode afirmar-se, em conclusão, que o comportamento da actividade renina plasmática, quer nas condições de base quer no ortostatismo activo, não permite distinguir com segurança os diversos grupos nosológicos do foro nefrológico, de que procurámos estudar alguns exemplares. Na ausência de critérios clínicos adequados, nomeadamente o estudo arteriográfico e o cateterismo veno-renal, a actividade renina periférica não permite distinguir uma hipertensão renovascular de uma hipertensão por lesão renal parenquimatosa, ou uma hipertensão essencial de uma nefropatia hipertensiva com ou sem hiperazotemia.

RESUMO E CONCLUSÕES

I

Numerosos investigadores têm, desde há decénios, dirigido a sua atenção para as modificações induzidas no funcionamento renal pelo ortostatismo e pela actividade muscular, verificando que o exercício físico provoca, nos indivíduos normais, diminuição franca do fluxo plasmático renal, diminuição menos intensa e inconstante do filtrado glomerular, elevação da fracção de filtração, frequente mas irregular diminuição do débito de urina e da excreção de sódio, e modificações mal definidas da excreção de potássio; o grau das modificações é acentuado pelo ortostatismo e é aproximadamente proporcional à intensidade do esforço realizado. As modificações funcionais são mais acentuadas nos doentes cardiovasculares, nomeadamente na hipertensão arterial.

O ortostatismo, activo ou passivo, estimula a secreção de renina no homem normal; este fenómeno tem sido verificado também em muitos hipertensos.

É notável a variabilidade dos resultados obtidos pelos investigadores, correspondendo, provavelmente, a importantes diferenças metodológicas.

No propósito de investigar a possibilidade de encontrar em eventuais diferenças de comportamento por parte de diversas categorias de doentes perante o esforço físico, em comparação com indivíduos normais, elementos de valia para a compreensão das suas perturbações fisiopa-

tológicas ou para o estabelecimento do diagnóstico diferencial, retomámos o estudo destes problemas submetendo um grupo de pacientes humanos (indivíduos normais, hipertensos essenciais, hipertensos com estenose arterial renal, nefropatas com ou sem hipertensão arterial) a um esforço físico tão semelhante quanto possível ao das condições ordinárias da vida quotidiana (marcha regular) e registando as modificações provocadas por esse esforço em um certo número de parâmetros (filtrado glomerular, fluxo plasmático renal, fracção de filtração, resistência vascular renal, excreção urinária de água, de sódio e de potássio, actividade renina plasmática).

II

Os métodos clássicos de determinação do filtrado glomerular ou do fluxo plasmático renal (técnicas de depuração comportando uma perfusão intravenosa constante e o cateterismo vesical para a medição rigorosa do débito urinário) são de aplicação muito incómoda fora das condições de imobilidade e são causa potencial de infecção urológica baixa; são, por outro lado, inevitáveis as dúvidas acerca do rigor da medição dos débitos urinários.

Estas considerações levaram-nos a escolher métodos de determinação das *clearances* glomerular e tubular baseados na análise das curvas de decrescimento da concentração plasmática após a injeção única de substâncias marcadas com isótopos radioactivos: depuração indirecta do DTPA-La¹⁴⁰ (método de FUNCK-BRENTANO *et al.*), para o filtrado glomerular; e depuração indirecta simplificada do «Hippuran»-I¹²⁵ (método de BLAUFEX e MERRILL), para o fluxo plasmático renal efectivo, determinados simultâneamente.

Estudos exhaustivos têm demonstrado a inocuidade destas provas; a sua comparação com os métodos clássi-

cos de medida do filtrado glomerular e do fluxo plasmático renal efectivo (depurações da inulina, do manitol, do ácido para-amino-hipúrico) é bastante satisfatória; observámos, de resto, identidade substancial entre os valores da depuração indirecta do DTPA-La¹⁴⁰ e os da depuração «urinária» da creatinina endógena.

Dada a execução praticamente consecutiva de duas provas de *clearance* isotópica, seria lícito supor que o resíduo de actividade sanguínea, dependente da prova executada em primeiro lugar, provoque um erro indeterminável no cálculo da *clearance* determinada em segundo lugar.

Descrevemos pormenorizadamente no texto deste trabalho os argumentos, baseados no cálculo ou na experimentação (técnica pessoal de dupla marcação isotópica dos produtos de ensaio), que nos fazem crer na pequena importância dessa causa potencial de erro, assim como as soluções, baseadas em artifícios gráficos, que propomos para a sua correcção e que supomos inteiramente satisfatórias.

A média dos valores que obtivemos para o quociente entre a quantidade de DTPA injectada no meio interno e a sua concentração teórica ao tempo zero (quociente esse que corresponde virtualmente ao espaço teórico de difusão do produto) era da ordem de 20 % do peso corporal, pouco diferente dos valores médios encontrados pelos autores para o volume do espaço extracelular, avaliado pela medida do espaço da inulina ou do manitol. O ortostatismo activo não a modificou de modo significativo.

Quanto ao «Hippuran», verificámos que essa média era algo superior (sabe-se que o «Hippuran» difunde parcialmente para o interior do eritrócito); afectada de maior variabilidade, sofreu diminuição significativa sob a acção do exercício que instituimos, fenómeno devido,

possivelmente, a modificações da distribuição dos fluídos orgânicos.

A curva de decrescimento da concentração plasmática do «Hippuran» após injeção única é bastante complexa, como comprovámos, quer pela técnica de dosagem das amostras de plasma, quer por meio da análise dos gráficos de registo externo; é frequentemente considerada pelos autores como correspondendo a um esquema bi ou tri-exponencial.

Observámos num pequeno estudo subsidiário com o «Hippuran»-I¹³¹ satisfatória semelhança entre os valores da *clearance* simplificada obtidos a partir da análise de amostras da plasma e os valores da mesma obtidos a partir da curva de registo externo.

III

Se os resultados médios das nossas determinações da *clearance* tubular (depressão significativa após o esforço) confirmam os dos autores, registámos, todavia, ao contrário destes, nítida diferença entre os nossos pacientes normais e os patológicos quanto à *clearance* glomerular: os primeiros responderam ao exercício com intensa elevação desse parâmetro, aliada a notável elevação da fracção de filtração. Paralelamente, enquanto que a resistência vascular renal dos voluntários normais não sofreu modificações importantes, nos indivíduos doentes essa variável elevou-se significativamente.

Tais verificações fazem-nos supor que, face ao esforço físico, os indivíduos normais respondem com vasoconstrição praticamente isolada do leito pósglomerular, enquanto que a resistência préglomerular não se modificaria ou tenderia a diminuir; inversamente, nos

pacientes patológicos ocorreria constrição conjunta dos leitos arteriolares pré e pósglomerular.

Nenhuma diferença de comportamento pôde ser posta em evidência entre as diversas classes etiológicas.

Verificámos, de modo geral, acentuada depressão da excreção urinária do sódio sob a influência do ortostatismo activo, depressão essa que pareceu mais intensa e regular nos indivíduos normais; tal diferença não pôde, contudo, ser aferida pelos critérios de análise estatística. Não evidenciámos qualquer correlação entre as variações da excreção do sódio e as do filtrado glomerular, facto já verificado, aliás, pela generalidade dos autores.

As modificações do volume da diurese, sugerindo embora (em particular nos pacientes normais) tendência para a depressão no esforço, caracterizaram-se por ampla irregularidade.

As variações da excreção do potássio, correlacionadas significativamente com as do sódio, como verificámos (em contraste com outros autores), consistiam, na generalidade dos casos, em depressão bastante manifesta.

O método de determinação da actividade renina plasmática por nós utilizado é já clássico; os seus resultados são tidos por fiéis pela generalidade dos autores. Não podemos, porém, deixar de sublinhar a extrema delicadeza do seu protocolo técnico, característica constante, aliás, dos métodos de doseamento biológico.

Observámos uma actividade renina plasmática basal relativamente reduzida ou mesmo nula nos nossos pacientes normais; os doentes mostraram uma extensa gama de valores, devendo notar-se, porém, que apenas dois dos cinco hipertensos com estenose arterial renal (acompanhados por dois nefropatas sem sinais de malformação vaso-renal) apresentaram valores francamente superiores ao limite normal do método utilizado.

Confirmámos na maioria das nossas observações a

acção estimulante do ortostatismo activo sobre a secreção da renina. Verificámos, contudo, ausência de qualquer modificação em dois pacientes assim como depressão em relação aos valores de base em dois outros (um dos quais sofria de hipertensão com estenose de uma artéria renal e mostrara franca elevação da actividade renina plasmática basal).

Não pudemos estabelecer qualquer ligação entre as variações da actividade renina plasmática e as das provas de *clearance* ou das taxas de excreção urinária.

O comportamento da actividade renina plasmática, quer nas condições de base quer no ortostatismo activo, não permitiu fazer qualquer distinção nítida entre as classes etiológicas em que distribuámos os nossos pacientes.

R É S U M É

I

De nombreuses études concernant les modifications du fonctionnement rénal provoquées par l'orthostatisme et l'activité musculaire ont permis de constater que l'effort physique détermine, chez les sujets normaux, une baisse franche du flux plasmatique rénal, une baisse moins nette et moins constante du filtrat glomérulaire et une élévation de la fraction filtrée; la baisse du débit urinaire et de l'excrétion du sodium est fréquente mais irrégulière; les variations de l'excrétion du potassium ne sont pas bien définies. Les modifications sont accentuées par l'orthostatisme et correspondent à peu près à l'intensité de l'effort. Elles sont plus nettes chez les malades cardio-vasculaires, en particulier dans l'hypertension artérielle.

L'orthostatisme, actif ou passif, stimule chez l'Homme normal la sécrétion de la rénine; ce phénomène est constaté aussi chez la plupart des hypertendus.

Les résultats publiés sont très variables, peut-être en raison d'importantes différences méthodologiques.

Cherchant à trouver à partir d'éventuelles différences de comportement de diverses classes de malades, face à l'effort physique, des données valables pour la compréhension de leurs troubles physiopathologiques ou pour établir le diagnostic différentiel, nous avons repris l'étude de ces problèmes en soumettant un groupe de patients humains (sujets normaux, hypertendus essentiels, hypertendus avec sténose artérielle rénale, néphropathes avec ou sans hypertension artérielle) à un effort physique aussi semblable que possible aux conditions ordinaires de la vie quotidienne (marche régulière) et enregistrant les modifications provoquées par cet effort sur quelques paramètres (filtrat glomérulaire, flux plasmatique rénal, fraction de filtration, résistance vasculaire rénale, excrétions urinaires de l'eau, du sodium et du potassium, activité rénine plasmatique).

II

Les méthodes classiques de détermination du filtrat glomérulaire ou du flux plasmatique rénal (techniques de *clearance* comportant une infusion intraveineuse constante et le cathétérisme de la vessie pour la mesure rigoureuse du débit urinaire) ne sont pas d'application commode en dehors des conditions d'immobilité et peuvent favoriser une infection des voies excrétrices; des doutes sur l'exactitude de la mesure des volumes urinaires peuvent se poser souvent, d'ailleurs.

Ces remarques nous ont menés à choisir des méthodes de détermination des *clearances* glomérulaire et tubulaire basées sur l'analyse des courbes de décroissance de la concentration plasmatique après l'injection unique de substances marquées: *clearance* indirecte du DTPA-La¹⁴⁰ (méthode de FUNCK-BRENTANO et coll.) pour le filtrat glomérulaire; *clearance* indirecte simplifiée de l'Hippuran-I¹²⁵ (méthode de BLAUFox et MERRILL) pour le flux plasmatique rénal effectif, déterminées simultanément.

Des études détaillées ont montré l'innocuité de ces épreuves; leur comparaison avec les méthodes classiques de mesure du filtrat glomérulaire et du flux plasmatique rénal (*clearances* de l'inuline, du mannitol, de l'acide para-amino-hippurique) est satisfaisante; nous avons constaté, d'ailleurs, une identité substantielle entre les valeurs de la *clearance* indirecte du DTPA-La¹⁴⁰ et celles de la *clearance* «urinaire» de la créatinine endogène.

Étant donné la détermination consécutive de deux épreuves de *clearance* isotopique, on pourrait penser que l'activité restante provenant de l'épreuve faite au cours de la période de repos risquerait d'introduire une erreur de dimensions inconnues dans le calcul de la *clearance* à l'effort.

Le double marquage des substances d'épreuve (Lanthane¹⁴⁰ et Holmium¹⁶⁶ pour le DTPA; Iode¹²⁵ et Iode¹³¹ pour l'Hippuran), ainsi que des arguments basés sur le calcul, nous ont montré le peu d'importance de cette erreur, que nous avons corrigée avec l'aide d'artifices graphiques simples.

La moyenne des valeurs que nous avons trouvées pour le rapport entre la quantité de DTPA injecté et sa concentration théorique au temps zéro (rapport qui correspond virtuellement à l'espace théorique de diffusion du produit) était de l'ordre de 20 pour cent du poids corporel; cette valeur s'écarte peu des valeurs moyennes attribuées au volume de l'espace extracellulaire,

évalué par la mesure de l'espace de l'inuline ou du mannitol. L'effort en orthostatisme ne l'a pas modifiée significativement.

Le même rapport calculé pour l'Hippuran était un peu plus élevé, de l'ordre de 24 pour cent (on sait que l'Hippuran diffuse à l'intérieur du globule rouge); caractérisé par une plus grande variabilité, a subi une baisse significative sous l'action de l'effort physique. Il est vraisemblable que cette modification soit la conséquence d'une redistribution des liquides de l'organisme.

La courbe de décroissance de la concentration plasmatique de l'Hippuran marqué après injection unique est très complexe; nous avons vérifié ce fait aussi bien par la technique de comptage des échantillons de plasma que par l'étude des tracés d'enregistrement externe. Cette courbe est considérée en général comme correspondant à un schéma bi ou tri-exponential.

Au cours d'une petite étude subsidiaire utilisant l'Hippuran marqué à l'Iode¹³¹ nous avons constaté une similitude satisfaisante entre les valeurs de la *clearance* simplifiée obtenues à partir du comptage des échantillons de plasma et celles obtenues à partir du tracé d'enregistrement externe.

III

Si nos résultats moyens pour la *clearance* tubulaire ont confirmé ceux de la généralité des auteurs, ayant montré une significative baisse par rapport aux valeurs basales, nous avons trouvé, cependant, en ce qui concerne la *clearance* glomérulaire, une nette différence entre les sujets normaux et les malades: les premiers ont eu une élévation de ce paramètre en réponse à l'effort physique, ainsi qu'une augmentation très nette de la fraction de filtration; en même temps, si la résistance vasculaire rénale à peine s'est modifiée chez nos témoins normaux, elle s'est sensiblement élevée chez les malades.

Ces données nous suggèrent que les sujets normaux répondent à l'effort physique par la vasoconstriction isolée du lit postglomérulaire; par contre, chez les sujets pathologiques, les deux lits artériolaires pré et postglomérulaire subiraient ensemble une vasoconstriction.

Aucune différence de comportement n'a pu être mise en évidence entre les différentes classes étiologiques.

Sous l'action de l'effort en orthostatisme l'excrétion urinaire du sodium a éprouvé une baisse bien nette, laquelle a paru plus

intense et régulière chez les sujets normaux, bien que le test statistique ne l'ait pu confirmer. Aucune corrélation entre les variations de l'excrétion du sodium et celles du filtrat glomérulaire n'a pu être mise en évidence, comme la généralité des auteurs l'a, d'ailleurs, constaté.

Les modifications du volume de la diurèse, caractérisées par une large variabilité, ont ébauché une certaine tendance à la dépression par l'effort.

Au contraire de ce qui a été rapporté par quelques uns, nous avons trouvé une corrélation significative entre les variations de l'excrétion du potassium et celles du sodium, les unes et les autres caractérisées par une dépression marquée à l'effort.

L'activité rénine plasmatique a été déterminée par la méthode de BOUCHER. Ses valeurs de base étaient petites ou même nulles chez nos sujets normaux; les malades ont montré une ample gamme de valeurs. Seulement deux des cinq hypertendus avec sténose artérielle rénale, ainsi que deux néphropathes sans aucun signe de malformation vasculaire rénale, ont eu des valeurs franchement supérieures à la limite supérieure de la normale pour la méthode utilisée.

Nous avons confirmé, dans la plupart de nos observations, l'action stimulatrice de l'orthostatisme actif sur la sécrétion de la rénine. Nous n'avons cependant trouvé aucune modification chez deux sujets; nous avons constaté d'ailleurs chez deux autres sujets une dépression par rapport aux valeurs de base; l'un d'eux, hypertendu avec sténose d'une artère rénale, avait montré une franche augmentation de l'activité basale.

Il n'a pas été possible de mettre en évidence une liaison entre les variations de l'activité rénine plasmatique et celles des *clearances*, des excrétions du sodium et du potassium ou du flux urinaire.

Les valeurs de l'activité rénine plasmatique périphérique, soit aux conditions de base soit à l'orthostatisme actif, n'ont pas permis de distinguer les classes étiologiques dans lesquelles nous avons rangé nos patients.

SUMMARY

I

Numerous studies concerning the alterations induced in renal function by orthostatism and muscular work have permitted investigators to verify that physical exercise causes, in the normal individual, a frank decrease in renal plasma flow (RPF), a less intense and less constant decrease in glomerular filtration rate (GFR), and an increase in the filtration fraction (FF); the decrease in urinary flow and sodium excretion is frequent but irregular; the variations in potassium excretion aren't very well defined. The degree of alterations is intensified by orthostatism and is approximately proportional to the exercise carried out. Functional changes are more apparent in patients suffering from cardiovascular disease, namely hypertension.

In the normal individual active or passive orthostatism stimulates the secretion of renin; this phenomenon has also been confirmed in many hypertensive patients.

The variability of results already published is remarkable, and is probably due to important different types of exercise.

With the purpose of investigating the possibility of finding (in eventual differences in behaviour of various groups of patients, in presence of exercise, in comparison with normal individuals) elements of value for the full understanding of their pathophysiological disturbances or for establishing the differential diagnosis, we resumed the study of these problems submitting a group of patients (normal individuals, essential hypertensive patients, hypertensive patients with renal artery stenosis, nephropaths with or without hypertension) to exercise as similar as possible to the ordinary conditions of daily life (normal walking—120 steps per minute) and recording the alterations caused by that same exercise in a certain number of parameters (GFR, RPF, FF, renal vascular resistance (RVR), urinary excretion of water, sodium and potassium, plasma renin activity).

II

The classical clearance tests for the GFR or the RPF (methods which require constant intravenous infusions and the use of bladder catheters to obtain an accurate measurement of urinary flow) are very cumbersome for the patient outside conditions of immobility, and are a potential cause of low urinary tract infection; on the other hand doubts about the accuracy of measurement of the urinary flow are inevitable.

For these reasons we chose methods of determining the glomerular and tubular clearances, based in the analysis of the plasma disappearance curve (PDC) after a single injection of radioactive isotope-labelled substances: «indirect» ^{140}La -Diethylenetriaminepentacetic acid (^{140}La -DTPA) clearance (method of FUNCK-BRENTANO *et al.*) for the GFR; and simplified ^{125}I -Hippuran clearance (method of BLAUFEX and MERRILL) for the effective renal plasma flow (ERPF) determined simultaneously.

Exhaustive studies have demonstrated the innocuity of these tests; their comparison with the classical methods of measuring the GFR and the ERPF (inulin, mannitol, para-aminohippuric acid clearances) is very satisfactory; in fact, we noticed a substantial identity between the figures of the «indirect» ^{140}La -DTPA clearance and those of the endogenous creatinine «urinary» clearance.

As the two isotopical clearance tests are carried out practically consecutively, it would be natural to suppose that the residue of the radioactive isotope-labelled substances that were injected during the test carried out first, would give rise to an error, impossible to calculate, in the estimation of the clearance determined in the second test.

We have described in detail the argumentations, based in our data (personal method of double-labelling the test materials: $^{140}\text{Lanthane}$ and $^{166}\text{Holmium}$ for DTPA; $^{125}\text{Iodine}$ and $^{131}\text{Iodine}$ for Hippuran) which make us believe in the little importance of that potential cause of error; and also the solutions, based in diagramatic artifices, which we propose for its correction and which we believe to be entirely satisfactory.

The mean figure obtained for the ratio between the amount of DTPA injected and its theoretical concentration at zero time (ratio which virtually corresponds to the theoretical volume of distribution of the substance) was about 20 per cent of the body-weight and not far from the average figures found by other authors for the volume of the extracellular fluid, using inulin

or mannitol. Active orthostatism didn't modify this mean figure significantly.

As regards Hippuran we verified that that mean figure was somewhat higher (it is known that Hippuran partially enters red cells). Affected by a greater variability, it underwent a significant decrease under the action of exercise, this phenomenon being possibly due to alterations in the distribution of the body fluids.

The PDC after a single injection of Hippuran is a very complex one. This was verified by us, both by the method of counting the plasma samples, as by the analysis of the curves of activity recorded by the external counter over the precordial region. The PDC is frequently considered as corresponding to a model resulting in a double or triple exponential disappearance curve.

In a small subsidiary study with ¹³¹I-Hippuran we observed a satisfactory likeness between the figures of the simplified clearance obtained from the counting of the plasma samples and those of the simplified clearance obtained from the curve of the precordial counting.

III

The mean figures of our determinations of the tubular clearance (significant decrease after exercise) confirmed those of the other authors, but on the contrary we noted a distinct difference between our normal individuals and the pathological ones as regards the glomerular clearance: the former responded to exercise with a significant increase of that parameter, together with a significant increase in the FF. At the same time, while the RVR of the normal individuals didn't undergo great alterations, in the pathological ones that variable increased significantly.

This data suggests that normal individuals respond by postglomerular vasoconstriction to physical exercise; conversely, in the pathological patients there would occur a joint constriction of the pre and postglomerular arteriolar beds.

No difference in behaviour was evident among the various etiological classes.

Under the influence of active erect posture, we found a diminished sodium excretion which seemed more intense and regular in the normal individual, even though we weren't able

to confirm this by statistical testing. Like the majority of investigators we didn't find any correlation between the variations of sodium excretion and those of GFR.

The modifications in the urinary flow which suggest a tendency to diminish after exercise, are characterized by a great irregularity.

The variations in potassium excretion, contrary to what has been reported by other authors, presented a certain correlation with those in sodium excretion, being both characterized by a marked decrease after exercise.

The plasma renin activity (PRA) was determined by the method of BOUCHER. The figures obtained in the recumbent position were low and even sometimes nil in the normal individual, whereas in the pathological patient the figures obtained were very variable. It is interesting to note that two of the five hypertensive patients with renal artery stenosis (together with two nephropaths who presented no signs of renal vascular abnormality) presented figures which were frankly higher than the normal limits of the method used.

In the great majority of our experiments we confirmed the stimulating action of active orthostatism on renin secretion. On the other hand we observed an absence of any modification in two patients. Likewise we observed a decrease in the results in two other patients (one who suffered of high blood pressure by stenosis of one renal artery and who presented a frank increase in the recumbent PRA).

We were unable to establish any correlation between the variations of PRA and those of clearance tests, sodium and potassium excretion and of urinary flow.

Both in the recumbent and upright positions, the peripheral PRA figures didn't permit us to make a marked distinction between the different etiological groups into which we classified our patients.

BIBLIOGRAFIA

1. AAS K. e BLEGEN E.: The renal blood flow and the glomerular filtration rate in congestive renal failure and some other clinical conditions. The effect of exercise and hypoxemia. A preliminary report. «Scand. J. Clin. Lab. Invest.», 1949, 1, 22.
2. ADOLFO-COELHO R., CUNHA F. e MARTINS-PRATA M. A.: Sobre o valor da depuração da creatinina endógena como prova da função renal (estudo crítico baseado em 350 provas). Comunicação à Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa (em publicação).
3. ALEXANDRE J. M., DEVAUX C. e MEYER Ph.: L'activité rénine du plasma. «Pres. Méd.», 1966, 74, 1577.
4. AMERIO A., MICELLI O. e LEONDEFF I.: Sulla variabilità delle clearance di alcune sostanze test (inulina, tiosofato di sodio) usate per la valutazione del filtrato glomerulare. «Minerva Med.», 1965, 56, 145.
5. AMERY A., JULIUS S., WHITLOCK L. S. e CONWAY J.: Influence of hypertension on the hemodynamic response to exercise. «Circulation», 1967, 36, 231.
6. ASTOIN M., ALTMAN J. e DUCROT H.: Relation entre la réduction de la pression du rein «in situ» et la clearance du PAH chez le chien: un argument en faveur de l'auto-régulation de la circulation rénale. «Rev. Franç. Ét. Clin. Biol.», 1962, 7, 246.
7. ASTOIN M. e DUCROT H.: Evolution du flux sanguin rénal au cours de l'hypotension hémorragique chez le chien: rôle possible de la medullo-surrénale. Proc. 2nd Congr. Nephrol. Prague 1963, 75. «Exc. Med. Found.», Amsterdam.
8. ASTOIN M., ALTMANN J. e DUCROT H.: Analyse de la relation entre la pression de perfusion du rein *in situ* et le débit sanguin rénal mesuré par méthode directe chez le chien. «Rev. Franç. Ét. Clin. Biol.», 1963, 8, 979-984.
9. ÅSTRAND I.: Blood pressure during physical work in a group of 231 women and men 48-63 years old. «Acta Med. Scand.», 1965, 178, 41.
10. ÅSTRAND I., GUHARAY A. e WAHREN J.: Circulatory responses

- to arm exercise with different arm positions. «J. Appl. Physiol.», 1968, 25, 528.
11. AURELL M., CARLSSON M., GRIMBY G. e HOOD B.: Plasma concentration and urinary excretion of certain electrolytes during supine work. «J. Appl. Physiol.», 1967, 22, 633-638.
 12. BARCLAY J. A., COOKE W. J., KENNEY R. A. e NUTT M. L.: The effects of water diuresis and exercise on the volume and composition of the urine. «Am. J. Physiol.», 1947, 148, 327-337.
 13. BARJON P.: Le système rénine-angiotensine en pathologie. «Cah. Coll. Med.», 1968, 9, 1-16.
 14. BATH N. M., GRIM C. E. e GUNNELS J. C.: Clinical application of plasma renin activity in renovascular hypertension. «Circulation», 1966, suppl. III, 51.
 15. — — — Plasma renin in renovascular disease. «Clin. Res.», 1967, 15, 23.
 16. BELLO C. T., SEVY R. W., OHLER E. A., PAPACOSTAS C. A. e BUCHER R. M.: Renal hemodynamic responses to stress in normotensive and hypertensive subjects. «Circulation», 1960, 22, 573-582.
 17. — — — e HARAKAL C.: Varying hemodynamic patterns in essential hypertension. «Amer. J. Med. Sci.», 1965, 250, 24.
 18. BERLINER R. W. e BENNETT C. M.: Concentration of urine in the mammalian kidney. «American Journal of Medicine», 1967, 42, 777-789.
 19. BERLYNE G. M., VARLEY H. e NILWARANGKUR S.: Endogenous-creatinine clearance and glomerular filtration rate. «Lancet», 1964, 2, 874-876.
 20. BERT G. e PANDOLFO G.: Determinazione del flusso renale. «Recenti Progressi in Medicina», 1964, 36, 542-556.
 21. BEVEGÅRD S., HOLMGREN A. e JOHNSSON B.: Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise, with special reference to stroke volume and the influence of body position. «Acta Physiol. Scand.», 1963, 57, 26-50.
 22. BEVEGÅRD B. S. e SHEPHERD J. T.: Regulation of the circulation during exercise in man. «Physiol. Rev.», 1967, 47, 178.
 23. BIANCHI C.: Valore comparativo nell'indagine nefrografica del diodrast... «Minerva Nucl.», 1961, 5, 157.
 24. — Possibilità di impiego dello O-iodo Ippurato di sodio. (hippuran) marcato con I_{131} , per la valutazione della portata renale plasmatica. «Minerva Nucl.», 1962, 6, 34.
 25. — e TONI P.: La determinazione delle clearances renali mediante tracciante radioattivi. «Minerva Nefrol.», 1963, 10, 116-121.
 26. — CAMPOLO L., RIVA D. e VEGETO A.: Concentrazione plas-

- matica della renina nell'ipertensione arteriosa umana. «Minerva Nefrol», 1966, 13, 119.
27. BINNION P. E. e CUMMING W. J. K.: A study of [131] Hippuran excretion in dogs as a measure of RPF. «Clin. Sci.», 1967, 33, 313.
 28. BIRCHALL R., TUTHILL S. W., TRAUTMAN W. J. e FINDLEY T.: Renal excretion of water, sodium and chloride... «Circulation», 1953, 7, 258.
 29. BLACK D. A. K.: Renal disease. 2nd edit. (Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh 1967).
 30. BLACK W. D. e JURF A. N.: Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in the rabbit. «J. Physiol.» (Lond.), 1968, 196, 65.
 31. BLAUFox M. D., FROHMULLER H. G. W., CAMPBELL J. C., UTZ D. C., ORVIS A. L. e OWEN C. A.: A simplified method of estimating renal function with iodohippurate I_{131} . «J. Surg. Res.», 1963, 3, 122.
 32. BLAUFox D., SANDERSON D. R., TAUXE W. N., WAKIM K. G., ORVIS A. L. e OWEN C. A.: Plasmatic diatrizoate- I_{131} disappearance and glomerular filtration rate in the dog. «Am. J. Physiol.», 1963, 204, 536.
 33. BLAUFox M. D., ORVIS A. L. e OWEN C. A.: Compartment analysis of the radiorenogram and distribution of Hippuran I_{131} in dogs. «Am. J. Physiol.», 1963, 204, 1059-1064.
 34. BLAUFox M. D. e POTCHEN J.: Measurement of effective renal plasma flow in man by external counting methods. «Clin. Res.», 1965, 13, 302.
 35. BLAUFox M. D. e MERRILL J.: Compartmental analysis of the hippuran I_{131} renogram in man. «Fed. Proceed.», 1965, 24, 405.
 36. — — Simplified Hippuran clearances: measurement of renal function in man with simplified Hippuran clearances. «Nephron», 1966, 3, 274-281.
 37. — POTCHEN E. J. e MERRILL J. P.: Measurement of effective renal plasma flow in man by external counting methods. «J. Nucl. Med.», 1967, 8, 77-85.
 38. — Measurement of renal function in the rat with single injection clearance. «Amer. J. Physiol.», 1967, 212, 629.
 39. BLOCH R., IMBS J. L., SCHWARTZ J. e WARTER J.: Hypertension artérielle et taux de rénine plasmatique. «Thérapie», 1966, 21, 37.
 40. BLOCK J. B. e BURROWS B. A.: Influence of serum protein binding on renal clearance of I_{131} -labeled diodrast. «J. Lab. Clin. Med.», 1960, 56, 463.
 41. BLOOMFIELD D. K., GOULD A. B., COHEN S. M. e VERTES V.:

- The relationship of blood pressure in essential hypertension to hospitalization, dietary sodium, and serum renin levels. «Clin. Res.», 1967, 15, 351.
42. BODFORSS B.: Renal function tests with radioactive diodrast in dogs. «Acta Radiol. Diagn.» (Stockholm), 1964, 2, 433.
 43. BOLOMEY A. A., MICHIE J., MICHIE C., BREED E. S., SCHREINER G. C. e LAUSON H. D.: Simultaneous measurement of effective renal blood flow and cardiac output in resting normal subjects and patients with essential hypertension. «J. Clin. Invest.», 1949, 28, 10.
 44. BOUCHER R., VEYRAT R., DE CHAMPLAIN J. e GENEST J.: New procedures for measurement of human plasma angiotensin and renin activity levels. «Canadian Med. Ass. J.», 1964, 90, 194-201.
 45. BOYD G. W., ADAMSON A. R., FITZ A. E. e PEART W. S.: Radioimmunoassay determination of plasma-renin activity. «Lancet», 1969, 1, 213.
 46. BOZOVIC L., CASTENFORS J. e PISCATOR M.: Effect of prolonged, heavy exercise on urinary protein excretion and plasma renin activity. «Acta Physiol. Scand.», 1967, 70, 143.
 47. BOZOVIC L., e CASTENFORS J.: Effect of dihydrazine on plasma renin activity and renal function during supine exercise in normal subjects. «Acta Physiol. Scand.», 1967, 70, 281.
 48. BRADLEY S. E.: Kidney. «Ann. Rev. Physiol.», 1957, 19, 513.
 49. BRANCO J. R.: Comunicação pessoal.
 - 49 a. BRECKENRIDGE A. e METCALFE-GIBSON A.: Measurement of glomerular filtration rate. «Lancet», 1965, 2, 265.
 50. BRICKER N. S.: The control of sodium excretion with normal and reduced nephron populations—The pre-eminence of «third factor». «Amer. J. Med.», 1967, 43, 513-321.
 51. BRIDGEN W., HOWARTH S. e SHARPEY-SCHAEFFER E. P.: Postural changes in the peripheral blood flow of normal subjects with observations on vasovagal fainting reactions as a result of tilting, the lordotic posture, pregnancy and spinal anaesthesia. «Clin. Sci.», 1950, 9, 79-91.
 52. BRIGGS J. D. e BOYLE J. A.: Measurement of the fall in the level of plasma radioactivity after intravenous administration of radiohippuran as a test of renal function. «J. Clin. Path.», 1965, 18, 369-371.
 53. BROD J., FENCL V., GEROVÁ M., HEJL Z., JIRKA J., KOTANOVÁ E., PRAT V. e ZAJIC F.: Changes of renal haemodynamics and functions in normal subjects and subjects with hypertension following a short cold stimulus. «Acta Med. Scand.», 1956, 154, sup. 312, 242.

45. BROD J. V., FENCL Z., HEJL Z. e JIRKA J.: Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. «Clinical Science», 1959, 18, 269.
55. BROD J.: Haemodynamic basis of acute pressor reactions and hypertension. «Brit. Heart J.», 1963, 25, 227.
56. BRODSKY W. A. e GRAUBARTH H. N.: Excretion of water and electrolytes in patients with essential hypertension. «J. Lab. Clin. Med.», 1953, 41, 43-55.
- 56 a. BROOKS S. A., DAVIES J. W. L., GRABER I. G. e RICKETTS G. R.: Radiobiology. Labelling of inulin with radioactive iodine. «Nature», 1960, 188, 675-676.
57. BROWN J. J.: Plasma renin concentration in human hypertension. «Amer. Heart. J.», 1967, 74, 413.
58. — DAVIES D. L., LEVER A. F. e ROBERTSON J. I.: Variations in plasma renin concentration in several physiological and pathological states. «Canad. Med. Ass. J.», 1964, 90, 201.
59. — — — — Renin and angiotensine: a survey of some aspects. «Postgrad. Med. J.», 1966, 42, 153.
60. — — — — Plasma renin concentration in patients with hypertension. «Acta Clin. Belg.», 1966, 21, 147.
61. BRUN C., KNUDSEN E. O. E. e RAASCHOU F.: The influence of posture on the kidney function. I. the fall of of the diuresis in the erect posture. «Acta Med. Scand.», 1945, 122, 315-331.
62. — — — — The influence of posture on the kidney function. II. glomerular dynamics in the passive erect posture. «Acta Med. Scand.», 1945, 122, 332-341.
63. BUCHT H., EK J., ELIASCH H., HOLMGREN A., JOSEPHSON B. e WERKÖ L.: The effect of exercise in the recumbent position on the renal circulation and sodium excretion in normal individuals. «Acta Physiol. Scand.», 1953, 28, 95-100.
64. BURBANK M. K., TAUXE W. N., MAHER F. T. e HUNT J. C.: Evaluation of radioiodinated hippuran for the estimation of renal plasma flow. «Proceed. Staff Meet. Mayo Clin.», 1961, 36, 372.
65. — Utilisation de substances marquées dans les épreuves classiques de clearance rénale. «J. Physiol.» (Paris), 1963, 55, 433.
66. BURTON A. C.: Editorial: The criterion for diastolic pressure «Circulation», 1967, 36, 805.
67. CARLSSON C., DENCKER S. J., GRIMBY G. e HAGGENDAL J.: Circulatory studies during physical exercise in mentally disordered patients I. «Acta Med. Scand.», 1968, 184, 499.
68. CARVALHO, A. A. SIMÕES DE: Contribuição para o estudo da

- circulação renal. Dissertação de doutoramento. (Edição do Autor, Coimbra, 1954).
69. CASTENFORS J.: Renal clearances and urinary sodium and potassium excretion during supine exercise in normal subjects. «Acta Physiol. Scand.», 1967, 70, 207.
 70. — Effect of ethacrynic acid on plasma renin activity during supine exercise in normal subjects. «Acta Physiol. Scand.», 1967, 70, 215.
 71. — Renal function during exercise. With special reference to exercise proteinuria and the release of renin. «Acta Physiol. Scand.», 1967, 70, suppl. 293.
 72. — e PISCATOR M.: Renal haemodynamics, urine flow and urinary protein excretion during exercise in supine position at different loads. «Acta Med. Scand.», 1967, suppl. 472, pp. 231-241.
 73. — MOSSFELDT F. e PISCATOR M.: Effect of prolonged heavy exercise on renal function and urinary protein excretion. «Acta Physiol. Scand.», 1967, 70, 194.
 74. CATT K. J., CAIN M. C. e COGHLAN J. P.: Measurement of angiotensin II in blood. «Lancet», 1967, 2, 1005.
 - 74 a. CHANNICK B. J., ADLIN E. V. e MARKS A. D.: Suppressed plasma renin activity in hypertension. «Arch. Int. Med.», 1969, 123, 131.
 75. CHAPMAN C. B., HENSCHEL A., MINCKLER J., FORSGREN A. e KEYS A.: The effect of exercise on renal plasma flow in normal subjects. «J. Clin. Invest.», 1948, 27, 639-644.
 76. — — — Renal plasma flow during moderate exercise of several hours duration in normal male subjects. «Proc. Soc. Exp. Biol Med.», 1948, 69, 170.
 77. CHINARD F. P.: Derivation of an expression for the rate of formation of glomerular fluid. Applicability of some physical and physicochemical concepts. «Am. J. Physiol.», 1952, 171, 578.
 78. COHEN E. L., ROWNER D. R., CONN J. W. e BLOUCH Jr. W. M.: The effects of position, exercise and sodium intake on plasma renin activity in normal people. «Clin. Res.», 1964, 12, 362.
 79. — — — Postural augmentation of plasma renin activity. «J. A. M. A.», 1966, 197, 973-978.
 80. — Postural augmentation of plasma renin activity and aldosterone excretion in normal people. «J. Clin. Invest.», 1967, 46, 418-428.
 81. CONCANNON J. P. *et al.*: I¹²⁵ Allyl-inulin for the determination

- of glomerular filtration rate. «*Amer. J. Roentgen.*», 1964, 92, 302.
82. CONN J. W.: Inconstancy of renal clearance values with changing plasma concentrations. «*Nature*», 1964, 203, 143.
83. — COHEN E. I. e ROVNER D. R.: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. «*J. A. M. A.*», 1964, 190, 125.
84. — Plasma renin activity in primary aldosteronism. Importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension. «*J. A. M. A.*», 1965, 190, 134.
85. — ROVNER D. R. e COHEN E. I.: Normal and altered function of the renin-angiotensin-aldosterone system in man: Applications in clinical and research medicine. «*Ann. Int. Med.*», 1965, 36, 266.
86. CORT J. H. e LICHARDUS B.: Natriuretic hormone. «*Nephron*», 1968, 5, 401-409.
87. COTLOVE E.: C¹⁴ inulin method, carboxyl-labelled inulin as a tracer for inulin. «*Fed. Proc.*», 1955, 14, 32.
88. COVIAN F. G. e REHBERG P. B.: Über die Nierenfunktion während schwerer Muskelarbeit. «*Skand. Arch. Physiol.*», 1936, 75, 21-37.
89. CREDITOR M. C. e LOSCHKY U. K.: Plasma renin activity in hypertension. «*Amer. J. Med.*», 1967, 43, 371-382.
90. CULBERTSON J. W., WILKINS R. W., INGELFINGER F. J. e BRADLEY S. E.: The effect of the upright posture upon hepatic blood flow in normotensive and hypertensive subjects. «*J. Clin. Invest.*», 1951, 30, 305-311.
91. CULLUMBINE H. e KOCH A. C. E.: The changes in plasma and tissue volume following exercise. «*Quart. J. Exptl. Physiol.*», 1949, 35, 39.
92. CUTLER R. E. e GLATTE H.: Simultaneous measurements of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow with 57 Co cyanocobalamine and 125 I Hippuran. «*J. Lab. Clin. Med.*», 1965, 65, 1041.
93. DABAJ E., MENGES H. e PRITCHARD W. H.: Determination of renal blood flow by single injection of Hippuran I¹³¹ in man. «*Am. Heart. J.*», 1966, 71, 79.
94. DAVIS D. F. e SHOCK N. W.: The variability of measurement of inulin and diodrast tests of kidney function. «*J. Clin. Invest.*», 1950, 29, 491.
95. DAVIS J. O., JOHNSTON C. I., HOWARDS S. S. e WRIGHT F. S.: Humoral factors in the regulation of renal sodium excretion. «*Fed. Proc.*», 1967, 26, 60.
96. DE CHAMPLAIN J., GENEST J., VEYRATT R. e BOUCHER R.:

- Factors controlling renin in man. «Arch. Int. Med.», 1966, 117, 355.
97. DE WARDENER H. E., MILLS I. H., CLAPHAM W. F. e HAYTER C. J.: Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. «Clin. Sci», 1961, 21, 249.
 98. DE WARDENER H. E.: The Kidney — an outline of normal and abnormal structure and function. 3rd edit (J. & A. Churchill, L^{da}, Londres, 1967).
 99. DEL GRECO F., SIMONN N. M., GOODMAN S. e ROGUSKA A.: Plasma renin activity in primary and secondary hypertension. «Medicine», 1967, 46, 475-490.
 100. DENNEBERG T.: Clinical studies on kidney function with radioactive sodium diatrizoate (Hypaque). «Acta Med. Scand.», 1965, 179, Suppl. 442.
 101. DONALDSON I. M. L.: Comparison of the renal clearances of inulin and radioactive diatrizoate («Hypaque») as measure of the glomerular filtration rate in man. «Clin. Sci.», 1968, 35, 513.
 102. DUCROT H. e ASTOIN M.: Aperçu sur la physiologie de la circulation rénale. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, pp. 11-29. (Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1962).
 103. — L'action de la rénine et de l'angiotensine sur le fonctionnement du rein. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, pp. 73-91. (Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1964).
 104. — e ASTOIN M.: Relation entre l'hémodynamique rénale globale et la formation de l'urine. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, pp. 51-64. (Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1966).
 105. DUNCAN L. E. Jr.: The effect of exercise on the excretion of water by patients with congestive failure. «Circulation», 1955, 12, 90.
 106. DUNEA: Renal clearance studies. «J. A. M. A.», 1968, 205, 170.
 107. EGGLETON M. G.: The effect of exercise on chloride excretion in man during water diuresis and during tea diuresis. «J. Physiol.», 1943, 102, 140.
 108. EK J. e LJUNGGREN H.: Pattern of renal excretion of water and electrolytes during induced salt-free hydration in hypertensive patients. «Scand. J. Clin. Lab. Invest.», 1967, 19, 86.
 109. EKINS R., NASHAT F. S., PORTAL R. W. e SGHERZI A. M.: The measurement of glomerular filtration rate using radioactive and/or stable vitamin B₁₂. In: «Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung», p. 451 (Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1967).

110. ELKINTON J. R. e DANOWSKI, T. S.: The body fluids. Basic physiology and practical therapeutics (Baltimore, The Williams & Wilkins C^o, 1955).
111. ELWOOD C. M., ARMENIA J., ORMAN D., MORRIS A. e SIGMAN E. M.: Measurement of renal blood flow by iodopyracet I₁₃₁. «J. A. M. A.», 1965, 193, 771-774.
112. — e SIGMAN E. M.: The measurement of glomerular filtration rate and effective renal blood flow in man by Iothalamate¹²⁵I and Iodopyracet ¹³¹I. «Circulation», 1967, 36, 441.
113. EVANS B. B.: Determination of glomerular filtration rate with I₁₃₁ Hippuran. «J. Urol.» (Balt.), 1964, 92, 179.
114. FALBRIARD A. e ZENDER R.: Mesure de la fonction glomérulaire par la décroissance plasmatique d'une substance analogue à l'inuline (Polyfructosan S). «Nephron», 1964, 1, 277-294.
115. FARMER C. D., TAUXE W. N., MAHER F. T. e HUNT J.: Determination of renal clearance by diatrizoate I₁₂₅ and orthoiodohippurate I₁₃₁. «Circulation», 1964, 30 (Suppl. 3), 74.
116. FASOLA A. F. e HELMER O. M.: Effect of exercise on renin content of plasma of normotensive and hypertensive subjects. «Physiologist», 1963, 6, 178.
117. — MARTZ B. L. e HELMER O. M.: Renin activity during supine exercise in normotensives and hypertensives. «J. Appl. Physiol.», 1966, 21, 1709-1712.
— — — Plasma renin activity during supine exercise in offspring of hypertensive parents. «J. App. Physiol.», 1968, 25, 410-415.
119. FAVRE H., ZENDER R. e FALBRIARD A.: Décroissance plasmatique du Polyfructosan-S chez l'homme après injection unique. «Helv. Physiol. Acta», 1968, 26, 79.
120. FINKIELMAN S., WORCEL M. e AGREST A.: Hemodynamic patterns in essential hypertension. «Circulation», 1965, 31, 356.
121. FISHMAN L. M., KÜCHEL D., LIDDLE G. W., MICHELAKIS A. M., GORDON R. D. e CHICK W. I.: Incidence of primary aldosteronism uncomplicated «essential» hypertension.
122. FORLAND M., PULLMAN T. N., LAVENDER A. R. e AHO I.: The renal excretion of ethylenediaminetetraacetate in the dog. «J. Pharm. Exptl. Therap.», 1966, 153, 42.
123. FORSTER R. P.: Kidney, water and electrolytes. «Annual Review of Physiology», 1965, 27, 183.
124. FOURNIER A., FENDLER J. P., SAFAR M., MEYER P. e MILLIEZ P.: Valeur pronostique de l'urographie intraveineuse, de l'artériographie intraveineuse, de l'exploration fonctionnelle rénale séparée et de l'activité rénine plasmatique dans l'hyperten-

- sion renovasculaire. «Acquisitions Médicales Récentes», p. 7. (L'Expansion Édit., Paris, 1968).
125. FOZZARD H. A.: Diodrast (I_{131}) whole blood clearance as an index of renal blood flow. «*Amer. J. Physiol.*», 1964, 206, 309.
126. FREEMAN O. W., MITCHELL G. W., WILSON J. S., FITZHUGH E. W. e MERRILL A. J.: Renal hemodynamics, sodium and water excretion in supine exercising normal and cardiac patients. «*J. Clin. Invest.*», 1955, 34, 1109-1113.
127. FRIEDMAN B., JARMAN J. e KLEMPERER P.: Sustained hypertension following experimental unilateral renal injuries. Effects of nephrectomy. «*Am. J. Med. Sci.*», 1941, 202, 20.
128. FRITZ I. e LEVING R.: Action of adrenal cortical steroids and nor-epinephrine on vascular responses of stress in adrenalectomized rats. «*Am. J. Physiol.*», 1951, 165, 456.
129. FRÖHLICH E. D.: A hemodynamic comparison of essential and renovascular hypertension: cardiac output and total peripheral resistance. «*Circulation*», 1967, 35, 289.
130. — TARAZI R. C., ULRICH M., DUSTAN H. P. e PAGE I. H.: Tilt test for investigating a neural component in hypertension. «*Circulation*», 1967, 36, 387.
131. — ULRICH M., TARAZI R. C., DUSTAN H. P. e PAGE I. H.: Hemodynamics of renal arterial diseases and hypertension. «*Am. J. Med. Sci.*», 1968, 255, 29.
132. FUNCK-BRENTANO J. L., VALLÉE G., MASSON M., VANTELON J., JUNGERS P. e LESKI M.: Nouvelle méthode de mesure des clearances rénales sans prélèvement d'urine. «*Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*», p. 137 (Édit. Méd. Flammarion, Paris, 1966).
133. — LELLOUCH J., LESKI M.: Nouvelle méthode de mesure de la filtration glomérulaire sans prélèvement de urine. Mesure de la clearance du DTPA— La^{140} par enregistrement de la décroissance de la radioactivité recueillie par détection externe. «*Rev. Franç. Ét. Clin. Biol.*», 1967, 12, 790-798.
134. GAJDOS A.: La pompe à sodium. «*Pres. Med.*», 1967, 75, 2615-2620.
135. GARATTINI S. e VALZELLI L.: Serotonin — Chapter 7: Serotonin and renal function. (Elsevier Publishing Company Amsterdam-London-New York, 1965).
136. GAUER O. e THRON H. L.: Postural changes in the circulation. *In: Textbook of Physiology — Section 2 — «Circulation»*, vol. III, p. 2409 (Edit. por W. F. Hamilton e Ph. Dow, American Physiological Society, Washington D. C., 1962).
137. GENEST J., CHAMPLAIN J. de, STRONG C. e BOUCHER R.: Le

- système rénine-angiotensine dans l'hypertension humaine; *in*: P. Milliez, Club Internat. Hypert. Artérielle, 1^{ème} réunion (Expansion Scient. Française Édit., Paris, 1966).
138. GIBBONS T. B., HENSCHEL A., TAYLOR H. M. e CHAPMAN C. B.: Cardiac performance capacity and the effect of exercise on renal blood flow in aortic insufficiency. «Circulation», 1950, 2, 770.
139. GOMBOS E. A., HULET W. H., BOPP P., GOLDRING W., BALDWIN D. S. e CHASIS H.: Reactivity of renal and systemic circulation to vasoconstrictor agents in normotensive and hypertensive subjects. «J. Clin. Invest.», 1962, 41, 203.
140. GORDON R. D., WOLFE L. K., ISLAND G. W.: A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. «J. Clin. Invest.», 1966, 45, 1587-1592.
141. GOTT E. S., PRITCHARD W. H., YOUNG W. R. e MACINTYRE W. J.: Renal blood flow measurement from the disappearance of intravenously injected Hippuran I¹³¹. «J. Nucl. Med.», 1962, 3, 480-485.
142. GREEN R. S., IGLAVER A. e SCOTT R. C.: Pressor and depressor responses to tilting in hypertensive patients. «Circulation», 1956, 14, 407.
- 142 a. GREENE Jr. J. A., VANDER A. J. e KOWALCZYK R. S.: Plasma renin activity and aldosterone excretion after renal homotransplantation. «J. Lab. Clin. Med.», 1968, 71, 586-595.
143. GREENLAW R. H. e HUDGINS W. D.: Correlation of renal clearance technique in dogs: Paraaminohippuric acid compared with radio-iodinated hippuran. «J. Nucl. Med.», 1964, 5, 453-461.
144. GRIMBY G.: Renal clearances during prolonged supine exercise at different loads. «J. Appl. Physiol.», 1965, 20, 1294-1298.
145. — Renal clearances at rest and during physical exercise after injection of bacterial pyrogen. «J. Appl. Physiol.», 1965, 20, 137.
146. GROSS F., BRUNNER H. e ZIEGLER M.: Renin-angiotensin system, aldosterone and sodium balance. «Recent. Progr. Horm. Res.», 1965, 21, 119.
147. GRÜNFELD J. P.: La Circulation Médullaire Rénale. Thèse, Paris, 1968.
148. GUÉDON J. e LEGRAIN M.: L'hémodynamique rénale dans l'hypertension artérielle. Intérêt des explorations rénales séparées; *in*: «Acquisitions Médicales Récentes», p. 251. (L'Expansion Editeur, Paris, 1964).
- 148 a. GUNNELS J. D. et al: Plasma renin activity in healthy sub-

- jects and patients with hypertension. «Arch. Int. Med.», 1967, 119, 232-240.
149. GUTMAN Y., GOTTSHALK C. W. e LASSITER W. C.: Micropuncture study of inulin absorption in the rat kidney. «Science», 1965, 147, 753.
150. GUYTON A. C.: Textbook of medical physiology, 3rd ed. (W. B. Saunders C°, Philadelphia & London, 1966).
151. HAAS J. P. e PRELLWITZ W.: Die Bestimmung der renalen Clearance mit Jod-131-markierten Chlorjodpropyl-Inulin. In: «Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.», p. 462 (Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1967).
152. HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., FUNCK-BRENTANO J. L., ANTOINE J., DUCROT H., MERY J. P. e DE MONTERA H.: Néphrologie (Éd. Méd. Flammarion, Paris, 1966).
153. HAMER J., FLEMING J. et SHINEBOURNE E.: Effect of walking on blood-pressure in systemic hypertension. «Lancet», 1967, 2, 114.
154. HARPUDER K., LOWENTHAL M. e BLATT S.: Peripheral and visceral vascular effects of exercise in the erect position. «J. Appl. Physiol.», 1957, 11, 185-188.
155. HÁRSING L.: Renal transport processes. Abstracts of the lectures held on the Ist joint Congress of the Hungarian Societies of Biochemistry, Biophysics and Physiology, 1967. «Actae Physiol. Acad. Sci. Hungaricae», 1967, 32, Suppl., p. 63.
156. HARTROFT P. M.: Juxtaglomerular cells. «Circulat. Res.», 1963, 12, 525-534.
157. HATCHER J. A., HUCKABER W. E., EPSTEIN F. H. e WILKINS R. W.: The effects of exercise on the renal hemodynamics and electrolyte excretion in normal supine subjects. Cit. por JUDSON (164).
158. HEATH D. A., KNAPP M. S. e WALKER W. H. C.: Comparison between inulin and ⁵¹Cr. labelled edetic-acid for the measurement of glomerular filtration rate. «Lancet», 1968, 2, 1110.
159. HELMER O. M.: Renin activity in blood from patients with hypertension. «Canad. Med. Ass. J.», 1964, 90, 221-225.
160. — e JUDSON W. E.: The quantitative determination of renin in the plasma of patients with arterial hypertension. «Circulation», 1963, 27, 1050.
161. HICKLER R. B., HAMLIN J. T. e WELLS R. E.: plasma norepinephrine response to tilting in essential hypertension. «Circulation», 1959, 20, 422.
- 161 a. HIERHOLZER K. e STOLTE H.: The proximal and distal tubu-

- lar action of adrenal steroids on Na reabsorption. «Nephron», 1969, 6, 188-204.
162. HINSHAW L. B., FLAIG R. D., LOGEMANN R. L. e CARLSON C. H.: Intrarenal venous and tissue pressure and autoregulation of blood-flow in the perfused kidney. «Am. J. Physiol.», 1960, 198, 981.
163. JOHNSON: Determination of glomerular filtration rate by external monitoring of chromium 51 labelled inulin. «Int. J. Appl. Radiot.», 1968, 19, 43.
164. — HOLLANDER W., HATCHER J. D. e HALPERIN M. H.: The effects of exercise on cardiovascular and renal function in cardiac patients with and without heart failure. «J. Clin. Invest.», 1955, 34, 1546-1558.
165. — — e WILKINS R. W.: The effect of exercise in the supine position on cardiovascular and renal function in hypertensive patients before and during chronic oral hydralazine therapy. «J. Lab. Clin. Med.», 1957, 49, 672-683.
166. KATTUS A. A., SINCLAIR-SMITH B., GENEST J. e NEWMAN E. V.: The effect of exercise on the renal mechanism of electrolyte excretion in normal subjects. «Bull. J. Hopk. Hosp.», 1949, 84, 344-368.
167. KIIL F.: Renovascular hypertension and autoregulation. «Scand. J. Cl. Lab. Invest.», 1968, 22, 252.
168. KIRKENDALL W. M. *et al*: Report of a Subcommittee of the Postgraduate Education Committee of the American Heart Association — Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. «Circulation», 1967, 36, 980.
169. KRASILNIKOFF, HØNGER P. E. e PEDERSEN F.: Hippuran I_{131} renography and clearance measurement used for determination of the individual and total kidney function. «Scand. J. Clin. Lab. Invest.», 1967, 19, suppl. 100, p. 47.
- 169 a. KRÜK F.: Influence of humoral factors on renal tubular sodium handling. «Nephron», 1969, 6, 205-216.
170. KUCHEL O. *et al*: Effect of diazoxide on plasma renin activity in hypertensive patients. «Ann. Int. Med.», 1967, 67, 791-799.
- 170 a. — HORKY K. e GREGOROVA ING I.: An analysis of sympatho-reno-adrenal secretory activity in response to upright posture (Abstract). «Comm. 2nd Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation, Scheveningen, Netherlands», 26-27 April 1968.
171. LAMBERT P. P., VERNIORY A., TOUSSAINT Ch., NAETS J. P. e

- CORVILAIN J.: Acquisitions récentes de physiopathologie rénale (Edit. DESOER, sem data nem lugar da publicação).
172. LANDES D., SABO A. J., CONN R. B., MILAM D. F. e GREEN G. G.: Compartment analysis of Hippuran I₁₃₁ distribution in intact and nephrectomized dogs. «Am. J. Physiol.», 1966, 211, 243-248.
173. LARAGH J. H.: Hormones and the pathogenesis of congestive heart failure: vasopressin, aldosterone and angiotensin II. «Circulation», 1962, 25, 1015.
174. — CANNON P. J., BENTZEL C. J., SICINSKI A. M. e MELTZER J. I.: Angiotensin II, norepinephrine, and renal transport of electrolytes and water in normal man and in cirrhosis with ascites. «J. Clin. Invest.», 1963, 42, 1179-1192.
- 174 a. — SEALEY J. E. e SOMMERS S. C.: Patterns of adrenal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects. «Circ. Res.», 1966, 18-19, 158-174 (supl.).
175. LESKI M.: Comunicação pessoal.
176. LEVY A. M., TABAKIN B. S. e HANSON J. S.: Hemodynamic response to graded treadmill exercise in young untreated labile hypertensive patients. «Circulation», 1967, 35, 1063.
177. LEWIS J. M., BUIE R. M., SEVIER S. M. e HARRISON T. R.: The effect of posture and of congestion of the head on sodium excretion in normal subjects. «Circulation», 1952, 6, 911.
178. LEYSSAC P. P., LASSEN U. V. e THAYSEN J. H.: Inhibition of sodium transport in isolated renal tissue by angiotensin. «Biochim. Biophys. Acta», 1961, 48, 602-603.
179. LINDHEIMER M. D., LALONE R. C. e LEVINSKY N. G.: Evidence that acute increase in glomerular filtration rate has little effect on sodium excretion in the dog unless extracellular volume is expanded. «J. Clin. Invest.», 1967, 46, 256.
180. LINQUETTE M., FOSSATI P. e MEEROVICH: Étude dynamique de l'élimination urinaire des électrolytes dans l'hypertension artérielle. «Sem. Hop.», 1967, 43, 2987.
181. — Existe-t-il une hormone natriurétique? «Pres. Med.», 1968, 76, 60-61.
182. LOWENSTEIN J., STEINMETZ P. R., EFFROS R. M., DEMEESTER M., CHASIS H., BALDWIN D. S. e GOMEZ D. R.: The distribution of intrarenal blood flow in normal and hypertensive man. «Circulation», 1967, 35, 250.
183. MAGNUSSON G.: Kidney function studies with I¹³¹-tagged sodium ortho-iodo-hippurate. «Acta Med. Scand.», 1962, suppl. 378.

184. MALVIN R. L. e VANDER A. J.: Effects of angiotensin infusion on renal function in the unanesthetized rat. «*Amer. J. Physiol.*» 1967, 213, 1205.
185. MANDEL: Disappearance of paraaminohippuric acid from the plasma of the dog after single intravenous injection. «*Am. J. Physiol.*», 1955, 182, 428.
186. MARQUES A. A.: Bioquímica do funcionamento renal. Métodos de exploração funcional. «*Coimbra Médica*», 1966, 13, 817-835.
187. MARSH D. e FRASIER C.: Reliability of inulin for determining volume flow in rat renal cortical tubules. «*Amer. J. Physiol.*», 1965, 209, 283.
188. MARTZ B. L., FASOLA A. F. e HELMER O. M.: Renin release by the kidney as a result of tilting. «*J. Lab. Clin. Med.*», 1964, 64, 884.
189. MAXWELL M. H., LUPU A. N. e FRANKLIN S. S.: Clinical and physiological factors determining diagnosis and choice of treatment of renovascular hypertension. «*Circulat. Res.*», 1967, 21, Suppl. II, p. 201.
190. — DUCROT H., MEYER Ph., RICHET G. e PÉQUIGNOT H.: Les connaissances nouvelles sur le système rénine-angiotensine ont-elles des applications pratiques? «*Pres. Med.*», 1968, 76, 2229.
191. MÉNARD J., MEYER Ph. e MILLIEZ P.: L'hypertension artérielle d'origine rénale: sécrétion inappropriée de rénine. «*Pres. Med.*», 1967, 75, 2083.
192. MERIEL P., GALINIER F., RIBAUT S. e SUC J. M.: Hemodynamique rénale (Paris, G. Doin & C^{ie} Ed., 1956).
193. MERRILL A. J. e CARGILL W. H.: The effect of exercise on the renal plasma flow and filtration rate of normal and cardiac subjects. «*J. Clin. Invest.*», 1948, 27, 272.
194. MERTZ: Observations on the renal clearance and the volume of distribution of polyfructosan-S, a new inulin-like substance. «*Experientia*», 1963, 19, 248.
195. MESCHAN: The utilization of radioactive iodinated Hippuran for determination of renal clearance rate. «*Radiology*», 1963, 81, 437.
196. MEYER Ph.: Discussão s/: GENEST *et al* — Factors controlling renin in man — «*Internat. Club on Art. Hypert. — 1st meeting*» — Paris, 1965, p. 42.
197. — MÉNARD J. e ALEXANDRE J. M.: Le système rénine-angiotensine — rôle physiologique et pathologique. «*Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*», p. 109 (Éd. Méd. Flammarion, Paris, 1966).

198. — ALEXANDRE J. M., DEVAUX C., MÉNARD J. e MILLIEZ P.: Le système rénine-angiotensine. Problèmes biochimiques et physiopathologiques actuels. «J. Urol. Néphrol.», 1967, 73, 261.
199. — ECOIFFIER J., ALEXANDRE J. M., DEVAUX C., GUIZE L., MÉNARD J., BIRON P. e MILLIEZ P.: Prognostic value of plasma renin activity in renovascular hypertension. «Circulation», 1967, 36, 570.
- 199 a. MEYER P., MENARD J., ALEXANDRE J. M., DEVAUX C. e MILLIEZ P.: Valeur pronostique de l'activité rénine plasmatique dans l'hypertension réno-vasculaire. «Path. Biol.», 1968, 16, 565-566.
200. MICHELSEN P. e VERBERCKMOES R.: La circulation rénale. «Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker», p. 27. (Éd. Méd. Flammarion, Paris, 1966).
201. MILLER B. F. e WINKLER A. N.: «J. Clin. Invest.», 1938, 17, 31.
202. MILLIEZ P., POLONOVSKI C., MARTIGNAC C. e TRUFFERT J.: Variations des épreuves rénales en position debout et en position couchée. «Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris», 1952, 68, 447.
203. MILLS I. H., DE WARDENER H. F., HAYTER C. J. e CLAPHAM W. F.: Studies on the afferent mechanism of the sodium diuresis which follows intravenous saline in the dog. «Clin. Sci.», 1961, 21, 259.
- 203 a. MOGIL R. A., ITSKOVITZ H. D., RUSSELL J. H. e MURPHY J. J.: Renal innervation and renin activity in salt metabolism and hypertension. «Am. J. Physiol.», 1969, 216, 693-697.
204. MOLNÁR S., ROMICS L., FEJÉREGYHÁZI I. e PAL I.: Measurement of glomerular filtration rate. «Lancet», 1969, 1, 261.
205. MOREL F., DE ROUFFIGNAC C. e LECHÈNE C.: Rôle physiologique du segment grêle des néphrons dans le mécanisme de concentration de l'urine. «Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker», pp. 233-248. (Éd. Méd. Flammarion, Paris, 1968).
206. MORRIS A. M., ELWOOD C., SIGMANN, CATANZARO A.: The renal clearances of ¹³¹I labelled meglumine diatrizoate (Renografin) in man. «J. Nucl. Med.», 1965, 6, 183.
207. MOYER J. H.: The effect of arterial hypertension on the renal vascular system. 1st Meeting of the Internat. Club of Arterial Hypertension-Proceedings. — Exp. Sci. Française, Paris, 1966, p. 491.
208. NASH E. D., ROSTORFER H. H., BAILIE M. D., WATHEN R. L. e SCHNEIDER E. S.: Renin Release — Relation to renal load and dissociation from hemodynamic changes. «Circul. Res.», 1968, 22, 473.

209. NASHAT E. S. e PORTAL R. W.: The effects of changes in haematocrit on renal function. «J. Physiol.», 1967, 193, 513.
210. NAVAR L. G., GUYTON A. C. e LANGSTON J. B.: Effect of alteration on renal blood flow. «Am. J. Physiol.», 1966, 211, 1387.
211. NELP W. B., WAGNER H. N. e REBA R. C.: Renal excretion of vitamin B₁₂ and its use in measurement of glomerular filtration rate in man. «J. Lab. Clin. Med.», 1964, 63, 480-491.
212. NEWMAN E. V., BORDLEY J., WINTERNITZ J.: The interrelationships of glomerular filtration rate (mannitol clearance), extracellular fluid volume, surface area of the body, and plasma concentrations of mannitol: A definition of extracellular fluid clearance determined by following plasma concentration after a single injection of mannitol. «Bull. Johns Hopkins Hosp.», 1944, 75, 253.
213. NIELSEN I. e MØLLER I.: The relationship between plasma renin activity and hemoconcentration. «Acta Med. Scand.», 1968, 183, 381-386.
214. OESER H. e BILLION H.: Funktionell Strahlendiagnostik durch etikettierte Röntgenkontrastmittel. «Fortschr. Geb. Röntgenstrahlen», 1952, 76, 431.
215. ONESTI G., CANGIANO J. L. e KIM K. E.: Plasma renin in hypertension due to chronic renal disease. «Circulation», 1967, 36, 101.
216. PAGE I. H., Mc SWAIN B., KNAPP G. M. e ANDRUS W. D.: The origin of renin-activator. «Am. J. Physiol.», 1941, 135, 214.
217. PAPPENHEIMER J. R., KINTER W. B.: Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics. «Am. J. Physiol.», 1956, 185, 377.
218. PEART W. S.: Renal humoral factors in essential hypertension. *In*: The pathogenesis of essential hypertension — Proceedings of the Prague Symposium — 1960 (p. 418) — I vol. 476 pags. Prague, 1961.
219. — The renin-angiotensin system. «Pharmacol. Review», 1965, 17, 143-182.
220. — BROWN J. J.: Effect of angiotensine (hypertensin or angiotensin) on urine flow and electrolyte excretion in hypertensive patients. «Lancet», 1961, 1, 28.
221. PFEIFFER J. B. e WOLFF H. G.: Studies in renal circulation during periods of life stress and accompanying emotional reactions in subjects with and without essential hypertension; observations on the role of neural activity in regulation of renal blood flow. «J. Clin. Invest.», 1950, 29, 1227-1242.
222. PICKENS P. I., DUSTAN N. P., BUMPUS F. M. e PAGE I. H.: Mea-

- surement of plasma renin activity in hypertension. «Hypertension», 1965, 13, 90.
223. PITTS R. F.: Physiology of the Kidney and Body Fluids. 2nd ed. (Year Book Med. Pub. Inc., Chicago, 1968).
224. PORUSH J. G., KALDYANIDES G. J., CACCIAGUIDA R. J. e ROSEN S. M.: The effects of Angiotensin II on renal water and electrolyte excretion in normal and caval dogs. «J. Clin. Invest.», 1967, 46, 2109.
225. PRITCHARD W. H., MENGES A. e DABAJ E.: Correlation of renal blood flow determined by the single injection of Hippuran— I_{131} with direct measurement of flow. «Am. Heart. J.», 1965, 70, 789.
226. PRZEDLACKI J.: Citado por SCHOLZ A. *et al* (245).
227. RADIGAN L. R. e ROBINSON S.: Effects of environmental heat stress and exercise on renal blood flow and filtration rate. «J. Appl. Physiol.», 1949, 2, 185.
228. RAM M. D., EVANS K. e CHISHOLM G. D.: Measurement of effective renal plasma-flow by the clearance of ^{125}I -Hippuran. «Lancet», 1967, 2, 645-646.
229. — — — A single injection technique by measuring effective renal plasma flow. «Br. J. Surg.», 1967, 54, 237.
230. RAM M. D., HOLROY M. e CHISHOLM G. D.: Measurement of glomerular filtration rate using ^{131}I -Diatrizoate. «Lancet», 1969, 1, 397.
231. RAZZAK M. A., HASSABALLA A. A. e NAGUIB M.: Estimation of renal blood flow in dogs by rate of disappearance of Hippuran I_{131} from the vascular system. «J. Urol.», 1965, 94, 475.
232. REEVES J. R., GROVER R. F., FILLEY G. F. e BLOUNT S. G. Jr.: Circulatory changes in man during mild supine exercise. «J. Appl. Physiol.», 1961, 16, 279.
233. RENAL HYPERTENSION. Edit. por I. H. PAGE e J. W. MC CUBBIN. (Chicago. Year Book Med. Pub. Inc., 1968).
234. REUBI, F.: Le flux sanguin rénal. «Helv. Med. Acta». Suppl. 26, 1950.
235. REUBI F. C.: Clearance tests in clinical medicine. (Ch. Thomas Pub., Springfield Ill., 1963).
236. REUBI F.: Mesure du débit sanguin rénal. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, p. 165 (Éd. Méd. Flammarion, Paris, 1965).
237. — e HOLDER J.: L'activité rénine au cours des néphropathies parenchymateuses avec et sans hypertension. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, pp. 221-231. (Éd. Méd. Flammarion, Paris, 1968).
- 237 a. ROJO-ORTEGA J. M., HATT P. Y. e GENEST J.: A propos de

- l'innervation des cellules juxta-glomérulaires. Etude au microscope électronique dans diverses conditions expérimentales chez le rat. «Path. Biol.», 1968, 16, 497-504.
238. ROMERO J. C., STANELONI R. J., DUFAU M. L., DOHMEN R., BINIA A., KLIMAN B. e FASCIOLO J. C.: Changes in fluid compartments, renal hemodynamic, plasma renin and aldosterone secretion induced by low sodium intake. «Metabolism», 1968, 17, 10-19.
239. RYDIN H. e VERNEY E. B.: The inhibition of water-diuresis by emotional stress and by muscular exercise. «Quart. J. Exp. Physiol.», 1938, 27, 343-384.
240. SANNERSTEDT R.: Hemodynamic response to exercise in patients with arterial hypertension. «Acta Med. Scand.», 1966, 180, suppl. 458.
241. SAPIRSTEIN L. A., HERROLD M. R., JANAKIS M. e OGDEN E.: Validity of values for glomerular filtration rate and extracellular fluid obtained from plasma concentration time decay curves after single injections of mannitol in the dog. «Am. J. Physiol.», 1952, 171, 487-491.
242. —, VIDT D. G., MANDEL M. J. e HANUSEK G.: Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinin in the dog. «Am. J. Physiol.», 1955, 181, 330-336.
243. SCHLEGEL J. U., SMITH B. G. e O'DELL R. M.: Estimation of effective renal plasma flow using I^{131} labeled Hippuran. «J. Appl. Physiol.», 1962, 17, 80.
244. SCHMID H. E., GARRETT R. C. e SPENCER M. P.: Intrinsic hemodynamic adjustments to reduced renal pressure gradient. «Circul. Res.», 1964, 14 e 15, suppl. 1, 170.
245. SCHOLZ A., MEINIG K. H. e OEFF K.: Clearance-Bestimmungen bei konstanten Blut und Gewebespiegel mit strahlungsgesteuerter Infusionspumpe. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, p. 467 (Urban & Schwarzenberg. München-Berlin-Wien, 1967).
246. SCHOOLMAN H. M., BECTEL J. M., BEST W. R. e JOHNSON A. F.: Statistics in medical research: principles versus practices. «J. Lab. Clin. Med. », 1968, 71, 357.
247. SCHWARTZ, D.: Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes (Ed. Médicales Flammarion, Paris, 1963).
248. SCHWARTZ F. D. e MADELOFF M. S.: Simultaneous renal clearances of radio-hippuran and paraminohippuric acid in man. «Clin. Res.», 1961, 9, 208.
249. SCHWARTZ I. L., SCHACHTER D. e FREINKEL N.: The measurement of extracellular fluid in man by means of a constant infusion technique. «J. Clin. Invest.», 1949, 28, 1117.

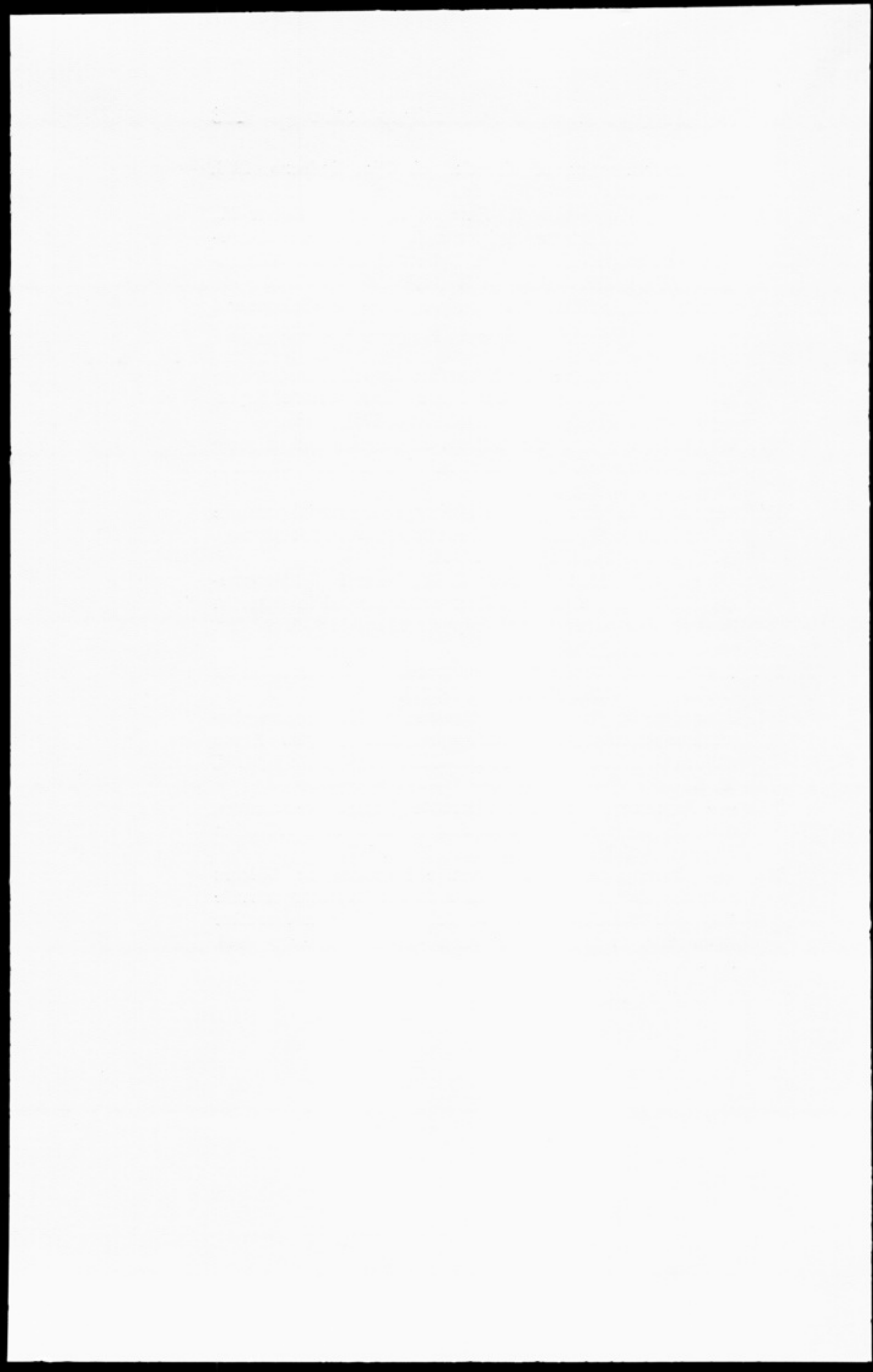
250. — Measurement of extracellular fluid by means of a constant infusion technique without collection of urine. «*Amer. J. Physiol.*», 1950, 160, 526.
251. SCHWARTZ J., BLOCH R., VELLY J., IMBS J. L. e WARTER G. J.: Rénine et hypertension artérielle. «*Acta Clinica Belgica*», 1966, 21, 289-301.
252. — —, IMBS J. L., FONTAINE J. L. e VELLY J.: Rénine et hypertension artérielle. «*Pres. Méd.*», 1969, 77, 237-240.
253. SELKURT E. E.: The renal circulation. *In: Textbook of Physiology — Section 2 — Circulation — Vol. II*, p. 1457 (Edit. por W. F. Hamilton e Ph. Dow, American Physiological Society, Washington D. C. 1962).
254. —, HALL P. W. e SPENCER M. P.: Influence of graded arterial pressure decrement on renal clearance of creatinine, p-amino-hippurate and sodium. «*Am. J. Physiol.*», 1949, 159, 369.
255. —, WOMACK I. e DAILEY W. N.: Mechanism of natriuresis and diuresis during elevated arterial pressure. «*Am. J. Physiol.*», 1965, 209, 95.
256. SHIPLEY R. E. STUDY R. S.: Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure. «*Am. J. Physiol.*», 1951, 167, 676.
257. SIGMAN E. N.: The renal clearance of I_{131} labelled sodium iothalamate in man. «*Invest. Urol.*», 1965, 2, 432.
- 257 a. —, ELWOOD C. M. e KNOX F.: The measurement of glomerular filtration rate in man with sodium iothalamate ^{131}I (Conray). «*J. Nucl. Med.*», 1966, 7, 60.
258. SINCLAIR-SMITH B., KATTUS A. A., GENEST J. e NEWMAN E. V.: The renal mechanism of electrolyte excretion and the metabolic balances of electrolytes and nitrogen in congestive heart failure. The effects of exercise, rest and aminophylline. «*Bull. Johns Hopkins Hosp.*», 1949, 84, 369-394.
259. SKEGGS L. T., LENTZ K. E., GOULD A. B., HOCHSTRASSER H. e KAHN J. R.: Biochemistry and Kinetics of the renin-angiotensin. «*Fed. Proc.*», 1967, 26, 42-47.
260. SKINNER S. L., MCCUBBIN J. W. e PAGE I. H.: Renal baroreceptor control of renin secretion. «*Science*», 1963, 141, 814.
261. — — — Control of renin secretion. «*Circul. Res.*», 1964, 15, 64.
262. SLAPAK M. e HUME D. A.: A new method of estimating glomerular filtration rate: use of diminishing blood concentration of labelled vitamin B_{12} . «*Lancet*», 1965, 1, 1095-1097.
263. SLATOPOLSKY E., ELKAN I. O., WEERTS C. e BRICKER N. S.: Stu-

- dies on the characteristics of the control system governing sodium excretion in uremic man. «J. Clin. Inves.», 1968, 47, 521-530.
- 263 a. SLOTKOFF L. M., EISNER G. M. e LILIENFELD L. S.: Effect of autonomic nervous system on renin secretion. «Fed. Proc.», 1969, 28, 715.
264. SMITH H. W.: Physiology of the renal circulation. «Harvey Lectures», 1939-40, pp. 204-207.
265. — The kidney: structure and function in health and disease (Oxford Univ. Press. Edit., New York, 1951).
266. — Principles of Renal Physiology (Oxford University Press, New York, 1960).
267. — GOLDRING W. e CHASIS H.: The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. «J. Clin. Invest.», 1938, 17, 263.
268. — FINKELSTEIN N., ALIMINOSA L., CRAWFORD B. e GRADER M.: The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. «J. Clin. Invest.», 1945, 24, 388.
269. — ROBINSON S. e PEARCY M.: Renal responses to exercise, heat and dehydration. «J. Appl. Physiol.», 1952, 4, 659-665.
270. SOFFER A.: Chelation Therapy (Thomas Edit., Springfield, Ill., 1964).
271. STOKES J. M., TER-POGOSSIAN M. M.: Double isotope technique to renal functions. «J. A. M. A.», 1964, 187, 20.
272. SUMMERS R. E., CONCANNON J. P., WELL C. e COLE C.: Determination of simultaneous effective renal plasma flow and glomerular filtration rate with ^{131}I — Ortho-iodo-hippurate and ^{125}I — allyl inulin. «J. Lab. Clin. Med.», 1967, 69, 919.
273. TACKET H. S. e HOUCK C. R.: Measurement of renal hemodynamics in man by the «slope method» without urinalysis. «Proc Soc. Exp. Biol. Med.», 1950, 74, 317.
274. TAUXE W. N., BURBANK M. K., MAHER F. T. e HUNT J. C.: Renal clearance of radioactive ortho-iodo-hippurate and diatrizoate. «Mayo Clin. Proc.», 1964, 39, 761.
275. TAYLOR S. H., DONALD K. W. e BISHOP J. B.: Circulatory studies in hypertensive patients at rest and during exercise. «Clin. Sci.», 1957, 16, 351.
276. TEORELL T.: Kinetics of distribution of substances administered to the body. «Arch. Int. Pharmacodyn.», 1937, 57, 226.
277. THOMPSON D. D. e PITTS R. F.: Effect of alterations of renal arterial pressure on sodium and water excretion. «Am. J. Physiol.», 1952, 168, 491.

278. THORBURN S. D., KOPALD H. H., HERD J. A., HOLLENBERG M., O'MORCHOE C. C. e BARBER A. C.: Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with Krypton⁸⁵ in the unanesthetized dog. «Circ. Res.», 1963, 13, 290.
279. THURAU K.: Renal hemodynamics. «Am. J. Med.», 1964, 36, 698-719.
280. — Nature of autoregulation of renal blood flow. «Proc. 3rd int. Congr. Nephrol.», Washington, 1966, vol. 1, pp. 162-173 (Karger, Basel/NewYork, 1967).
281. — Autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate including data on tubular and peritubular capillary pressures and vessel wall tension. «Circulat. Res.», 1964, 14-15, supl. 1, 132.
282. — KRAMER K.: Weitere untersuchungen zur myogenen Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufes. «Pflügers Arch. ges. Physiol.», 1959, 269, 77.
283. — VALTIN H. e SCHNERMAN J.: Kidney. Annual Review of Physiology, 1968, vol. 30, pp. 441-524 (V. E. Hall, edit., Annual Reviews Inc. Palo Alto, Califórnia, 1968).
284. TOBIAN L.: Renin release and its role in renal function and the control of salt balance and arterial pressure. «Fed. Proc.», 1967, 26, 48-54.
285. TU W. H.: Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension. «Circulation», 1965, 31, 686.
286. TYSON I. e MORAN J.: Compartment analysis of ¹⁴C inulin dilution curves. «Clin. Res.», 1967, 15, 373.
287. VALLOTTON M. B., PAGE L. B. e HABER R.: Radioimmunoassay of angiotensin in human plasma. «Nature», 1967, 215, 714.
288. VANCURA A. e CHYTIL M.: The development of hypertensive disease. «Acta Med. Scand.», 1956, 154, supl. 312, 109.
289. VANDER A. J.: Inhibition of distal tubular sodium reabsorption by angiotensin II. «Am. J. Physiol.», 1963, 205, 133.
290. — Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dog. «Am. J. Physiol.», 1965, 209, 659.
291. — Control of renin release. «Physiological Reviews», 1967, 47, 359.
292. — MILLER R.: Control of renin secretion in the anesthetized dog. «Am. J. Physiol.», 1964, 207, 537.
293. VARNAUSKAS E.: Studies in hypertensive cardiovascular disease with special reference to cardiac function. «Scand. J. Clin. Lab. Med.», 1955, 7, supl. 17.
294. VENNING E. H. e KAZMIN V.: Cortical steroids secreted during work. «Endocrinology», 1946, 39, 131.

295. VERNIORY A., CUYKENS J. J., LOTTEAU B. e TOUSSAINT C.: Dosage de la rénine plasmatique dans l'hypertension rénale. «J. Urol. Nephrol.», 1967, 73, 276.
- 295 a. — CREMER M. e TOUSSAINT C. H.: La rénine joue-t-elle un rôle dans la pathogénie de l'hypertension d'origine rénale? «Acquisitions Médicales Nouvelles». (L'Expansion Editeur, Paris, 1968).
- 295 b. VERNIORY A., CUYKENS J.-J., CREMER M., LOTTEAU B. e TOUSSAINT C.: La rénine dans l'hypertension rénale humaine et expérimentale. «Path. Biol.», 1968, 16, 583-586.
296. VEYRAT R.: Le retentissement rénal de l'hypertension artérielle. «Schweiz. Med. Wschr.», 1962, 92, 1036.
297. VIAR W. N., OLIVER B. B., EISENBERG S., LOMBARDO T. A., WILLIS K. e HARRISON T. R.: The effect of posture and of compression of the neck on excretion of electrolytes and glomerular filtration: further studies. «Circulation», 1951, 3, 105.
298. VILLARREAL H., PASCUAL J. N., ARCILA H., VIÑAS C. L. e SIERRA P.: The action of angiotensin on renal transport of sodium in dog. «Nephron.», 1964, 1, 338.
299. — Effect of angiotensin on the renal transport of sodium in essential hypertension. «Circulation», 1967, 35, 889.
300. VON EULER U. S. e HELLNER S.: Excretion of noradrenalin in muscular work. «Acta Physiol. Scand.», 1952, 26, suppl. 93, 183.
301. VORBURGER C.: Quantitative und semiquantitative Nierenfunktionsprüfung. «Schw. Med. Wschr.», 1969, 99, 201.
302. — Die Bestimmung der glomerulären Filtration mit Cr⁵¹-markierten Na₂ Cr-EDTA (Abstract). «Helv. Med. Acta», 1968, suppl. 48, 132.
303. WAGONER R. D., TAUXE W. N., MAHER F. T. e HUNT J. C.: Measurement of effective renal blood flow with sodium iodohippurate I₁₃₁. «J. A. M. A.», 1964, 187, 811-813.
304. WARREN J. V., MERRILL A. J. e BRANNON E. S.: Observations on renal venous blood in normal unanesthetized subjects and patients with severe congestive heart failure. «J. Clin. Invest.», 1944, 23, 928.
305. WEEKE E.: 57 Co-cyanocobalamin in the determination of the glomerular filtration rate. «Scand. J. Clin. Lab. Med.», 1968, 21, 139.
306. WEINBERGER M. H., DOWDY A. J., NOKES G. W. e LUETSCHER J. A.: Plasma renin activity and aldosterone secretion in hypertensive patients during high and low sodium intake

- and administration of diuretic. «J. Clin. Endocr.», 1968, 28, 359-371.
307. WERKÖ L., VARNAUSKAS E., ELTASCH E., EK J., BUCHT H., THOMASSON D. e BERGSTROM J.: Studies on the renal circulation in mitral valvular disease. I-effect of exercise. «Circulation», 1954, 9, 687.
308. WESSON J. L. G.: Kidney function in exercise. *In*: «Science and medicine of exercise and sports», pp. 270-284. (Harper, New York, 1960).
- 308 a. WIRTZ H., HARGITAY B. e KÜHN W.: Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoscopie. «Helv. Physiol. Pharmacol. Acta», 1951, 9, 196.
309. WHITE H. L. e ROLF D.: Effects of exercise and of some other influence on the renal circulation in man. «Amer. J. Physiol.», 1948, 152, 505-516.
310. WINTON R. F.: The influence of changes in arterial pressure on the intrarenal pressure in the isolated mammalian kidney. «J. Physiol.» (London), 1936, 87, 18.
- 310 a. WOODS J. W., HILL C., LIDDLE G. W., STANT E. G., MICHELAKIS A. M. e BRILL A. B.: Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin. «Arch. Int. Med.», 1969, 123, 366.
311. ZARUBA K. e FIXA B.: Effect of severe physical exercise on the kidneys. «Med. Exp.», 1964, 11, 233.
312. ZENDER R., DENKINGER E. e FALBRIARD A.: Décroissance plasmatique de substances glomérulaires chez le lapin. Étude d'un modèle bicompartimental. «Helv. Physiol. Acta», 1965, 32, 87.
313. ———— Reproductibilité de la «clearance glomérulaire relative», mesurée par le Polyfructosan S ou l'inuline, sans collection d'urines. «Helvet. Physiol. Acta», 1967, 25, 78.
314. ————, BLIXENKRONE B., BORTH R. e FALBRIARD A.: Valeurs normales de la clearance relative du Polyfructosan calculée d'après le taux de décroissance sérique. Étude du caractère exponentiel de cette décroissance. «Helv. Med. Acta», 1964, 31, 696.

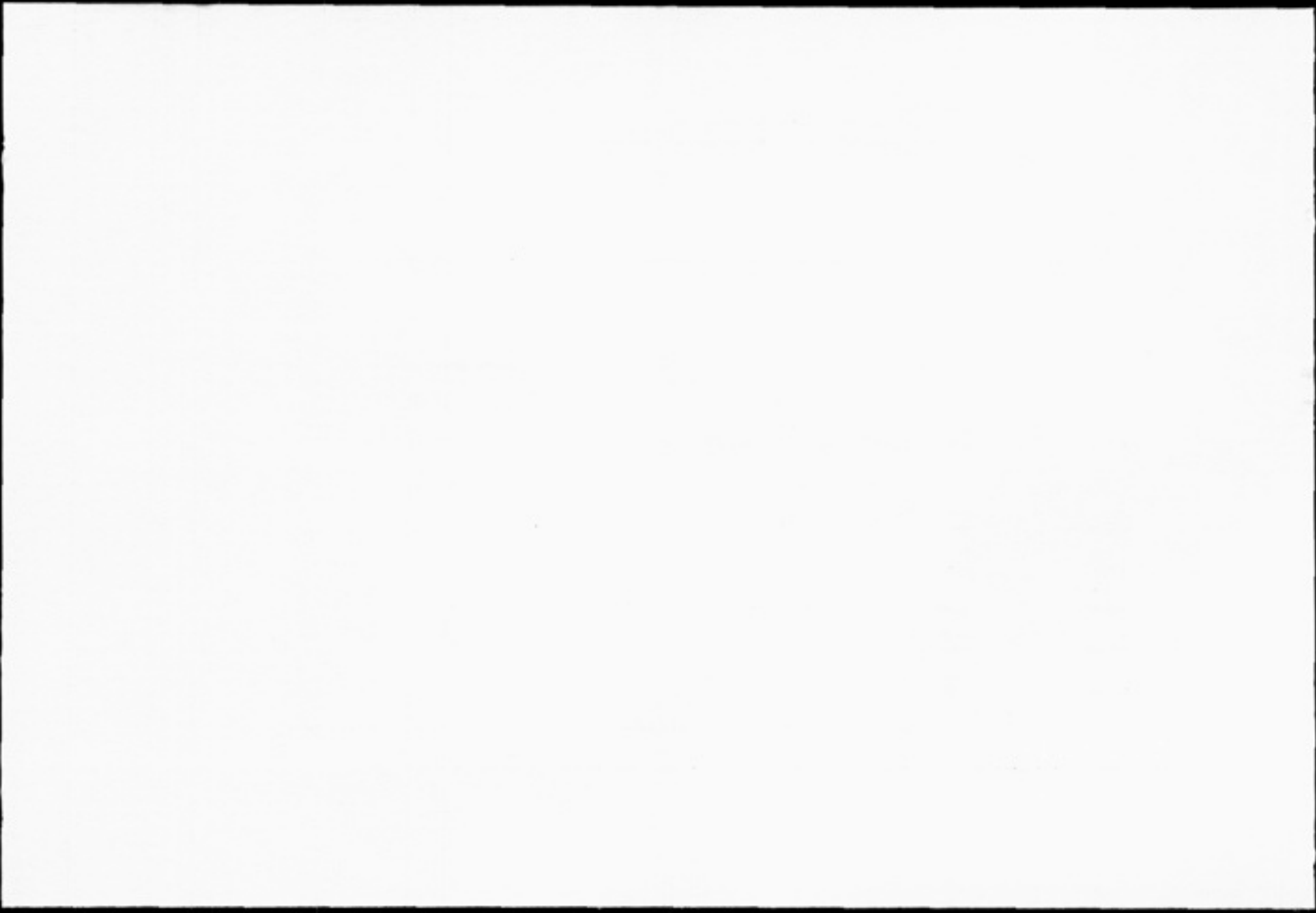


CORRIGENDA

Entre os erros que o leitor facilmente corrigirá, assinalam-se os seguintes:

Página:	Linha:	Onde se lê:	Leia-se:
8	19	pacientes	indivíduos
142	19	em sentido inverso ao da pressão	no mesmo sentido da pressão
144	13	eferente	aferente
157	31	$n = 27$	$n = 29$
165	18	excreção	secreção
184	25	48 e 46	46 e 49
213	2		(Ed. Desoer, Liège, 1968)

Na fig. 8 (pág. 64) o ponto de intersecção da recta com o eixo das ordenadas deve ser designado por B_0 e não por C_0 .



DILIGÊNCIAS DIPLOMÁTICAS
EM TORNO DE MOÇAMBIQUE
(1858 E 1890)

Por ter tido efeitos diferentes não parece ocioso comparar o que se passou entre Portugal e a França em 1858 e entre Portugal e a Grã-Bretanha em 1890.

A BARCA «CHARLES ET GEORGES» — 1858 (1)

Levando a bordo um delegado do governo francês, propunha-se contratar pretos nas colónias portuguesas para trabalhar nas açucareiras da Ilha da Reunião. Os pretos eram livres segundo alegavam os franceses, e nada havia que pudesse parecer-se com escravatura.

As autoridades portuguesas proibiram esses contratos, fecharam alguns portos em Moçambique e não facilitaram as operações que a barca tinha em vista.

A barca «Charles et Georges» tornou-se suspeita à fiscalização das costas de Moçambique quando se encontrava em Conducia, perto da cidade de Moçambique, porto fechado ao comércio. Foi apresada pelas autoridades que, depois de averiguações, a entregaram aos tribunais da província. Não havia papéis. A bordo achava-se mais de uma centena de pretos sem documentos e outros acorrentados, que todos afirmaram não terem sido livremente contratados.

O ministro francês em Lisboa protestou logo. Sublinhou que estava a bordo um delegado do governo o que era a garantia de que a lei contra a escravatura seria observada

(1) A barca Charles et Georges, 1858 — Ministério dos Negócios Estrangeiros.

e refutou os argumentos relativos à forma como os navios franceses se comportavam nas costas de Moçambique. Parecia não haver entendimento entre o Ministério da Marinha e o dos Estrangeiros — Marquês de Sá da Bandeira — Duque de Loulé.

A impressão que deixavam as conferências com o primeiro, não condiziam com as que deixavam as que tinha com o segundo, salientava o plenipotenciário francês.

O plenipotenciário português em Paris comunicou que achou o Ministério dos Estrangeiros queixoso do modo como os nossos governadores tratavam as embarcações francesas que iam buscar trabalhadores livres às colónias portuguesas.

O argumento que destaca sempre o plenipotenciário português em Paris (Visconde de Paiva, Doc. 86) é que havendo a bordo uma autoridade francesa o navio não podia ser apreendido como negreiro e todos os outros incidentes relativos a esta «deplorável questão» (*sic*) eram apenas subsidiários.

A recusa do governo em entregar a barca e em considerá-la como negreira era pois uma ofensa ao brio nacional. Urgia entregar imediatamente a embarcação espontaneamente para evitar que a França recorresse a meios violentos para recuperar a liberdade do navio e do capitão.

A Inglaterra interveio a pedido de Portugal. Sugeriu que se o tribunal da relação de Lisboa revogasse a sentença dos tribunais de Moçambique o que habilitava o governo a entregar a barca à França. Caso contrário teria de deixar a França exercer a violência com que ameaçava Portugal. (Doc. 90).

Em officio de 10 de Outubro de 1858, o plenipotenciário português em Paris informa que no dia 12 do mesmo mês seriam expedidas instruções ao plenipotenciário francês em Lisboa para que exigisse satisfação da reclamação francesa em 48 horas, sob pena do Ministro francês com todo o pessoal da Legação e o próprio consulado (pág. 246) retirar-se para as embarcações de guerra francesas que estavam no Tejo.

As relações diplomáticas e comerciais com Portugal seriam interrompidas seguindo-se imediatamente as hostilidades.

O ponto cardinal que domina tudo, informa o Ministro português em Paris, é que as autoridades portuguesas se apressassem a entregar aos tribunais como negreiro e pirata um navio que pela presença de um delegado oficial estava regularmente autorizado pelo governo francês a fazer comércio ilícito.

As autoridades portuguesas, dizia o Governo francês, deviam apelar para a França, em caso de dúvida, e nunca jamais acusá-la de ser negreira perante a Europa.

O plenipotenciário português em Paris acrescenta que o apoio que poderíamos esperar do Governo inglês era um conselho propondo um meio decoroso de sair da questão.

Em 14 de Outubro de 1858 o Ministro de França em Lisboa pergunta se o Governador-Geral de Moçambique é o mesmo oficial que foi sujeito a uma sindicância. A resposta não foi animadora (Doc. 104).

O ministro de Inglaterra em Lisboa, em 21 de Outubro de 1858 aconselha o Governo a anular o processo. Receia que a questão, que está no campo internacional, se o Governo português não ceder, leve a França a violências às quais o Governo português se verá forçado a ceder (pág. 228). Graves complicações podem resultar da rejeição. O plenipotenciário português em Paris informou que o plenipotenciário inglês usou da sua influência para modificar a decisão do governo francês.

Finalmente em 12 de Novembro de 1858 o Governo francês intimou Portugal a entregar a barca «Charles et Georges» e soltar o seu capitão. Estavam no Tejo navios da esquadra francesa que devia receber a barca e o capitão. O Duque de Loulé em comunicado ao país (Doc. 255) não ousa publicar a nota francesa, mas em seu lugar mandou publicar no *Diário do Governo*, de 25 de Novembro de 1858, uma relação exacta do ocorrido.

A não publicação da nota talvez tenha explicação na

conveniência de não reavivar factos e discussões, aliás referidos nas Estatísticas de Bordalo e em várias outras publicações entre as quais «As Províncias Ultramarinas» de João de Andrade Corvo (Moçambique, páginas 85).

A LIVRE NAVEGAÇÃO DE ZAMBEZE E DELIMITAÇÃO DE FRONTEIRAS EM 1890

Como é sabido sob a epígrafe de ultimatum nos Livros Brancos portugueses figura o Memorandum, segundo o Livro Azul Inglês, apresentado a pedido do Ministro Barros Gomes, cujas consequências foram a queda da Monarquia em Portugal.

Na Inglaterra em 1890, como em Portugal, notavam-se transformações radicais desde o congresso de Viena (1815). A Europa era outra. A Prússia, a França, a Áustria, os Balcans, a Rússia, a Espanha, Portugal, os Estados Unidos da América, tudo estava em plena evolução política e social. As classes sociais não eram as mesmas. Nos dirigentes que até à data pertenciam à aristocracia, surgiam elementos novos representando novos ideais e aspirações do proletariado. A família, a propriedade, a educação, a riqueza, as condições de trabalho, tudo estava a mudar e a adaptar-se, com mais ou menos intensidade, mas em planos divergentes ou paralelos nos diferentes países. Na Inglaterra espalhou-se o sentimento imperialista culminando no Royal Titles Bill de 1876 pelo qual a Rainha Vitória foi proclamada Imperatriz das Índias.

No resto da Europa entre nacionalismo e imperialismo debatiam-se interesses e opiniões. O Parlamento britânico deixa de ser governado pela aristocracia (embora o gabinete governe de facto e silenciosamente), as classes operárias ganham representação e direitos, as universidades abrem-se ao sexo feminino (1876) ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Note-se que na Itália no século XIV e na Holanda as universidades eram frequentadas por mulheres notáveis.

A opinião pública atinge camadas mais variadas e profundas da sociedade. A África, contudo, só interessa a financeiros, missionários e alguns aventureiros. Em Portugal não se nota nem a mesma evolução social, nem os mesmos interesses e só depois da separação do Brasil (1825) é que se voltaram as atenções para a África. Era preciso delimitar as nossas possessões, acabar com a escravatura, fixar gente tanto em Angola como em Moçambique, salvar o que restava do tempo passado, resistir à onda de interesses económicos e políticos da Europa, dentro dos limites que as circunstâncias nos impunham.

Pouco se sabia do que se passava na vizinhança.

Dir-se-ia que se ignoravam os perigos de povoar a África com degredados em vez de gente civilizada e que as grandes riquezas africanas só podiam ser exploradas depois de aturado estudo, havendo capitais disponíveis para pôr em prática o que a ciência aconselhasse. A escravatura de uma ou outra forma tendia a desaparecer entre gente branca; mas tinha de ser substituída por outra forma de trabalho humano ou mecânico.

A tendência que há para simplificar questões sociais (Burckhart), leva a conclusões também simples e que nem sempre correspondem à realidade.

Os acontecimentos em 1890 foram consequência de outros anteriores. A política de Andrade Corvo de 1870 a 1879 foi de colaboração com a Inglaterra tomando em conta as posições existentes e as possibilidades reais. A década seguinte afastou-se desta orientação. Andrade Corvo prestou especial atenção à escravatura, à liberdade de comércio e à livre navegação nos rios Congo e Zambeze. Inicia os seus trabalhos pela arbitragem de Lourenço Marques (1870) seguindo-se a abolição da escravatura, o tratado de 1875 com a República do Transvaal, as pautas de Moçambique de 1877 que abrem os portos ao comércio internacional e a costa à navegação de todos os países acabando com o monopólio de Bandeira, estabelece a livre navegação nos rios de penetração, no espírito do Congresso de Viena (1815)

medidas que satisfaziam as necessidades comerciais da Inglaterra.

A fundação das missões do Lago Niassa foi comunicada por nota de 3 de Junho de 1875 pelo Ministro inglês ao Ministro dos Estrangeiros João de Andrade Corvo (L. B., 1875). Participava-se que se tinha constituído em Londres um grupo com 16 000 £ de capital para se estabelecer nas margens do Lago a fim de combater a escravatura e fazer comércio.

O Governo britânico pedia facilidades de passagem nas alfândegas. Manifestou o maior interesse no sucesso desse empreendimento em memória de Livingstone.

As alfândegas de Moçambique mais directamente visadas eram Quelimane e Moçambique, e os rios o Zambeze e o Shire.

O pedido foi imediatamente atendido e ordens expedidas para Moçambique. À chegada das mercadorias a Quelimane a alfândega recusou a livre passagem delas para a missão e cobrou direitos. A impressão foi de grande estranheza como se vê da nota do Ministro inglês de 22 de Novembro de 1876. O Ministro inglês (Morier) chega a dizer que a atitude da alfândega de Quelimane suscitou uma opinião hostil a Portugal em Inglaterra (Public opinion in England) o que influi numa parte do público inglês.

Corvo mandou restituir os direitos cobrados e tentou compôr as coisas a ponto de merecer agradecimentos de Morier.

O Ministro inglês pediu em 30 de Setembro de 1875 a isenção de direitos para a passagem de vapores, barcos, mercadorias, o que lhe foi concedido por nota de 10 de Dezembro de 1875.

O tratado de 11 de Dezembro de 1875 com a República da África do Sul (Transvaal ⁽¹⁾) foi ratificado em 17 de Maio de 1884 L. B. 1885).

(¹) O Tratado de 1875 foi ratificado ainda quando vigorava a Convenção de Pretória de 1882; mas a concessão do Caminho de Ferro de Lourenço Marques (1883) e a sua rescisão (1889) já foram efectuadas na vigência da Convenção de Londres de 1884.

Por não ter sido objecto de estudo especial e tem tido reper-

Não é nos textos dos tratados que se encontram as soluções e o bom entendimento entre os povos. É nos contactos, nas ligações morais ou intelectuais baseadas no bom senso que se cria o espírito de cooperação no melhor sentimento dos interesses comuns. A queda de Andrade Corvo suspendeu as negociações pendentes.

A opinião inglesa com a exploração de diamantes e ouro com o estabelecimento das missões no Niassa, com a formação de capitais em torno de Cecil Rhodes passou a interessar-se pela África ao Sul do Equador num sentido diferente do que se manifestou nas margens do Mediterrâneo, no caminho da Índia, na costa ocidental e da África Central.

cussões diplomáticas de alto interesse apontam-se os Livros Brancos e as leis a que se referem a este tratado, que pode considerar-se uma das obras de maior alcance de João de Andrade Corvo quando Ministro dos Negócios Estrangeiros.

Tratado de 11/12/1875 protocolo da mesma data e notas de 26 e 31 de Maio de 1882. Ratificação em 7 de Outubro de 1882. (L. B. 1870 pág. 159 de 1873 pág. 36).

Convenção suplementar ao tratado de 11/12/1875. Ratificação de 4 de Fevereiro de 1886 (L. B. 1885) entre a Grã-Bretanha e o Transvaal. Convenção de Pretória, 1882. Convenção de Londres entre a Grã-Bretanha, 1884. Ver Colonial Office List 1912 e State papers nas datas respectivas.

A convenção de Pretória suscitou oposição no Transvaal por ter dado à Grã-Bretanha o direito de intervir nos negócios estrangeiros e na escravatura.

A Grã-Bretanha anuiu em substituir esta convenção pela de Londres em 1884.

Acontece (Vide *África and the Victorians*, pág. 428, por Robinson e outros) que na redacção do artigo sobre superintendência nos negócios externos houve um lapso e a Inglaterra só ficou com direito a intervir na conclusão de tratados ou convenções formais e perdeu o direito de fiscalizar a negociação. Chamberlain que era Ministro das Colónias confessa-se responsável pelo lapso. A aprovação de Londres só se tornou obrigatória para tratados ou convenções formais definitivas.

Quanto às questões de Moçambique e à lei de Navegação nos rios, os princípios adoptados foram consignados nos tratados negociados por Andrade Corvo mas não ratificados pelas Cortes (1879).

Digno de nota é que o estadista português tivesse o pressentimento dos acontecimentos prováveis que se preparavam na África Meridional. As duas repúblicas (Transval e Orange) constituídas em 1852 e 1854 formaram um núcleo de resistência à influência inglesa que se exercia no Cabo e Natal.

Pretendia-se submeter à superintendência britânica o comércio das duas repúblicas boers impedindo a passagem directa para o Índico. Daí a importância estratégica do caminho de ferro de Lourenço Marques, prevista no tratado de 1875. A guerra ou melhor a revolta contra a Inglaterra em 1877/81 que terminou pela Convenção de Pretória (1881) depois da derrota de Majuba Hill (1880) revelou bem os interesses em jogo.

O ouro foi descoberto na África do sul em 1886. Cecil Rhodes (1869-1871) explorava diamantes em Kimberley e tinha iniciado o caminho de ferro do Cabo a Kimberley.

O nacionalismo boer afastava-se do anti-esclavagismo sentimental inglês.

A diplomacia inglesa baseava a sua acção na protecção do comércio e no combate à escravatura.

Os boers depois de 1875 procuraram na Europa (Holanda e Alemanha) capitais para a construção do caminho de ferro de Pretória a Lourenço Marques, a fim de se emanciparem da tutela inglesa e utilizarem uma saída independente para o Índico como era Lourenço Marques. Nada conseguiram e em 1883 o Governo Português concedeu ao Americano Mac Murdo e ao seu grupo inglês a linha de Pretória a Lourenço Marques. O grupo financeiro não era independente ou não merecia ao Transval confiança. Que efeito teria tido esta concessão Mac Murdo na opinião do Transval e na rescisão da mesma em 1889?

A campanha desencadeada em 1879 contra Andrade Corvo e a política internacional que se preconizou, baseada na política nacionalista, alheia à realidade, teve consequências. O Primeiro Ministro Português (Serpa) mandou

perguntar em Londres (Novembro, 8, 1882) se o Governo britânico estava disposto a recomeçar negociações a fim de solucionar certos problemas irritantes para as boas relações entre os dois países. Diz-se na nota que Portugal desejava abrir a África ao comércio internacional e à civilização facilitando o acesso do litoral para o interior pelo Zaire e Zambeze (Correspondence relating to Negotiations between the Government of Great Britain and Portugal for conclusion of the Congo Treaty 1882/84).

Granville responde que tem desejo sincero de pôr termo a questões que podem pôr em perigo as relações amistosas entre Portugal e a Grã-Bretanha. A abolição da escravatura, o comércio livre, a liberdade religiosa, a liberdade de navegar nos grandes rios africanos são pontos a considerar (15/xii 1882 páginas 6 Papers citados).

Em Angola o Governador-Geral aboliu as pautas de Moçambique (1877) que tinham sido adoptadas e modificou-as sem atender às negociações que o Governo da Metrópole acabava de iniciar com a Inglaterra.

Lord Granville observou que não acreditava que um governo tão ilustrado como o de Portugal rejeitasse as Pautas de 1877 e lembrou que em todas as possessões africanas portuguesas fossem postas em vigor, e que fosse livre a navegação costeira. A transformação social que se operava em Inglaterra tem de ser tomada em conta para se compreender esta negociação. O sentimento imperialista acentuava-se. O orgulho da marinha de guerra e mercante, as comunicações telegráficas, telefónicas, os pontos estratégicos no Mediterrâneo e no Cabo, e a recusa do parlamento inglês de conceder créditos para colónias são aspectos que influem em todas as negociações, além das questões dependentes da Grã-Bretanha com a França e a Alemanha.

Até que ponto os estadistas portugueses estavam capacitados destas mudanças no meio e da indiferença do Público inglês pela África? O poder das missões inglesas, os capitais que manobram, a imprensa de que dispõem, a influên-

cia de algumas camadas sociais no parlamento e nas decisões do gabinete seriam considerados em Portugal? A insistência com que os estadistas portugueses se referem a internacionalizar as questões levam a crer que se tratava de introduzir a Alemanha nas negociações. A falta de resposta da Inglaterra a estas insinuações é significativa.

A Alemanha para conseguir Heligoland cria dificuldades à Inglaterra em África, onde enquanto Bismarck viveu os interesses eram mais pessoais do que governamentais. Não havia capitais, nem marinha de guerra para assegurar um Império ultramarino. Não seria uma ilusão de alguns elementos políticos em Portugal pensar o contrário? Factos posteriores parecem confirmar a dúvida. Portugal sugeriu a conferência de Berlim (1884/5) sem combinação com as grandes potências. Fizeram-se aí afirmações de igualdade de tratamento comercial, de abolição de monopólios na zona delimitada, de propaganda religiosa, de navegação nos rios Congo e Zambeze e afluentes. Quase simultaneamente Portugal passou a ocupar Moçambique. A actividade mineira da África do Sul, a expansão colonial da França e da Alemanha, a concentração de capitais no Transval, as ambições de Cecil Rhodes indispunham os boers.

Quanto mais obstáculos a política boer encontrava mais reagia contra a Chartered Company.

A British South África Chartered Company formou-se em Outubro 1889 ⁽¹⁾ depois de demoradas negociações em Londres entre Cecil Rhodes e o governo. O Parlamento recusava créditos para a África. A expansão comercial crescia. O partido colonial de Chamberlain aumentava e a influência política sentia-se. Mas sem capitais e sem apoio do Governo o progresso era nulo. Os territórios não se valorizavam. A Alemanha e a França ocupavam posições para obterem vantagens da Inglaterra na Europa. Cecil Rhodes

⁽¹⁾ *África and the Victorians* por Robinson e outros, páginas 234 e seguintes.

oferecia pagar a administração e capitais para a exploração das minas cujas concessões tinha obtido de Lobengue e outros chefes indígenas.

Rivalizava esta influência com a de Kruger apoiado na Alemanha e na Holanda.

O gabinete inglês não tinha Rhodes em grande conta (Robinson, *Opus. cit.*, páginas 236), mas Chamberlain era-lhe favorável e a carta orgânica da Companhia reconhece os direitos adquiridos por Cecil Rhodes e seus agentes e dá apoio moral ao empreendimento. A administração, o financiamento e a colonização da Matabelândia, da Bechuanalândia, o caminho de ferro da Bechuanalândia, o telégrafo para o Zambeze e Nyassalândia eram vantagens que se impunham. Cecil Rhodes ambicionava mais pois queria o Norte do Zambeze, o Lago Nyassa. O risco de conflitos com Portugal e outros era menor sob a administração de uma companhia e isso levou Salisbury a ceder perante o apoio da City e o facto de poder ter grande influência no Cabo. Salisbury receava abalar o trono dos Braganças mas esperava que pela companhia se modificasse a posição. Levantaram-se campanhas humanitárias contra o empreendimento e na carta ficaram reservados direitos garantindo os indígenas contra possíveis arbitrariedades da companhia. Cecil Rhodes, contudo, ficou com inteira liberdade de administrar e de delimitar os territórios que ambicionava.

O apoio político da Companhia tinha crescido muito com Chamberlain e com os capitais que se acumularam.

Nessa época Portugal rescindiu a concessão do caminho de ferro de Lourenço Marques (1889). Cecil Rhodes desejava comprar o caminho de ferro e a colónia mas não encontrou apoio nenhum em Londres no Governo de Salisbury. O caminho de ferro da Bechuanalândia foi a solução. Foi desviado da fronteira do Transval e dirigia-se para o Norte à procura de minas. Quando atingiu Bulawayo a situação agravou-se. Não havia nem água nem combustível para as locomotivas. As minas de cobre e carvão de Wankie, ainda não tinham sido encontradas. As locomotivas

tinham atingido o limite de capacidade. A única solução era desviar a linha para o mar ou seja para a Beira que era a distância mais curta.

Agravaram-se tanto as relações locais que as autoridades de Moçambique declararam-se em guerra com a Chartered Company. A Inglaterra não reconhecia direitos de Portugal ao Lago Nyassa, nem direitos de Portugal sobre indígenas que não tivessem tratados estabelecidos. Daí controvérsias históricas. O que a diplomacia portuguesa desejava era uma compensação para concordar com a liberdade de navegação nos rios. A Inglaterra sustentava que Portugal tinha declarado solenemente em Berlim (1885) que adoptava a liberdade de navegação do Zambeze e que estava obrigado a facilitar o transito nos territórios sob sua dependência, portanto estava nos termos do artigo I da Conferência de Berlim obrigado a uma política liberal e ilustrada.

O plenipotenciário inglês relata em Julho de 1888 uma conversa com o Ministro dos Estrangeiros de Portugal em que este pareceu duvidar da gravidade da situação. Salientou a que a Inglaterra não era o único país interessado no desenvolvimento do interior da África. Não dava a impressão, contudo, de não querer continuar as negociações. Lord Salisbury tinha mandado um memorandum para ser comunicado ao Ministro Barros Gomes explicando o seu modo de ver acerca da situação. Afirma que pondo de parte a história o que interessa é que se estabeleceram várias missões inglesas a cujo acesso só dá o Zambeze e afluentes. O Governo britânico assim como a opinião pública estavam interessados na prosperidade destes estabelecimentos.

Portugal nunca ocupou nem ocupa as margens do Lago nem do Shire. Portugal na Conferência de Berlim aderiu à livre navegação do Zambeze e à liberdade de trânsito, obrigando-se a adoptar uma política liberal e esclarecida na parte do Zambeze sob sua jurisdição.

Mas mesmo que o não tivesse feito a Inglaterra não podia reconhecer-lhe o direito de inaugurar um sistema que

levava à exclusão de navios ingleses com destino a terras contíguas que quisessem atravessar as águas sob sua jurisdição.

A recusa de importação de armas e munições para os estabelecimentos ingleses logo a seguir e a demora nas respostas fizeram com que o Ministro inglês observasse (n.º 53, 3/7/88, África, 2, 1890) que a demora na resposta tinha inconvenientes. O Ministro Barros Gomes duvida e as perguntas que faz manifestam hesitação.

Não há terras pertencentes a terceiros na fronteira de Moçambique, dizia, a Inglaterra não é a única potência interessada no desenvolvimento do interior da África. O Ministro Barros Gomes insiste por saber se é, e se de facto, o ponto de vista de Lord Salisbury.

A imprensa em Lisboa anuncia expedições militares para os territórios em questão. Conversas com o plenipotenciário inglês manifestavam desejo de delimitar a Mashonalândia, Sofala e Manica (7/7/88).

As pequenas revoltas, as insubordinações de indígenas, os perigos que corriam os estabelecimentos ingleses tudo continuava.

Lord Salisbury em 29 de Agosto de 1888 manda dizer que a recusa de deixar passar armas e munições para o Lago Niassa constitue um acto inamigável pelo qual o Governo português se torna responsável.

Em Outubro de 1888 Salisbury telegrafa a insistir novamente pela passagem de armas e salientando a responsabilidade do Governo português na recusa.

O Ministro Barros Gomes não parecia convencido. A responsabilidade era a de todos os que se instalavam naquelas regiões selvagens.

Continuavam expedições militares e campanhas na imprensa. O Governo inglês declara tomar a responsabilidade de que as armas destinadas às missões do Nyassa não seriam entregues aos indígenas, visto ser essa uma das objecções. O plenipotenciário inglês em Setembro de 1888 tinha relatado uma conversa com o Ministro Barros Gomes pela

qual se vê que a desconfiança prevalecia a respeito das intenções inglesas em África.

Uma longa nota dirigida ao Governo inglês demonstra quanto Portugal se esforçou por combater a escravatura.

Em Setembro de 1888 o plenipotenciário inglês analisa uma carta do Ministério Barros Gomes para a Sociedade de Geografia mostrando quais são os problemas a resolver e qual o dever do Governo. Nacionalizar a Província de Moçambique quanto possível, facilitar o trânsito de mercadorias para o interior, delimitar as fronteiras e abolir a escravatura tais eram os pontos principais do programa.

A imprensa obsta a um entendimento entre os governos (pág. 82, África, 2, 1890). A questão da passagem de armas para o Niassa parecia resolvida em Outubro 1888 (n.º 115, África, 2, 1890) mas em 30 de Outubro de 1888 (este documento não se encontra nos Livros Brancos) o ministro de Inglaterra relata uma conversa com o Ministro Barros Gomes acerca das questões africanas.

Procurava uma base de entendimento. A conversa era *ad referendum*. A situação não era satisfatória. A prolongar-se podia trazer a quebra de amizade entre os dois países. Era sabido que a opinião pública nos dois países obstava ao esclarecimento dos factos.

A recusa da passagem de armas para os estabelecimentos do Niassa tinha irritado muito o público e o Governo em Inglaterra. Era necessário pôr termo a tal estado de coisas. A Inglaterra não pretendia obstar ao desenvolvimento de Portugal e desejava mesmo auxiliar em certas condições as aspirações do país. A navegação do Zambeze era para a Inglaterra um direito e uma necessidade que Portugal não reconhecia e podia haver compensações se as duas nações convencionassem um acordo de facilidades de navegação. Actualmente a Inglaterra não reconhecia jurisdição portuguesa além da confluência do Ruo com o Shire. A convenção de Portugal com a Alemanha de 1886 é um arranjo entre duas potências que nada tem com terceiros. O Lago Niassa não é português, mas o Governo inglês não pretende

criar jurisdição sobre ele. Quanto a Matabelelândia fácil seria determinar os limites. O Ministro Barros Gomes ouviu sem interromper as sugestões. Contudo objectou que não percebia como era possível não se estabelecer uma jurisdição sobre o Lago Niassa. Nenhum acordo que não reconhecesse a soberania portuguesa em todo o território seria aprovado pelas Cortes. Era por consequência fútil negociar nessas bases. Contudo Barros Gomes não quis pôr de parte qualquer futura negociação.

Quanto a convidar a Alemanha para a negociação o Ministro inglês declarou categoricamente que a Alemanha nada tinha com os limites de Matabelelândia e que entre a Alemanha e a Grã-Bretanha se houvesse delimitação de fronteiras Portugal nada tinha que intervir.

No dia seguinte o plenipotenciário inglês informa o seu governo que as ilusões extraordinárias em que vivem os portugueses ou parecem viver quanto à ubiquidade e poder da sua influência em pontos onde é sabido que nenhuma têm, parecem cegá-los a ponto de não verem as dificuldades materiais que se deparam para estabelecerem a sua jurisdição em parte dos territórios que reclamam.

Barros Gomes mostrou indiferença perante as propostas apresentadas quando disse que preferia deixar tudo como estava do que assinar um acordo que não desse satisfação aos direitos portugueses. Acrescentou que tinha sido aconselhado (Paiva de Andrade, Cardoso e outros), ultimamente a ficar quieto pois assim alcançaria mais para Portugal do que por qualquer negociação diplomática.

As respostas pouco claras do Ministro Barros Gomes, acerca do fim das expedições militares, chefiadas por Cardoso e mais tarde por Serpa Pinto criaram um ambiente de desconfiança em Londres, desconfiança que se acentuou quando territórios declarados protectorados ingleses foram invadidos por soldados portugueses, quando bandeiras portuguesas foram distribuídas a chefes indígenas sob jurisdição inglesa, diziam uns, sob jurisdição portuguesa, diziam outros. Em 19 de Dezembro de 1889 o Ministro inglês pede audiência ao

Ministro Barros Gomes para lhe fazer ver que se não respondesse à pergunta que lhe tinha sido dirigida por ordem de Lord Salisbury sobre a conduta de Serpa Pinto no Shire punha em risco as relações com a Inglaterra.

Salientou que a situação era grave e que todos o reconheciam. Quando Serpa Pinto foi nomeado foi dito ao plenipotenciário britânico terminantemente que a expedição se não dirigia para os estabelecimentos britânicos no Niassa e que era essencialmente uma expedição pacífica, científica e de exploração. Os factos não corroboraram as seguranças dadas. Os zulus foram invadidos. Os Makololos foram esmagados. Derramou-se muito sangue. Além disso Serpa Pinto não fez caso algum da declaração do representante do Governo britânico de que os makololos estavam sob protectorado inglês e declarou que tencionava conquistar a região do Shire e do Niassa submetendo-as à lei portuguesa.

Perguntou o Ministro inglês ao Ministro Barros Gomes se achava que o Governo britânico podia ficar indiferente perante esta maneira de atacar a sua honra e interesses. A Inglaterra tinha mostrado uma tolerância e uma moderação nas suas reacções que nenhuma outra grande potência teria tido em semelhantes circunstâncias. Havia contudo limites e a acção de Serpa Pinto que parecia patrocinada pelo Governo português tinha atingido esse limite. Terminou exprimindo a esperança de que receberia uma resposta razoável ao pedido feito, pois de contrário, por muito lamentável que fosse, seria infinitamente mais desprestigiante para Portugal.

O Ministro Barros Gomes ouviu silenciosamente, sem contudo manifestar qualquer anuência e tentou explicar as expedições. Disse que eram pacíficas e que o Governo inglês estava iludido. Nenhuma invasão tinha sido feita contra os Makololos, a declaração de protectorado não tinha sido feita pelo Cônsul inglês, mas por pessoa cuja competência se ignora. A conduta de Serpa Pinto era perfeitamente justificável.

Respondendo a uma longa exposição histórica para

provar os direitos de Portugal Salisbury aponta o bombardeamento de Tungui contra um aliado da Inglaterra, o Sultão de Zanzibar ⁽¹⁾, a recusa de importação de armas para defesa dos estabelecimentos do Niassa.

Salisbury conclue que modernamente os territórios disputados não foram ocupados por Portugal e que a Inglaterra não podia deixar de considerar uma invasão dos seus domínios qualquer tentativa para exercer jurisdição portuguesa sobre eles (Doc. 267, África, 2, 1890).

Lord Salisbury em 2 de Janeiro de 1890 submeteu à Rainha o despacho ao Ministro em Lisboa em que contestava as afirmações feitas pelo Ministro Barros Gomes sobre Makololos e declaração de protectorado.

Diz que não exigiu uma satisfação ao Governo português e que lhe deixou a liberdade de julgar os seus subordinados. Contudo tinha de insistir sobre uma categórica declaração de que as forças portuguesas não invadiriam os territórios ingleses do Shire e Niassa, nem os Makololos ou territórios de Lobengula ou outros sob protecção britânica. Deveria pedir resposta até 8 de Janeiro de 1890.

Na conferência que Lord Salisbury teve com o Ministro de Portugal em Londres em 4 de Janeiro de 1889 (Doc. 140, África, 2, 1890) manifestou-lhe a pena que lhe causava a indiferença com que o Governo português encarava os direitos e desejos do Governo britânico. Recordou o bombardeamento de Minegani, as dificuldades de importação de armas para os estabelecimentos do Niassa e as expedições cujo objecto se escondia da Inglaterra. O Ministro português em Londres foi prevenido de que as boas relações entre os dois países não podiam manter-se nesta tensão (África, 2, 1890, 140, 5/1/89).

A correspondência continua a referir-se à passagem de armas para os estabelecimentos do Niassa, à delimitação de fronteiras, aos chamados tratados de vassalagem com

(1) Livro Branco 1888, páginas 41 e seguintes.

indígenas e aos incidentes locais entre autoridades subalternas e militares. Tudo agravado ou complicado pela imprensa de ambos os países. A prisão do Vice-Cônsul Britânico em Quelimane em Maio de 1889 esfriou mais ainda as relações entre os dois países. O Vice-Cônsul foi acusado de tentar importar foguetes ameaçando a segurança de haveres e vidas. O Ministro de Inglaterra em Lisboa protestou alegando que os foguetes eram destinados aos estabelecimentos missionários do Niassa e que o Vice-Cônsul tinha agido apenas como intermediário, sendo destituída de fundamento a acusação que lhe tinha sido promovida.

O Vice-Cônsul foi levado sob prisão para Moçambique para ali ser julgado.

Lord Salisbury em telegrama de 24 de Maio diz-se muito surpreendido com tal notícia e dá ordem para que o plenipotenciário britânico em Lisboa insista pela resposta solicitada e sublinhe a responsabilidade em que incorre o Governo português permitindo que um oficial consular inglês seja, com tal aspereza, objecto de uma acusação infundada.

As diligências feitas pelo Governo metropolitano dão a impressão de terem sido executadas em Moçambique de maneira diferente. O Vice-Cônsul foi solto e o processo anulado. O plenipotenciário inglês informa que até virem informações mais detalhadas era impossível julgar a futilidade com que se suscitou esta questão. (África, 2, 1890).

A fundação da Companhia British South Africa Chartered Company deu lugar a afirmações nas Cortes e na imprensa e a uma conferência do plenipotenciário português em Londres com o Primeiro Ministro (África, 1890, Doc. 193). Lord Salisbury mandou informar Lisboa que a Chartered Company não atacaria os direitos de Portugal ou de qualquer outra potência. O Governo português podia estar certo de que direitos válidos são aqueles que a lei internacional reconhece. A referência às convenções entre a França e Portugal e a Alemanha e Portugal ⁽¹⁾ em nada alteram o

(1) Vide Tratado de 1891 — Mapa cor-de-rosa.

reconhecimento de soberania sobre territórios das signatárias pois limitam-se a declarar que não competirão com Portugal nessas regiões. Não se criam direitos. A situação da Grã-Bretanha é diversa. Estabeleceram-se comerciantes e missionários que ela protege nessas regiões e a Grã-Bretanha não pode fazer convenções semelhantes às da França e da Alemanha. Não atentara contra direitos alheios mas não se comprometerá a obstar ao desenvolvimento do comércio das possessões britânicas para respeitar pretensões que não sejam baseadas em leis ou convenções não reconhecidas pela Grã-Bretanha.

O Ministro inglês em Agosto de 1889 perguntou ao Ministro Barros Gomes qual o fim da distribuição de armas e pólvora nas regiões do Niassa e bem assim de bandeiras pelos chefes indígenas. Não obteve resposta à sua pergunta. O Ministro dos Estrangeiros queixa-se da animosidade dos informadores do Governo inglês, incluindo o Cônsul no Niassa.

Na correspondência trocada a partir desta data encontram-se actos de vassalagem e outros incidentes que revelam a hostilidade das autoridades locais.

Em Quelimane o Governador exige passaportes aos ingleses, outros exigem «bilhete de residência» e a agitação local repercute-se na metrópole. O Ministro inglês declara que era melhor, visto Portugal e a Inglaterra não se entenderem acerca do que eram ou não eram os territórios respectivos na África Oriental, as autoridades coloniais se absterem de modificar os regulamentos concernentes a estrangeiros, a fim de se evitarem protestos e desavenças sérias.

Não se encontra qualquer documento que mostre ter sido tomado em consideração este aviso, antes pelo contrário a troca de correspondência entre Serpa Pinto e o cônsul inglês leva a crer que as autoridades locais procediam a seu bel-prazer. Os jornais interpretavam os acontecimentos com paixão. O distrito do Zumbo foi criado. À Companhia de Moçambique foi outorgada a carta orgânica dando-lhe direitos magestáticos mas nenhuns capitais. Foi enviada

uma expedição comandada por Serpa Pinto (Novembro, II, 1889). O Ministro Barros Gomes declarou que a expedição era pacífica e científica. O plenipotenciário inglês observou que Portugal tinha enveredado por um caminho perigoso. Foram presos dois ingleses em Inhambane que seguiam para Manica. O Governador receava que fossem insubordinar o Gungunhana.

Em 21 de Novembro de 1889 Lord Salisbury manda dizer em Lisboa que a Mashona é território sob influência inglesa como foi declarado a Portugal em 1888 e o Governo britânico não reconhece pretensões de Portugal ao Norte do Zambeze.

Recorda o memorandum que enviou em 1887 ao governo português e à afirmação feita de que não podia reconhecer direitos não fundados em ocupação efectiva representada por uma autoridade capaz de exercer direitos de soberania.

Troca-se mais correspondência acrimoniosa entre Serpa Pinto e o cônsul inglês, firmam-se mais actos de vassalagem e novamente o plenipotenciário inglês insiste por uma resposta. Foi-lhe dito que a situação actual não permitia ao Governo outra alternativa senão «marchar para a frente» mas que o desejo do Governo é definir fronteiras com a Inglaterra e que nada lhe daria mais satisfação do que iniciar estas negociações.

O plenipotenciário inglês observou que lhe parecia que marchar para a frente, como Serpa Pinto fazia, tornava esse desejo ilusório.

Uma exposição histórica sobre a região contestada em Moçambique foi apresentada em Londres. Nela se diz que os direitos de Portugal são perfeitamente definidos. Um entendimento com a Inglaterra facilitaria o comércio.

A livre navegação dos rios era uma contribuição valiosa para a realização dos planos gigantescos que os ingleses tinham concebido «Este governo», diz a exposição, «tem a satisfação de afirmar que encarou sempre com especial boa vontade qualquer proposta feita para se alcançar tal acordo. A defesa calma e firme dos seus direitos não é antagónica

com esses sentimentos, antes pelo contrário, harmoniza-se com eles».

A Sociedade de Geografia manifesta o seu apoio ao Governo na África e exprime a esperança de que a Inglaterra perante a verdade dos factos modifique a sua attitude.

Em 17 de Dezembro de 1889 Lord Salisbury manda protestar contra a guerra contra os Makololos, que estavam sob protecção britânica. Considera esse facto uma infracção aos direitos de um estado amigo. Dá instruções ao plenipotenciário para declarar que o Governo inglês não consentirá que os territórios sob sua influência no Niassa, no Shire, na área dos Makololos sejam atacados e que espera seja retirado qualquer official que tenha agido em contrário. Até sábado 21 desejava resposta.

A imprensa de Lisboa ataca o Cônsul inglês em Moçambique.

Em 19 de Dezembro o plenipotenciário inglês procura o Ministro para lhe dizer que espera se tenha convencido da gravidade da situação. Quando foi enviada a expedição sob o comando de Serpa Pinto foi-lhe assegurado que o objectivo era pacífico e que não seriam atacados os territórios ingleses nem perturbados os súbditos britânicos. Os factos não parecem ter corroborado a declaração. O ministro foi perguntado se achava possível que o Governo inglês ficasse de braços cruzados perante os ataques à sua honra e interesse. A extrema paciência ou tolerância que tem sido demonstrada não teria sido a attitude de nenhuma outra potência. O bombardeamento de Tungui (1888), inesperado foi um ataque contra o Sultão de Zanzibar aliado da Inglaterra. A recusa na licença para importação de armas para as missões do Niassa pôs à prova a paciência do Governo. Mas havia limites e estes tinham sido atingidos pela attitude do Major Serpa Pinto, agindo aparentemente com a sanção do Governo português. Esperava que o Governo mandasse retirar a expedição do Shire sem demora, pois de contrário obrigava a Inglaterra a adoptar os meios necessários para alcançar o que solicitava e por muito lamentável que fosse seria mais

prejudicial ao prestígio e influência de Portugal do que voluntariamente dar satisfação aos desejos da Inglaterra.

O Ministro Barros Gomes não pareceu convencido embora na forma fosse conciliador. Sustentou os direitos sobre os Makololos, contestou as más intenções nos incidentes apontados, duvidou da boa-fé dos informadores do governo inglês e deixou a impressão que apoiava a conduta de Serpa Pinto.

Respondendo a uma longa exposição histórica acerca dos territórios disputados Salisbury diz que as afirmações feitas referem-se não só ao presente mas ao passado. Modernamente é notório que nenhuma ocupação há e que portanto não vale a pena entrar em argumentos arqueológicos (África, 2, 1890, pág. 201). O Governo inglês não reconhece direitos nas margens do Shire, nem no Lago Niassa, nem nos estabelecimentos britânicos, nem sobre as tribus sob protectorado.

Foi criada a missão de M'Ponda em 12 de Agosto de 1889 o que suscitou esclarecimentos e perguntas.

O modo de proceder de Serpa Pinto para com os Makololos sob protecção britânica, motivou a nota de Salisbury em data de 2 de Janeiro de 1890. O Ministro Barros Gomes dava a impressão de defender a conduta de Serpa Pinto e punha em dúvida a validade da declaração feita pelo agente consular inglês a Serpa Pinto de que os Makololos eram protegidos da Inglaterra.

Se Serpa Pinto recusava como válida a declaração de protectorado feita pelo representante inglês, dizia Salisbury, não devia ter procedido como fez, porque era inteiramente injustificável e contrário aos usos universalmente adoptados entre estados amigos e civilizados em disputas internacionais. O Governo britânico não exigia uma satisfação por esse facto. Dava ao Governo português o direito de julgar como entendesse. Mas o Governo inglês tem de insistir, para que sejam respeitados os seus direitos e para evitar que se estabeleça pela força o domínio português sobre territórios onde predominam interesses britânicos. Se o Governo por-

tuguês entender que não pode dar essa garantia o Governo inglês ver-se-á compelido a recorrer aos meios necessários para alcançar a protecção desses interesses.

O plenipotenciário britânico foi por consequência instruído para solicitar do Governo português uma declaração de que as forças portuguesas não interfeririam com os interesses ingleses na região sem prévio entendimento com a Inglaterra.

O plenipotenciário inglês devia pedir resposta até ao dia 8 de Janeiro de 1890.

O Ministro Barros Gomes mostrou-se sentido que lhe fosse exigida resposta com prazo fixado quando teve sempre o cuidado de responder em harmonia com o apreço em que tem as boas relações com a Grã-Bretanha e sentiu que o Governo inglês se não satisfizesse com as declarações que lhe fez. Não podia contudo aceitar como boa a declaração de protectorado sobre um território sobre o qual Portugal sempre afirmou os seus direitos nem podia compreender que uma expedição de tão pequena força fosse considerada agressiva e perigosa para os interesses ingleses. A diferente maneira de encarar estes dois factos podia ser a causa da divergência de opinião entre os dois governos e a razão que levava o Governo britânico a não considerar suficientes as seguranças dadas. O Governo português deseja, como sempre demonstrou, discutir um acordo regulando estas questões, mas para mostrar a sua boa vontade deu instruções às autoridades de Moçambique para retirar as forças dos territórios disputados, na certeza de que o Governo britânico fará o mesmo para se evitarem acções que possam alterar o estado actual.

Parecia ao Governo português ter assim satisfeito o desejo do Governo britânico. Caso este modo de ser não satisfizesse o Governo britânico o Governo português estaria pronto a submeter a questão a uma conferência das potências de Berlim ao abrigo do respectivo artigo 12.º

Antes de se considerar satisfatória a resposta, Salisbury mandou pedir cópia das instruções enviadas a Moçambique

ordenando a retirada das forças nos territórios que a Inglaterra considerava sob sua jurisdição e ordem para não serem atacados os territórios que originaram queixas da parte da Inglaterra (9 de Janeiro de 1890).

O Ministro da Inglaterra foi informado de que tinham sido mandadas instruções formais para Moçambique no sentido desejado (10 de Janeiro de 1890). Lord Salisbury contudo dá ordem ao seu representante em Lisboa para exigir que fossem mandadas instruções ao Governador-Geral de Moçambique, para retirar as forças militares dos territórios disputados e que lhe fossem mostradas essas instruções. Caso não recebesse a resposta satisfatória até às 10 horas do dia 11 de Janeiro deveria retirar para bordo do cruzador que estava em Vigo aguardando ordens para o receber com o pessoal da Legação. Deveria deixar o arquivo entregue ao Cônsul.

O Ministro inglês conferenciou com o Ministro dos Estrangeiros e das Colónias e insistiu pela retirada das forças que estavam nos territórios contestados. Fez-lhes ver que os riscos que corriam numa questão com a Inglaterra eram maiores que qualquer opinião pessoal que pudessem ter.

É interessante e significativa a informação que manda o plenipotenciário britânico da forma como se desempenhou da missão. O Ministro Barros Gomes manifestou-se surpreendido dolorosamente com as exigências feitas. A questão tinha chegado a um ponto que se tornava inútil discutir.

Foram enviadas as instruções exigidas para Moçambique. Foi evidente que quando o Ministro inglês anunciou que teria de deixar o seu posto se lhe não fosse dada a satisfação pedida os Ministros dos Estrangeiros e do Ultramar mostraram-se penalizados, pois não se tinham capacitado que estavam em riscos de uma ruptura com a Inglaterra.

Os dois Ministros não só deram cópias das instruções enviadas para Moçambique como o Ministro Barros Gomes pediu, para sua defesa, cópia da declaração que o plenipotenciário inglês lhe fez. A declaração foi um resumo das

instruções recebidas de Londres; mas o texto que foi publicado no Livro Branco não corresponde exactamente às instruções porque omitiu dizer que o arquivo ficaria a cargo do Cônsul.

Esta comunicação foi feita por escrito a pedido do Ministro Barros Gomes e entregue em forma de Memorando no Livro Azul (África, 2, 1890).

No Livro Branco de 1890 aparece como o Ultimatum.

As instruções eram para dizer ao Ministro dos Estrangeiros que o Ministro inglês tinha ordem para deixar o seu posto se não fosse satisfeito o pedido de retirar as tropas dentro de horas e de entregar o arquivo ao Cônsul. De hostilidades não se fala.

O plenipotenciário inglês escolheu a forma de memorando em vez de nota para transmitir por escrito o que oralmente comunicara. Seria propositadamente? Seria um dos NADAS da profissão a que se refere o Embaixador Luís Teixeira de Sampayo no seu estudo sobre o arquivo do Ministério? O meio de comunicação não é indiferente. Tem e teve sempre importância. O mesmo assunto tratado em nota vulgar, em nota verbal ou em memorial reveste um aspecto mais ou menos instantâneo, e a comunicação torna-se mais ou menos fria, mais ou menos pessoal.

São pequenos nada's (imponderáveis de Bismarck) que se aprendem com o uso, cujas regras são indefiníveis e cuja importância só negam aqueles que são hóspedes em questões diplomáticas (Páginas 36 do Arquivo dos Estrangeiros).

As consequências destas diligências foram tais que pode atribuir-se-lhe a queda da monarquia ou pelo menos um abalo mortal à organização existente.

As negociações que seguiram mostraram bem que Lord Salisbury não viu as consequências para a instituição monárquica nem em Portugal nem em Espanha como salienta Barjona de Freitas num dos seus relatórios.

Nem Lord Salisbury nem Barros Gomes conheciam a África Oriental. Dependiam das informações recebidas. A deformação profissional é um fenómeno bem conhecido.

Uma vara metida em água parece uma linha quebrada. A refração da luz varia segundo a composição do líquido em que o objecto é mergulhado. A interpretação do mesmo facto é dada pelo observador. A educação forma e deforma o poder de observação. Por consequência como conciliar as informações vindas através de gente que tem interesses contrários ou diferentes?

Uns vêem no acto de vassalagem um instrumento jurídico à europeia. Se tivessem o conhecimento de um Hobson da realidade dos factos a opinião seria talvez outra. Os agentes de Cecil Rhodes divergiam dos governos evidentemente. Os interesses mineiros diferem dos missionários e estes dos militares.

Mas simultâneamente com esta questão de territórios protegidos ou não, e de rios de penetração abertos à navegação de todas as nações suscitou-se a questão do caminho de ferro de Lourenço Marques que veio agravar as relações com a Inglaterra.

A concessão do caminho de ferro de Lourenço Marques ao Transval feita em 1883 era para uma linha de 80 Km. Foi outorgada a um americano Mac Murdo que mais tarde se associou a ingleses quando formou uma companhia inglesa para financiar a Companhia concessionária.

A concessão era para a construção e exploração da linha do porto de Lourenço Marques até à fronteira do Transval num ponto não definido.

Era exclusivo o direito de construir caminho de ferro naquela área.

O Transval aspirava à saída para o mar independente da fiscalização inglesa no Cabo. Os boers ambicionavam a posse de Lourenço Marques para se emanciparem dos ingleses no Cabo. O Tratado de 1875 que previa o caminho de ferro foi ao encontro das aspirações boers e pelo menos tirou-lhes a ambição de conquistar Lourenço Marques por força de uma necessidade inadiável. A liberdade de fixar tarifas concedida à Companhia tinha uma grande significação para os boers, se não fosse iludida.

A rescisão da concessão em 1889 (25/6/89) foi decretada e seguiram-se negociações para a arbitragem de Berne.

O que aí se passou e a indemnização a que Portugal foi condenado não é objecto deste estudo e está longamente exposto em documentos oficiais. Contudo talvez seja oportuno recordar que foi em torno da indemnização de Berne que a Inglaterra e a Alemanha combinaram o primeiro acordo de partilha das colónias portuguesas assinado em 1898.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Do apanhado de factos expostos poderá tirar-se alguma conclusão? Na questão «Charles et Georges» é o brio nacional francês que foi afectado. Só assim se explica a atitude intransigente da França «Tu te fâches donc tu as tort».

A barca foi apreendida num porto de Moçambique fechado ao comércio. Os papéis de bordo não eram regulares. Os pretos encontrados a bordo afirmavam que não tinham sido contratados livremente. Mais de uma centena estava acorrentada. Os tribunais de Moçambique condenaram a barca e o capitão nos termos da Lei e dos tratados contra a escravatura. O capitão foi preso e a barca foi mandada para Lisboa. O Ministro de França em Lisboa protestou contra a forma como foi apreendida a barca e preso o capitão, alegando que havia a bordo um delegado do Governo. Sendo assim, dizia, não havia direito de duvidar nem da legalidade das operações que a barca fazia nem do intento com que se encontrava num porto fechado ao comércio. A pressa com que as autoridades procederam, era ofensiva para o brio nacional. A França não podia ser acusada de traficar em escravos perante a Europa quando a bordo havia um delegado do Governo. Este era a garantia do cumprimento da lei.

No Ministério dos Estrangeiros em Lisboa encarava-se a questão sob o ponto de vista político, enquanto no Ministério do Ultramar só se via a lei. A política nem sempre se harmoniza com o mínimo ético. O brio nacional exigia como várias vezes foi repetido, uma satisfação e quanto mais dis-

creta melhor. Nem os avisos do plenipotenciário português em Paris, nem os do plenipotenciário inglês chamado a intervir, foram acatados pelo Ultramar. A diplomacia portuguesa não tinha força para se impor. Por mais que se demonstrasse que se tratava de brio nacional e que era inevitável uma acção forte hóstil, veio para Lisboa a barca e foi levada pela esquadra francesa que a aguardava no Tejo, perante o ultimatum de 12 de Novembro de 1858. O Duque de Loulé achou a nota francesa tão insultuosa que a não publicou e destruiu-a ou desviou-a dos arquivos e mesmo nos State Papers foi eliminada embora se lhe faça referência.

A intervenção de pessoas não preparadas para tratar de negócios internacionais oferece perigos graves como a história demonstra.

É de salientar a pergunta do plenipotenciário francês acerca do oficial sujeito a uma sindicância por ser acusado de traficar em escravatura. A falta de cortesia, a precipitação com que procedeu num sector alheio à responsabilidade externa, tiveram desastradas consequências que só foram atenuadas pelo acto do Duque de Loulé (1).

Nas negociações com a Inglaterra, mais demoradas e mais complexas, o *modus faciendi* é diverso, mas enferma bastante do mesmo mal que é a intromissão de camadas sociais de educação diferente, de mentalidade simplista e a total ignorância das realidades africanas da parte dos principais negociadores.

Quando a acção se desloca da mão dos dirigentes para a mão dos subalternos pode dar lugar a surpresas, como foi o bombardeamento de Tungue pela esquadra portuguesa sendo o sultão de Zanzibar protegido da Inglaterra e que então acabava de entabolar negociações com a Alemanha sobre a ilha.

(1) O silêncio do Ministro talvez se explique pela história de Moçambique nesta parte da costa como consta de Bordalo, *Estáticas das Possessões e das Províncias Ultramarinas* (Moçambique) de João de Andrade Corvo.

A prisão do Vice-Cônsul da Inglaterra em Quelimane, a ofensa à bandeira inglesa, a recusa da passagem de armas para as missões do Niassa, tudo na ignorância do Ministro dos Estrangeiros de Portugal e com repercussões inesperadas. Para quem negocia as complicações aumentam na proporção da distância e da autonomia dos subalternos. Os polícias da Chartered Company irritaram as autoridades portuguesas a ponto de se declarar localmente guerra à Companhia.

A atitude de agentes consulares ingleses não foi mais feliz.

Os negociadores metropolitanos desconheciam a África e dependiam dos informadores locais, eivados de preconceitos e ignorantes da política mundial. Nos documentos diplomáticos da época nada se encontra sobre a indiferença de Lord Salisbury pela África do Sul, nem da sua atitude para com Cecil Rhodes, nem da relutância que tinha em proteger aventureiros que iam para África criar situações e forçavam a Inglaterra a dar-lhes protecção pondo as forças britânicas em jogo e obrigando o Governo a pedir créditos ao Parlamento, sabendo quanto este era avesso em questões de dinheiro para a África. Além disso estavam pendentes questões de importância europeia com a França e a Alemanha — o Sudão, Zanzibar, a África Oriental, o Mediterrâneo, o Egipto, a Turquia, a Espanha, a insurreição irlandesa, a revolta na Índia, o Suez, o Cabo, a Austrália, o Canadá, Singapura e outros pontos estratégicos do Império que evidentemente absorviam a atenção do Primeiro Ministro sem falar nas questões internas de Trade Unions e outras análogas.

Não se encontra nos documentos alemães (*Grosse Politik*) relatório algum referente ao memorandum inglês chamado ultimatum nos Livros Brancos, nem conversas secretas sobre colónias portuguesas com diplomatas portugueses nesse período. A tentativa de conquista de Lourenço Marques pelos boers em várias ocasiões antes de 1870, impedidas pelo Natal, não vêm referidas nos Livros Brancos nem nos documentos relativos ao Tratado de 1875, nem quando foi rescindida a

concessão do caminho de ferro de Lourenço Marques em 1889. A concessão feita em 1883 ao americano Mac Murdo do caminho de ferro de Lourenço Marques não parece ter sido precedida de estudo porque se não tomou em consideração a necessidade do Transval obter uma saída por Lourenço Marques independente do controlo inglês no Cabo que o Tratado de 1875 procurou satisfazer. Anulou-se, por assim dizer, as vantagens do tratado concedendo a um grupo influenciado por Londres o direito de fixar tarifas, o que sujeitava o movimento na linha à fiscalização inglesa ou sob sua influência e não boer ⁽¹⁾.

A arbitragem de Berne condenou Portugal a uma indemnização que serviu de pretexto para a negociação secreta entre a Inglaterra e a Alemanha tendo em vista a partilha das colónias portuguesas como garantia do empréstimo a fazer.

Seria desconhecimento do passado? Mas deste 1852 a animosidade entre boers e ingleses era bem patente. Os sucessos financeiros de Cecil Rhodes não podiam ser ignorados. As tentativas que ela fez para comprar Lourenço Marques e para levar Salisbury a comprar Moçambique seriam desconhecidas dos diplomatas acreditados em Londres?

O imperialismo britânico estava animado pelos sucessos financeiros de Cecil Rhodes e era contagioso. A ocupação efectiva de Moçambique impunha-se a Portugal. Fazer reconhecer direitos de soberania sobre territórios vastos, desertos ou mal povoados, foi um esforço sobre-humano mas foi levado a efeito ou pela força militar ou por actos de vassalagem descritos por Hobson (Imperialism) que eram uma verdadeira comédia. Um papel era impingido a um chefe indígena para lhe pôr uma marca. O preto embebedado ou seduzido por presentes punha a marca e deitava fora o papel quando o branco se retirava. Cedia assim direitos a minas e a territórios que eram invocados como válidos. O espírito da lei romana aplicado às sociedades mais primitivas da África dá a impressão de irrealdade que muitas vezes redun-

(1) Ver o acordo Sive Wirght, 1892.

do em tragédia, porque determinou guerras de extermínio. Assim se conquistou a Rodésia e tantos mais territórios. A marca mágica no papel era um capricho de branco sem significação, uma feitiçaria como outras muitas — uma ficção jurídica para europeus.

A ideia de propriedade absoluta é outra que impera e que não evoluiu nas camadas sociais no mesmo ritmo. Um rio não é exclusivo do proprietário das margens. As servidões de passagem limitam a propriedade. A apropriação das águas não pode ser absoluta.

Os estadistas europeus ignoravam a atitude indígena a este respeito. Muitas vezes é superior o critério primitivo. Não é só a força que se impõe. Dizia Pascal que o homem que não pode fazer do direito força fez da força direito.

O dinheiro e a aguardente foram armas de combate de grande alcance. Cecil Rhodes sustentou exércitos e funcionários para obter o apoio do Governo britânico.

No fundo a lei que impera na natureza não varia. As raças dominadas ou se sujeitam à escravatura ou a trabalhos forçados ou são exterminadas. As terras valiosas são ocupadas pelos brancos que as exploram. As compensações, quando dadas, não equivalem, porque nem os pretos têm a técnica nem os meios financeiros necessários para introduzir as mercadorias coloniais nos mercados da Europa e da América. A transição da escravatura para o trabalho livre tem custado muito sacrifício, e a adaptação não é perfeita. Os estados intermediários deram origem a guerras e hostilidades, e a campanhas sentimentais das mais violentas. A maneira de tratar o indígena depende inteiramente da educação do europeu e a «Memória sobre Moçambique», de Sebastião Xavier Botelho, demonstra à evidência como o homem civilizado amacia e mitiga a natural animosidade do nativo em defesa própria.

JOSÉ D'ALMADA

