

O COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL NA ESQUISTOSSOMOSE HEPÁTICA E OUTRAS HEPATOPATIAS

João Amílcar Salgado * e Cid Veloso

O estudo de 911 pacientes hospitalizados para tratamento de variados casos de patologia interna mostrou 26,8% de hipertensos e 34,7% de doentes com alteração hepática, 17,7% destes apresentando hepatopatia esquistossomótica. A análise das observações resultou na seleção de seis casos em que havia a coexistência de hipertensão e hepatopatia e que são estudados em separado. Outros seis casos foram encontrados em que a necrópsia revelou alteração hepática e o "rim da hipertensão essencial", mas em cujas observações clínicas não constava qualquer evidência de doença hipertensiva. A comparação da média das pressões arteriais mostrou diferença estatisticamente significativa para as pressões sistólicas e diastólicas, sendo mais altas entre os pacientes não hepatopatas. Fêz-se, também, minuciosa revisão da literatura.

A possibilidade de que a interação renina - angiotensina - aldosterona seja um componente importante da homeostase geral do organismo exige uma reavaliação das relações fisiológicas e fisiopatológicas entre os rins, as adrenais e o fígado. Assim, as variações da pressão arterial nas doenças desses órgãos adquirem nova significação^{11, 16, 21, 32, 43, 51, 67, 99}. Em nosso meio, diversas endemias, cada qual a seu modo, acometem o fígado, o que torna disponível maior número de casos clínicos para o estudo do comportamento da pressão arterial em diferentes tipos de hepatopatias¹⁰⁵.

O presente trabalho procura analisar, sob o ponto de vista clínico e clínico-patológico, uma casuística em que assume importância maior a hepatopatia esquistossomótica. Antes, porém, fêz-se necessário rever e sistematizar a literatura sobre o assunto.

REVISÃO DO PROBLEMA

Galeno (século II)³¹, em seu sistema fisiológico, afirma que o fígado controla o sangue nas veias.

Chauffard (1892)¹⁴ relata ser a hipotensão um acompanhante usual dos ictericos.

O'Hare e col. (1928)⁷⁶ chamam a atenção para o fato de que, segundo evidência retinoscópica, radiológica e clínica, muitos casos vagamente rotulados como miocardite devem corresponder a doença hipertensiva sem hipertensão presente.

Garrière e Gérard (1932)¹², num estudo sobre a ação hipotensora do colato de sódio, apresentam cifras que mostram, entre 500 casos estudados, a tendência a um efeito hipotensor nas icterícias.

Meakins (1932)⁶⁸ confirma esta evidência em estudo feito na mesma época.

Trabalho da Disciplina de Semiologia (Titular Prof. João Galizzi), da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

* Professor em dedicação exclusiva.

Recebido para publicação em 10.6.71.

Goldblatt e col. (1934)³⁴, em trabalho destinado a tornar-se histórico, abrem caminho para a explicação da participação das diversas vísceras na patofisiologia da hipertensão e, desde então, não só o rim, como também o fígado, lhes prendia a atenção (Cf. 7, ⁹²).

Child & Glenn (1938)¹⁵ revelam que a passagem do sangue venoso dos rins diretamente pelo fígado não impede a produção, no cão, de hipertensão experimental do tipo Goldblatt, nem afeta a hipertensão já existente.

Schwab & Dolph (1938)⁹¹ sugerem ser o "cold pressor test" útil no sentido de revelar pacientes portadores de cardiopatia hipertensiva que não têm mais hipertensão. Como O'Hare, já citado, não fazem referência ao fígado.

Braun-Menendez e col. (1939)⁹ descobrem a hipertensina, mas não estudam sua origem mais remota.

Eppinger (1940)²⁶ coloca a modificação da pressão arterial em nono lugar no quadro da sintomatologia especial das cirroses hepáticas. Afirma que relativamente se tem dado pouca atenção ao estudo da tensão arterial nas cirroses hepáticas. Diz tê-la estudado durante 15 anos, concluindo que, num escasso número de casos, comprovou valores normais ou pouco aumentados, enquanto que em 75% das observações havia uma patente hipotensão arterial. Acrescenta ser a pressão arterial eventualmente útil para avaliar se a cirrose hepática está ou não descompensada. O aumento da pressão arterial indicaria a compensação e sua diminuição indicaria o contrário. Afirma ainda que à hipotensão arterial, em geral, se associam maior frequência de pulso e oligúria.

Page e col. (1941)⁸¹, estudando a origem do ativador da renina, verificam que a pressão arterial de cães hipertensos se reduz pela administração da mistura de tetracloreto de carbono e álcool. Além disso, relatam que a hepatectomia parece causar a morte dos animais hipertensos mais rapidamente do que dos cães normais.

Leloir e col. (1942)⁵⁴ indicam o fígado como o principal formador de hipertensinógeno. Assinalam que, possivelmente, quando o hipertensinógeno alcança certa concentração no sangue, o fígado deixa de formá-lo; com a supressão desse órgão, o precursor não desaparece espontaneamente. Por outro lado, afirmam ignorar ainda

quais as substâncias de que se serve o fígado para a formação do hipertensinógeno.

Haynes & Dexter (1943)³⁹, estudando a concentração do hipertensinógeno no plasma de pacientes com várias doenças, observam que, em três de quatro pacientes com sinais de insuficiência hepática, a concentração daquela substância foi aproximadamente a metade do normal, estando normal na vasculopatia hipertensiva, na insuficiência renal e em outros estados mórbidos.

Kirschbaum & Shure (1943)⁴⁵ concluem que parece não haver indicação de que a cirrose do fígado em si tenha qualquer efeito acentuado sobre o sistema cardiovascular, pois, encontraram 32% de hipertensão em 356 casos fatais de cirrose. Contudo, maior índice foi encontrado anatomicamente (50,3%), se se considera a hipertrofia cardíaca como evidência de hipertensão arterial pré-existente.

Shorr e col. (1945)⁹⁵, estudando o choque experimental, descrevem uma substância vasodepressora que seria produzida no fígado sob condições anaeróbias e que seria inativada pelo tecido hepático normal, mas não pelo anóxico, não tendo sido inativada sob condições aeróbias pelo fígado de ratos cirróticos.

Frank e col. (1946)²⁹, mostrando que a viviperfusão do fígado impede a irreversibilidade no choque hemorrágico, indicam que a preservação da função hepática é de crucial importância na recuperação do choque hemorrágico avançado e sugerem que a perda da função hepática nestes casos equivale a uma hepatectomia.

Lemierre e col. (1948)⁵⁵, indicam que na cirrose hepática a pressão arterial guarda relação inversa com a ascite e que a hipotensão constante é sinal de mau prognóstico.

Spat & Rosenblatt (1949)¹⁰¹, criticando as conclusões de Kirschbaum e Shure, concluíram que o estudo de 80 casos necropsiados de cirrose portal revelou incidência de hipertensão arterial significativamente menor que entre a população geral, o que seria válido quer usando como critério de hipertensão a medida da pressão, quer seja o peso do coração, ou ambos.

Davis e col. (1949)²³ verificaram que, ao se ligarem os ramos da artéria hepática que entram no fígado, obtém-se declínio da pressão arterial sistólica em

cães com hipertensão do tipo Goldblatt (Cf. 7, 90).

Page (1950)⁷⁹, investigando a influência do fígado sobre a reatividade vascular, verificou que, após hepatectomia, a renina perde sua atividade de modo oposto a outras substâncias vasoativas, sendo esta refratariedade similar à descrita durante o choque. Acrescenta que, tendo em vista as funções detoxificadoras do fígado, é surpreendente como a remoção deste órgão reduz em vez de elevar a reatividade vascular. Conclui que o efeito taquifilático da hepatectomia sobre a resposta à renina é surpreendentemente específico e que o fígado participa do mecanismo ligado ao controle da responsividade do sistema cardiovascular a substâncias vasoativas.

Oppenheim (1950)⁷⁷ descreve uma miocardose associada à cirrose hepática.

Davis & Tanturi (1951)²² confirmam ser a redução no fluxo sanguíneo ao fígado eficaz na diminuição da pressão sanguínea sistêmica de cães com hipertensão renal experimental. Mostram ainda que a redução do fluxo na veia porta é mais eficiente do que a oclusão total do suprimento arterial ao fígado. Demais, para que a hipertensão se reduza é necessário que ocorra pelo menos degeneração lipídica dos hepatócitos, estando os núcleos bem preservados — mas esta alteração pode não ser evidenciada pelos testes atualmente tidos como avaliadores da função hepática.

Murray & col. (1951)⁷³, revêem os estudos que, a partir de 1938, mostram as alterações hemodinâmicas nas hepatopatias crônicas: alto débito cardíaco, insaturação arterial de oxigênio e hipervolemia. Mostram, com o exemplo de um caso, que estas alterações levam o paciente à insuficiência cardíaca se sua morte não fôr antecipada pela insuficiência hepática.

Lichtman (1953)⁵⁶ relata que a injeção de ácidos biliares diminui a pressão sanguínea, tendo sido esta redução de 12 a 30 mm de mercúrio em 2/3 de pacientes que receberam dehidrocolato intravenosamente; por outro lado, assinala que a queda da pressão arterial na cirrose hepática é, em parte, explicada por comunicações mais livres entre a artéria hepática e a veia porta.

Kowalski & Abelmann (1953)⁴⁷ lembram que o beriberi ocidental e a cirrose

de Laennec têm de comum uma relação com o passado alcoólico do paciente e a presença de alto débito cardíaco. Relatam que cerca de um terço de 22 cirróticos alcoólicos têm débito de repouso elevado, com grande volume sistólico, pressão arterial normal e resistência vascular periférica baixa — causados, talvez, por dilatação do leito vascular periférico.

Mainland (1953)⁶⁴ chama a atenção para o risco de conclusões ilusórias a partir de dados sobre a incidência de doenças. Cita Berkson, que mostrou que a ocorrência de duas afecções na mesma pessoa lhe dá maior probabilidade de admissão num hospital ou clínica, e que as pessoas com as afecções sob investigação não estão representadas na população do hospital ou clínica, nas mesmas proporções que na população geral.

Raaschou & Trautner (1953)⁸⁵, estudando o efeito da obstrução do colédoco em cães, com hipertensão renal experimental, concluem que talvez uma função hepática normal ou apenas ligeiramente alterada seja condição necessária para desenvolver hipertensão no homem, enquanto uma alteração hepática grave impede a hipertensão ou diminui a já existente.

Raaschou (1954)⁸⁴ conclui que o acidente vascular cerebral é menos freqüente e o peso do coração menor em casos de hepatite crônica. Descrevendo um caso em que a superveniência de hepatopatia coincidiu com o abaixamento de hipertensão pré-existente, mostra que a hipertensão diastólica praticamente não ocorre na hepatite crônica, sendo que a hipertensão sistólica ocorre com menor freqüência que na população geral.

Kowalski & col. (1954)⁴⁸, observando o débito cardíaco em cirróticos, concluem que a ascite não influi no débito, estando o paciente em repouso e no leito; na tabela II, mostrada pelos autores, não consta nenhum caso de hipertensão.

Perera (1954)⁸³, em estudo sobre doença hipertensiva sem hipertensão, aponta três períodos no decurso da vasculopatia hipertensiva em que é possível uma pressão sanguínea normal: 1) antes do desenvolvimento de hipertensão ou de qualquer sinal manifesto de doença; 2) 15% de hipertensos não complicados, quando relaxados e em repouso, apresentam pressão sanguínea abaixo de 140 x 90 de um a vinte

e um dias, mesmo após vinte ou mais anos de doença; 3) após alterações orgânicas do coração e vasos sanguíneos como enfarte miocárdico, acidente vascular cerebral ou simpatectomia toracolombar bilateral. Na discussão que segue a êsse relato, Grollman afirma que tais casos ocorrem, mas que são raros ou excepcionais. Perera, em tal trabalho, não faz referência a hepatopatias.

Page (1954)⁸⁰ reafirma que, como muitos agentes vasoativos são presumivelmente conjugados ou inativados no fígado, poder-se-ia supor que a hepatectomia aumentasse sua eficácia; mas o inverso é que é verdadeiro e isso sugere que o fígado acrescenta ao sangue algo essencial à contração muscular normal. Acrescenta que essa perda da reatividade aos agentes vasoativos é usualmente associada ao decréscimo da pressão arterial.

Fishberg (1954)²⁷, citando outros autores, afirma ser também sua a impressão da raridade da hipertensão em pacientes com cirrose hepática.

Abelmann & col. (1955)¹ verificam que pacientes com cirrose de Laennec, apesar de apresentarem alto débito cardíaco, possuem ainda reserva cardíaca para exercício moderado, o que não ocorre no beriberi. A resposta da pressão arterial ao exercício foi considerada satisfatória e nas medidas diretas da pressão arterial na artéria braquial apresentadas pelos autores não figuram casos de hipertensão.

Loyke (1955)⁵⁷, num estudo de 504 casos de cirrose hepática, conclui ser infrequente a hipertensão entre êsses pacientes. Considera a estimulação dolorosa e as nefropatias como capazes de provocar hipertensão em cirróticos e chama a atenção para a relação entre a queda da pressão arterial e a inversão da relação albumina/globulina (Cf. ²⁴).

Hecker & Sherlock (1956)⁴⁰ mostram que, na insuficiência hepática final, além de alterações hidreletrolíticas, muitos pacientes (oito em nove casos) apresentam hipotensão acentuada, sem que tenha havido hemorragia, requerendo medicamentos vasopressores.

Claypool e col. (1957)¹⁷, estudando a hemodinâmica de 18 pacientes com cirrose de Laennec, encontram 39% com débito cardíaco aumentado e afirmam estar aumen-

tada a pressão diferencial às expensas de pressão diastólica.

Nijensoen (1957)⁷⁵ mostra haver diferença na resposta de normotensos e hipertensos à infusão de angiotensina. Nos primeiros ocorre antidiurese, enquanto nos últimos surge diurese, natriurese e clorurese.

Lunseth & col. (1958)⁶³, em 108 casos de cirrose portal, encontram nove com hipertensão, mas os valores desta não são corrigidos segundo as idades dos pacientes. Três pacientes faleceram de hemorragia cerebral. Os autores estudam a miocardiopatia em casos de cirrose e chamam a atenção para o seu diagnóstico em casos em que há taquicardia na ausência de febre e anemia.

Vorhaus (1959)¹⁰⁶ apresenta conclusões discordantes das de Spatt & Rosenblatt e das de Loyke, criticando-lhes os critérios metodológicos.

Zweifach (1959)¹⁰⁷, compendiando os estudos sobre a substância vasoinibidora revelada por Shorr e col., relaciona tal substância a uma proteína portadora de ferro, a ferritina, que, em condições normais, é armazenada no fígado, sob forma biologicamente inerte. Sob condições de "stress", a ferritina se reduz à sua forma SH livre, durante cujo processo o ferro é liberado. Não se tem explicação para o aparecimento da ferritina na corrente sanguínea de animais e pacientes hipertensos. A precisa relação entre a ferritina e os demais fatores responsáveis pela elevação da pressão sanguínea e pela alteração da reatividade vascular é questão aberta. Contudo, é digno de nota o fato de êsses agentes aparecerem regular e predizivelmente em muitas formas de hipertensão experimental e humana.

Meira (1959)⁶⁹ afirma ser a pressão arterial baixa na esquistossomose mansônica.

Heinemann (1960)⁴¹, estudando a respiração e a circulação em pacientes com cirrose portal, apresenta dois casos de descompensação cardíaca por alto débito.

Loyke e col. (1960)⁶² verificam que a lesão hepática desfaz a hipertensão renal experimental do rato.

Loyke & Cutarelli (1960)⁶⁰ assinalam que, de 432 alcoólatras crônicos, com nutrição considerada normal, apenas dez apresentavam hipertensão e lesão hepáti-

ca, mas todos mostravam relação albumina/globulina normal.

Carpenter e col. (1961)¹⁰, baseados em dados sobre hipertensão renal experimental, concluem que o sistema renina-angiotensina-aldosterona agiria como mecanismo homeostático para manter o fluxo sanguíneo adequado nos órgãos vitais.

Biron e col. (1961)⁶ concluem ser totalmente oposta à dos indivíduos normais a resposta diurética e natriurética de hipertensos à infusão de angiotensina; haveria uma correlação entre hormônios de natureza polipeptídica e esteroidal, exercendo a angiotensina um efeito seletivo sobre a excreção de aldosterona no homem.

Loyke e Mackrell (1961)⁶¹ mostram que a administração de tetracloreto de carbono reduz a hipertensão desoxicorticosterônica experimental em ratos.

Loyke (1962)⁵⁸ relata um caso de redução de hipertensão renal após hepatopatia, afirmando que a hiperreatividade ao frio permanece.

Loyke (1962)⁵⁹ reafirma as evidências experimentais e clínicas da redução da pressão arterial em hepatopatias, chamando a atenção para a inversão da relação albumina/globulina.

Laragh (1962)⁵⁰ assinala que pacientes com cirrose e ascite podem ser menos sensíveis à angiotensina e à noradrenalina, sendo necessária maior quantidade de substância para determinada resposta pressora. Se se administra angiotensina a esses pacientes, a secreção de aldosterona não aumenta, mas acentua-se a excreção de sódio.

Genest e col. (1962)³³, após medirem a angiotensinemia em pessoas normais e em hipertensos, concluem que a substância não está envolvida na manutenção da hipertensão em casos de hipertensão essencial, maligna ou nefrótica, embora possa exercer outro papel em sua fisiopatologia.

Maschford e col. (1962)⁶⁵ lembram que as melhorias no tratamento de hemorragias, infecções e coma que complicam as hepatopatias graves fazem com que pacientes com cirrose venham a morrer num estado caracterizado por hipotensão, não devida a sangramento, e por oligúria, com alta concentração sanguínea de nitrogênio não protéico. Afirmando que esta síndrome pode permanecer por uma semana ou mais

e é quase certo prenúncio de morte, sendo que quadro similar ocorreria em outras condições como o câncer em fase terminal. Concluem que a hipotensão nesses casos talvez se deva a deficiência pressora e não por vasodilatação.

Lancetremere e col. (1962)⁴⁹, estudando a insuficiência renal na cirrose de Laennec, verificam estarem diminuídos nestes casos a filtração glomerular e o fluxo renal de plasma, às vezes em presença de alto débito cardíaco.

Daniel (1963)²⁰ assinala que a ação hipotensora da bile se deve à presença de uma ou mais substâncias vasoativas não identificadas. Acrescenta que um abaixamento durável da hipertensão arterial essencial pode ser obtido pela administração de bile seca pura de boi.

Dahl (1963)¹⁹ lembra que as observações originais de Nijensohn, em 1957⁷⁵, relativas à diferença em resposta de normotensos e hipertensos após infusão de angiotensina foram confirmadas por diversos autores. Nos normotensos ocorre antidiurese e nos hipertensos há diurese, natriurese e clorose. Assinala que a explicação para esse fenômeno não é mais satisfatória que a usada para esclarecer o aumento da excreção de água e sal há muito observada em hipertensos após infusão de fluidos hipo, iso ou hipertônicos, tais como glicose e soro fisiológico. Afirma, também, que grandes aumentos na secreção de aldosterona ocorrem muitas vezes na cirrose e na nefrose com uma notável ausência de hipertensão.

Laragh & Ames (1963)⁵², a propósito dos pacientes com cirrose e ascite, que mostram resposta pressora reduzida e taquifilática à angiotensina, lembram que, nesses casos, é possível que quantidades crescentes de angiotensina possam estar circulando para provocar hiperaldosteronismo sem produzir ao mesmo tempo hipertensão, estando a aldosterona, assim estimulada, ao máximo, pela angiotensina endógena. Concluem que a angiotensina e outras substâncias pressoras produzem alterações hemodinâmicas não usuais na cirrose, ou haveria um papel adicional intrarenal para a angiotensina, na regulação da reabsorção de sódio.

Por outro lado, os mesmos autores lembram que há baixa incidência de hiperten-

são arterial e uma tendência para hipotensão leve nas hepatopatias, embora não tenha sido feita uma análise estatística crítica desta relação. Numa grande experiência na própria clínica dos autores, não se observou hipertensão arterial significativa em pacientes com cirrose e ascite. Verificaram que tais pacientes podem requerer dose muito maior de agentes pressores do que a normal para produção de resposta pressora. Concluem que as bases para essas observações não são claras, mas podem estar presumivelmente relacionadas com o sequestro de uma porção anormalmente grande de volume sanguíneo no lado venoso, a um "shunting" do sangue por comunicações arteriovenosas anormais ou a uma vasodilatação anormal de vasos periféricos.

Nessa mesma publicação, os autores assinalam que a hipotensão arterial é um acompanhamento freqüente do período azotêmico da chamada síndrome hepatorenal. O alto débito, em presença de hipotensão arterial fala por vasodilatação da circulação extra-renal nesta condição. Referem que, apenas em poucos pacientes, a infusão de sangue, sôro fisiológico, albumina e vasopressores para melhorar a perfusão renal retardam sua deterioração progressiva.

Fritts (1963)³⁰, ao fazer uma revisão crítica dos ajustamentos circulatórios sistêmicos nas hepatopatias, assinala que poucos aspectos do circuito periférico escapam do envolvimento e as alterações são freqüentemente tão acentuadas e extensas quanto as produzidas por doenças que afetam diretamente os vasos e o coração. Entre as alterações, aponta taquisfigmia, baixa saturação de oxigênio arterial, fluxo sanguíneo aórtico aumentado, alargamento da pressão de pulso, volemia expandida, reduzida resistência vascular e encurtamento do tempo de circulação. Focaliza em especial a segunda e a terceira alterações, chamando a atenção para as conexões entre as veias porta e pulmonares e os pontos comuns entre a cirrose e o beriberi.

Klaus e col. (1963)⁴⁶, estudando 320 pessoas, sadias e hepatopatas, sugerem que a angiotensina possa participar do mecanismo pelo qual a pressão arterial se reduz nas hepatopatias. Apresentam dois casos de hepatopatia (cirrose e metástase hepática de carcinoma gástrico) em que encontraram hipertensão. Mas não corrigem pa-

ra a idade e nem mostram os dados tensionais anteriores à hepatopatia.

Tabata (1963)¹⁰³ escreve que se se força o sangue venoso renal para o fígado, por anastomose reno-portal, pode-se prevenir a hipertensão renal experimental — seria inativada uma substância renal pressora. Em cães normotensos, a anastomose reno-portal não altera funcional ou morfológicamente o fígado de modo acentuado, com mínimas variações tensionais. Nos animais hipertensos, só há queda de pressão. Cães normotensos não mostraram variação de pressão sanguínea à lesão hepática pelo tetracloreto de carbono, ao contrário da queda daquela nos hipertensos. Há evidência de que nesses casos a lesão hepática faça diminuir ou desaparecer o angiotensinógeno. Conclui que o mecanismo pelo qual a anastomose reno-portal abaixa a pressão sanguínea elevada na hipertensão experimental, é bastante diferente daquele que ocorre quando o fígado é lesado.

Shalaby e col. (1963)⁹⁶, em estudo anatomo-clínico, procuram verificar se os dados sobre a hipertensão nas cirroses hepáticas se aplicam à hepatopatia esquistossomótica e concluem haver relação análoga.

Nassif e col. (1963)⁷⁴, administrando angiotensina II sintética a 14 pacientes com estados hipotensivos de origem variada, mostram que a substância foi eficaz, inclusive, nos casos relativamente refratários a outros agentes pressores. Assinalam ser significativo que pacientes com cirrose que ainda não entraram em fase de hipotensão terminal respondam pobremente à angiotensina.

Strauss e Welf (1963)¹⁰², tratando da hipertensão na síndrome nefrótica afirmam ser necessário reavaliar os dados a respeito. Como não é elemento essencial do diagnóstico, sendo omitido mesmo por muitos autores, seu estudo é prejudicado pelo fato de ser estado mórbido mais comum nas crianças, em cujo exame, em geral, pouca importância se dá à medida da pressão arterial.

Rocha e Silva (1964)⁸⁶, ao fazer um estudo comparativo entre a angiotensina e a bradicinina, traça as origens paralelas das duas substâncias vasoativas de efeito oposto, a partir de precursores na mesma fração globulínica alfa-2. Acrescenta que é fascinante que dois polipéptides, agindo de modo oposto em relação à pressão arterial, provenham de frações protéicas tão

próximas. Não seriam competidores mas antagonistas fisiológicos na regulação da pressão sanguínea. Os locais de ações da bradicinina e da angiotensina são provavelmente distintos nos diferentes segmentos do sistema cardiovascular, tendendo a bradicinina a agir sobre os pequenos vasos periféricos e a angiotensina sobre os de maior calibre. Especialmente sobre segmentos isolados de aorta de coelho, a bradicinina não teve efeito sobre o tono da preparação e não contra-agiu as poderosas contrações provocadas pela angiotensina II e as catecolaminas.

Laragh e col. (1964)⁵³, lembrando os efeitos particulares da angiotensina em cirróticos, concluem por uma possível ação tripla dessa substância: hipertensora, liberadora de aldosterona e inibidora da reabsorção tubular renal.

Biron e cols. (1964)⁵, relatam que a atividade de angiotensina plasmática foi encontrada significativamente aumentada em 29 pacientes cirróticos, tendo sido o grau de elevação maior e mais constante que em outras condições mencionadas na literatura. A utilização mais rápida da angiotensina resultante de hiperatividade da angiotensinase plasmática poderia contribuir para a hipotensão da insuficiência hepática e, numa forma menos extrema, poderia explicar a relativa hipotensão, relatada na literatura, em casos de cirrose.

Goodman & Gilman (1964)³⁵, afirmando que a bradicardia e a hipotensão frequentemente acompanham a icterícia, asinçlam que as ações tóxicas da bile são de interesse, tanto porque é usada como agente terapêutico, como porque concentrações significativamente aumentadas dos constituintes biliares podem encontrar-se no sangue de pacientes com obstrução biliar. Os efeitos mais notáveis da bile administrada parenteralmente ocorrem nos sistemas circulatório e neuromuscular. Após a injeção intravenosa de sais biliares, há marcada queda na pressão arterial, acompanhada de bradicardia. Esta parece resultar de estimulação vagal e pode ser suprimida pela atropina. No setor neuromuscular, os sais biliares intravenosos provocam hiperreatividade muscular esquelética e diminuição do limiar dos impulsos nervosos.

Ames e col. (1965)², concluem que os cirróticos têm grande retenção de sódio

e que na responsividade pressora se comportam como expoliados de sódio; a distribuição anormal de sódio retido em pacientes edematosos deve impedi-los de suportar a ação de agentes pressores.

Bockus (1965)⁸ sugere que estudos e esclarecimentos dos distúrbios hemodinâmicos na cirrose hepática possam resultar em maiores contribuições ao tratamento desses pacientes.

Schwartz e cols. (1966)⁹⁵ escrevem que o simples desvio do sangue venoso renal para o sistema portal, no cão, é insuficiente para diminuir a hipertensão renal, mas, quando o sangue venoso intestinal é concomitantemente desviado do fígado, a hipertensão por isquemia renal é eliminada ou evitada; assim, o sangue venoso intestinal conteria um inibidor da inativação da angiotensina pelo fígado.

Schwartz (1967)⁹³ relata que a estenose da artéria renal em quatro cães que tinham transposição portocava elevou a capacidade do fígado para inativar a angiotensina administrada. Confirma-se, pois, a possibilidade de que haja uma substância no sangue venoso intestinal que evita um aumento na síntese da angiotensinase hepática.

Schwartz (1967)⁹⁴, em 14.448 necrópsias, encontrou 675 casos de cirrose hepática, dos quais 66% constituídos de cirrose de Laennec. Partindo de critérios bem definidos para os diagnósticos clínico e anatómico de cirrose, hipertensão, cardiopatia hipertensiva e nefropatia, correlacionou estes achados com a relação albumina/globulina, ascite e varizes esofagianas. Encontrou, em 639 casos de cirrose, 8% de hipertensão arterial e verificou que, em 5% dos pacientes, o desenvolvimento da cirrose fez desaparecer uma hipertensão pré-existente. Concluiu que a existência de um curto-circuito porto-sistêmico, evidenciado pela presença de varizes esofagianas, é necessária para a reversão da hipertensão. Sugere que o sistema venoso-portal contém uma substância que inibe a síntese da angiotensina hepática e que essa substância é desviada do fígado em pacientes com varizes esofagianas. A anastomose portocava término-lateral poderia levar à hipertensão em pacientes portadores de nefropatia hipertensiva. Neste estudo são mencionados, sem comentário especial, três casos de hepatopatia esquistossomótica.

Gant (1967)³², revendo a patofisiologia da hipertensão, afirma que o sistema conversor de renina-enzima-angiotensina, é um excelente exemplo do mecanismo de "feed-back" inverso com dois componentes efetores interrelacionados. Um decréscimo na pressão de pulso, na pressão arterial média ou no fluxo sanguíneo renal induz as células do aparelho juxtaglomerular do rim a liberar o enzima renina que agindo sobre a globulina alfa-2, sintetizada pelo fígado, faz surgir a angiotensina I. Um enzima formado no fígado, enzima conversor, age sobre a angiotensina I para produzir a angiotensina II a qual é vasoconstritor potente e também estimuladora da liberação de aldosterona. Esta última, além de promover a retenção de sódio e a excreção de potássio e de ions hidrogênio pelos rins, induz a transferência de sódio para as miocélulas lisas das arteríolas e outros corpos celulares, facilitando a resposta contrátil da arteríola a substâncias vasoconstritoras tais como as aminas simpaticomiméticas. No indivíduo normal, êsses efeitos corrigem as variações que os desencadearam, funcionando o sistema continuamente com discretas oscilações e respondendo com bastante presteza a eventos comuns, tais como mudança da posição de decúbito ao ortostatismo.

Veloso e col. (1967)¹⁰⁵, salientando que a esquistossomose hepatoplênica, apesar

de ser, sob o ponto de vista anatomopatológico, diferente das cirroses hepáticas, tem sido considerada como sendo infreqüentemente associada à hipertensão arterial; citando o estudo anatomoclínico de Shalaby e col.⁹⁶ que corrobora êste ponto de vista, descrevem um caso em que houve redução da hipertensão arterial na esquistossomose mansoni hepatoplênica. Lembram êsses autores que o fato de haver, no Brasil, várias condições que levam à alteração das proteínas plasmáticas e à lesão do fígado, convida a um estudo das modificações que tais condições possam acarretar na fisiopatologia da hipertensão.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistas as observações clínicas de 911 pacientes que estiveram internados na Clínica Propedêutica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, nos anos de 1959 a 1964, inclusive com patologia interna a mais variada. As características do grupo estudado, quanto à idade, estão sumariados no Quadro 1.

Os doentes foram agrupados, de acordo com pressão arterial, alterações hepáticas e relação albuminemia/globulinemia.

Para os limites da pressão arterial, foram seguidas as cifras, segundo a idade, constantes das tabelas de Master e cols.⁶⁶,

QUADRO 1

Hipertensão arterial e hepatopatia. Frequência dos casos conforme a distribuição etária

Grupos etários (anos)	Frequência	
	N.º	%
Menos de 9	8	0,9
10 a 19	121	13,3
20 a 29	206	22,6
30 a 39	194	21,3
40 a 49	133	14,6
50 a 59	148	16,2
60 a 69	79	8,7
70 a 79	21	2,3
80 a 89	1	0,1

QUADRO 2

HIPERTENSÃO ARTERIAL E HEPATOPATIA

224 pacientes com hipertensão arterial em 914 casos examinados

Tipo	Frequência		
	N.º de casos de hipertensão	% sobre os casos de hipertensão	% sobre os casos examinados
Diastólica	101	41,4	11,2
Sistólica	33	13,5	3,6
Lábil	41	16,8	4,5
Convergente	56	23,0	6,1
Causa conhecida	13	5,3	1,4
Total	244	100,0	26,8

316 pacientes com alteração hepática em 914 casos examinados

Tipo	Frequência		
	N.º de casos com alterações	% sobre os casos de alterações	% sobre os casos examinados
Cirrose hepática	13	4,1	1,4
Hepatopatia esquistossomótica ...	56	17,7	6,1
Hepatopatia congestiva	179	56,7	19,7
Hepatopatia não esclarecida	24	7,6	2,6
Diagnóstico não confirmado de cirrose ou esquistossomose	18	5,7	2,0
Outras alterações hepáticas	26	8,2	2,9
Total	316	100,0	34,7

1. A possibilidade de doença hipertensiva sem hipertensão.
2. Efeitos cardiovasculares da bile.
3. Alterações hemodinâmicas nas hepatopatias.
4. Hipotensão terminal *versus* hipotensão não terminal nas hepatopatias.
5. Fatores hepáticos na patofisiologia da hipertensão.
6. Estudos de caráter estatístico que evidenciam ou contestam a redução da pressão arterial nas hepatopatias. Nesta controvérsia, assumem importância os estudos relativos à associação de hepatopatias com metástases neoplásicas^{28, 87}, enfarte miocárdico^{36, 42, 88}, miocardose^{63, 77} e glomerulonefrite^{3, 82}.
7. Aplicações à esquistossomose.

DOENÇA HIPERTENSIVA SEM HIPERTENSÃO

Desde 1928⁷⁶, menciona-se a possibilidade de doença hipertensiva sem hipertensão. Nenhuma das referências explícitas a essa possibilidade^{76, 83, 91} inclui a participação de uma redução hepatogênica de hipertensão previamente existente. Se se reconhece esta última eventualidade, a frequência da condição não seria tão rara quanto se observou. Esta possibilidade deverá ser lembrada na clínica diária.

A verificação da doença hipertensiva sem hipertensão pode ser feita pela evolução clínica do caso ou pela evidência necroscópica de doença hipertensiva num paciente que em vida não apresentou hipertensão em certo período (não terminal) da observação clínica^{58, 84, 105}. Este último método foi por nós utilizado aqui, mas devemos reconhecer a falibilidade dos critérios anatômicos de doença hipertensiva, nas condições de nosso e de outros estudos, devendo-se recomendar, em estudo sistemático, a fixação de critérios rígidos, com exame sistemático do rim, de grandes e pequenos vasos e do coração.

EFEITOS CARDIOVASCULARES DA BILE

Desde 1932¹², menciona-se o efeito hipotensor da bile, inclusive sendo recomendado seu uso medicamentoso²⁰. Mesmo que não se reconheça utilidade terapêutica para essa ação, na prática clínica, não se

pode esquecer que seu efeito tóxico se faz por via de bradicardia e hipotensão, além de repercussões neuromusculares³⁵. Dêsse modo, pode-se admitir que, nas ictercias obstrutivas, a hipotensão possa ser, em parte, atribuída à retenção biliar^{12, 20, 56, 68}.

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS NAS HEPATOPATIAS

Desde 1935¹⁰⁰, assinalam-se alterações hemodinâmicas em pacientes cirróticos. Estas são de tal ordem que se o doente não sucumbe à insuficiência hepática ou a complicações da hepatopatia, pode sofrer insuficiência cardíaca tendo sido descritos casos em que isso ocorreu^{41, 73}. As alterações relatadas são comparadas às do beriberi, o qual tem, também, em comum com a cirrose de Laennec, o passado alcoólico^{25, 30, 38, 47}. Entre as alterações, alguns autores incluem a hipotensão principalmente diastólica, de modo que a redução da pressão arterial, nas hepatopatias pelo menos em certos casos, poderia ser mera consequência hemodinâmica^{1, 17, 30, 47, 48, 52, 73, 90, 100}. Em virtude dessas evidências, conclui-se que o maior conhecimento das alterações hemodinâmicas e seu consequente tratamento podem melhorar sensivelmente a sobrevida de pacientes hepatopatas⁸ (Cf. 4, 37, 44, 89, 100).

HIPOTENSÃO TERMINAL NAS HEPATOPATIAS

A hipotensão terminal em hepatopatias, em estudos recentes^{29, 40, 49, 52, 65, 74}, vem sendo encarada como parte da verdadeira síndrome hepatorenal, designação antes mal definida e geralmente associada a equívocos na interpretação de manifestações hepáticas e renais. Além do interesse próprio que desperta esta síndrome, sua identificação e sua fisiopatologia têm particular importância no estudo da redução hepatogênica da pressão arterial, inclusive para dissociá-la da redução não terminal da pressão sanguínea (Cf. 71, 72, 104).

FATORES HEPÁTICOS DA PRESSÃO ARTERIAL

Desde 1934³⁴, quando se demonstrou o mecanismo renovascular da hipertensão, passou-se a admitir, como mostra a maioria dos trabalhos acima resumidos, a pos-

QUADRO 3

HIPERTENSÃO ARTERIAL E HEPATOPATIA

Seis pacientes hipertensos com hepatopatia e inversão A/G.

Iniciais	Idade	Sexo (a)	Côr (b)	Pressão arterial	Proteinemia (c)		Alterações hepáticas	Prova de função hepática
					A	G		
R.F.A.	23	M	Pa	160 x 120	2,4	2,4	Esquistossome miliar; fígado cardiaco 2.º grau	—
E.G.Z.	33	M	B	140 x 95	2,6	4,6	Cirrose atrófica?	alteradas
L.R.S.	29	M	Pa	120 x 90	3,1	3,3	Esquistossomose hepato-esplênica	—
				120 x 100	3,0	3,0		
E.F.	48	M	Pa	100 x 60			Cirrose hepática	alteradas
				165 x 110	3,2	2,9		
A.F.J.	25	F	Pa	120 x 70	2,5	4,6	Fibrose hepática esquistossomótica	normais
				170 x 110	3,5	3,5		
A.A.B.	39	M	Pa	190 x 110	3,4	3,5	Esquistossomose hepática	ligeiramente alteradas
				140 x 90	3,8	2,4		
					2,1	3,8		

Convenções — (a) M: masculino; F: feminino

(b) Pa: parda; B: branca

(c) A: albumina; G: globulina

sibilidade de uma co-participação do fígado no controle da pressão arterial. Após a descoberta da angiotensina, verificou-se sua origem hepática e observaram-se importantes alterações do controle da pressão arterial nas hepatectomias e lesões hepáticas experimentais. A hepatopatia experimental em animais hipertensos se acompanha de redução da pressão arterial. Foi posteriormente verificado que o fígado, sintetizando todas as proteínas orgânicas, exceto as imunoglobulinas^{70, 78}, sintetiza, na mesma fração, dois antagonistas fisiológicos, o angiotensinógeno e o bradicinógeno⁸⁶. Nas alterações hepáticas acompanhadas de hipotensão, poderia ocorrer, além das causas indiretas desta, acima assinaladas, ou a superprodução de uma substância vasodilatadora, a bradicinina ou a substância vasodilatadora de Shorr & cols.^{97, 98, 107}, ou a insuficiente produção de angiotensina. A segunda hipótese seria a mais provável, em virtude das características farmacológicas e os locais de ação dessas substâncias. Entretanto, com a descoberta da síntese da angiotensina em 1957, e seu ensaio em casos de choque⁷⁴, verificou-se que, mesmo presente, a angiotensina não produz em cirróticos o efeito pressor que ocorre em outros pacientes, inclusive com choque bacteriêmico. O efeito da angiotensina em cirróticos se faz paradoxalmente através de salurese e não de hipertensão. Há, também, evidência de que um curto-circuito porto-sistêmico seja necessário à reversão da hipertensão nas hepatopatias, havendo, provavelmente, no sangue porta uma substância inibidora da síntese da angiotensinase hepática^{7, 13, 15, 18, 22, 23, 90, 92, 93, 94, 95, 103}.

ESTUDOS ESTATÍSTICOS

Como se observa, o mecanismo da hipotensão nas hepatopatias permanece não esclarecido, embora os dados presentes indiquem estar relacionado com o aldosteronismo secundário e também com alterações hemodinâmicas e até com metabólitos eventualmente tóxicos. De qualquer modo, os estudos antes citados vêm confirmar a sugestão de que, no estudo clínico de pacientes com hepatopatia, o valor da pressão arterial deve ser interpretado da seguinte maneira:

a) a hepatopatia não afetou a cifra tensional;

b) a hepatopatia provocou o abaixamento da pressão arterial, antes alta, ao nível normal;

c) a hepatopatia provocou o abaixamento da pressão arterial, antes alta, a um nível ainda acima do normal;

d) a hepatopatia provocou o abaixamento da pressão arterial a nível inferior ao normal.

Se se tem em mente essas quatro hipóteses e as dificuldades referentes aos limites normais da pressão arterial⁶⁶, conforme os vários fatores que os afetam, compreende-se a persistência da controvérsia nos poucos estudos estatísticos realizados. O caminho mais correto para o esclarecimento dos fatos parece ser o mais árduo, isto é, estudos longitudinais de um número adequado de casos, em que se considerem as cifras antes, durante e, quando há recuperação, depois das hepatopatias. Os estudos controversos referentes às relações de hepatopatias com metástase^{28, 87} e enfarte^{36, 42, 88}, inclusive com dúvidas sobre o próprio método estatístico usado^{28, 64, 96}, reforçam a necessidade desses estudos longitudinais.

Os dados de nosso trabalho confirmam o que acima se disse quanto às dificuldades do estudo estatístico mas não desestimulam e mesmo indicam a continuação do estudo em moldes longitudinais, mormente em nosso meio, em que a esquistossomose hepatoesplênica¹⁰⁵ se oferece como propício material de estudo.

APLICAÇÕES À ESQUISTOSSOMOSE

Aquêles estudos feitos a respeito das hepatopatias, principalmente a cirrose de Laennec e relacionados com aspectos hemodinâmicos, metabólicos e outros, devem ser feitos em casos de esquistossomose, no sentido de se compararem os resultados em dois tipos de lesão que apresentam diferenças anatómicas, as quais, provavelmente, se refletem na fisiopatologia. Clinicamente, as diferenças parecem relacionar-se com a menor frequência relativa de icterícia, dos chamados estigmas hepáticos e, talvez, de maiores alterações hemodinâmicas sistêmicas. Naturalmente, os estudos hemodinâmicos na esquistossomose deverão a princípio se restringir a casos em que não esteja presente a pneumopatia esquis-

QUADRO 4

HIPERTENSÃO ARTERIAL E HEPATOPATIA

Nove pacientes sem hipertensão arterial, nos quais foi encontrado o "rim da hipertensão essencial" à necrópsia.

Iniciais	Idade	Sexo (a)	Cór (b)	Pressão arterial	Proteinemia (c)		Alterações hepáticas	Provas de função hepática	Coração à necrópsia (d)	RX	ECG (e)
					A	G					
A.A.F.	46	M	Pa	130 x 80	1,7 1,1	4,5 3,2	Cirrose hepática	alteradas	HVE	aorta alongada	—
M.J.P.	65	F	Pa	110 x 80 100 x 70	2,8	3,1	Degeneração albuminosa	—	—	aorta alongada	SVE
R.M.S.	57	F	B	125 x 85 120 x 80	1,5 2,1	3,8 4,2	Cirrose hepática	alteradas	HVE	aorta alongada	AQRS: — 15°
M.A.L.	60	M	Pa	190 x 90 150 x 60	3,6 2,3	2,7 2,7	Congestão com degeneração albumino-gordurosa	—	HVE (acentuada)	—	SVE e SAE
L.S.C.	52	F	Pa	110 x 60	—	—	Fígado cardíaco de 3º grau	—	HVE	aorta discr. alongada; aumento área cardíaca	SVE e SAE
M.R.	56	F	B	100 x 70 115 x 70	—	—	Congestão com degeneração albumino-gordurosa	—	Hipertrofia global do miocárdio	normal	—
I.A.S.	58	F	Pa	165 x 70	—	—	Fígado cardíaco	—	Hipertrofia; dilatação cavidade	aorta alongada	normal
G.J.S.	50	M	Pa	100 x 90 90 x 80	—	—	Fígado cardíaco de 2º grau	—	HVE enfarte antigo	—	SAE e enfarte miocárdico antigo.
E.C.M.	57	F	Pa	110 x 60	—	—	Fígado cardíaco de 1º grau	—	HVE	—	—

Convenções — (a) M: masculino; F: feminino
 (b) Pa: parda; B: branca
 (c) A: albumina; G: globulina
 (d) HVE: hipertrofia ventricular esquerda
 (e) SVE: sobrecarga ventricular esquerda; SAE: sobrecarga atrial esquerda.

tossomótica. Se os elementos hemodinâmicos sistêmicos e a icterícia estiverem significativamente ausentes entre as alterações que acompanham a hepatopatia es-

quistossomótica, esta será a patologia ideal para se observar isoladamente a participação metabólica do componente hepatoportal no controle da pressão arterial.

SUMMARY

Studying 911 patients hospitalized for the treatment of unselected cases of internal pathology, the authors observed 26,8% of hypertensive cases and 34,7% of patients with liver disease, from which 17,7% showed schistosomal liver involvement. The analysis resulted on selecting six cases, where the coexistence of hypertension and liver disease was noticed. Another group of nine cases was found whose necropsy revealed liver pathology and the so called "essential hypertension kidney", not disclosed by clinical examination. The comparison of means showed a significant difference suggesting a higher blood pressure among patients without liver disease.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELMANN, W. H., KOWALSKI, H. J. & McNEELY, W. F. — The hemodynamic response to exercise in patients with Laennec's cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 34: 690-695, 1955.
2. AMES, R. P., BORKOWSKI, A. J., SICINSKI, A. M. & LARAGH, J. H. — Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal man and cirrhosis with ascites. *J. Clin. Invest.* 44: 1171-1186, 1965.
3. BAXTER, J. H. & ASHWORTH, C. T. — Renal lesions in portal cirrhosis. *Arch. Pathol.* 41: 476-488, 1946.
4. BERTHELOT, P., WALKER, J. G., SHERLOCK, S. & REID, L. — Arterial changes in the lung in cirrhosis of the liver — lung spider nevi. *New England J. Med.* 274: 291-298, 1966.
5. BIRON, P., BALDUS, W. P. & SUMMERSKILL, W. H. J. — Plasma angiotensinase activity in cirrhosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 116: 1074-1077, 1964.
6. BIRON, P., KOIW, E., NOWACZINSKI, W., BROUILLET, J. & GENEST, J. — The effects of intravenous infusions of valine — 5 angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticosteroids, including aldosterone. *J. Clin. Invest.* 40: 338-347, 1961.
7. BLALOCK, A. & LEVY, S. E. — Gradual complete occlusion of celiac axis, superior and inferior mesenteric arteries, with survival of animals: effects of ischemia on blood pressure. *Surgery* 5: 175-178, 1939.
8. BOCKUS, H. L. — *Gastroenterology*. — Second edition. — Volume III. — Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1965.
9. BRAUN-MENENDEZ, E., FASCIOLO, J. C., LELOIR, L. F. & MUÑOZ, J. M. — La substancia hipertensora de la sangre del riñon isquemiado. *Rev. Soc. Argent. Biol.* 15: 420-425, 1939.
10. CARPENTER, C. C. J., DAVIS, J. O., & AYRES, C. R. — Relation of renin, angiotensin II, and experimental renal hypertension to aldosterone secretion. *J. Clin. Invest.* 40: 2026-2042, 1961.
11. CARPENTER, C. C. J., DAVIS, J. O., HOLMAN, J. E., AYERS, C. R. & BAHN, R. C. — Studies on the response of the transplanted kidney and the transplanted adrenal gland to thoracic inferior vena caval constriction. *J. Clin. Invest.* 40: 196-204, 1961.
12. CARRIÈRE, G. & GÉRARD, E. — De l'action hypotensive du chololate de soude. *Bull. Acad. Med.* 107: 443-445, 1932.

13. CHAMBERLAIN, M. J., BROWZE, N. L., GIBSON, D. G. & GLEESON, J. A. — Angiotension and reno-portal anastomosis. *Brit. Med. J.* 2: 1507-1508, 1964.
14. CHAUFFARD, A. — *Traité de Médecine III. Maladies du Foie*. Paris, 1892, p. 691 (apud Daniel²⁰).
15. CHILD, C. G. & GLENN, F. — Effect of passing renal blood through liver in dogs with experimental hypertension. *Arch. Surg.* 36: 376-380, 1938.
16. CIRKSENA, W. J., DIRKS, J. H. & BERLINER, R. W. — Effect of thoracic cava obstruction on response of proximal tubule sodium reabsorption to saline infusion. *J. Clin. Invest.* 45: 179-186, 1966.
17. CLAYPOOL, J. G., DELP, M. & LIN, T. K. — Hemodynamic studies in patients with Laennec's cirrhosis. *Am. J. M. Sc.* 234: 48-55, 1957.
18. COHEN, E. L., RORNER, D. R. & CONN, J. W. — Postural augmentation of plasma renin activity. Importance in diagnosis of renovascular hypertension. *J. Amer. Med. Ass.* 197: 973-978, 1966.
19. DAHL, L. K. — Metabolic aspects of hypertension. *Ann. Rev. Med.* 14: 69-98, 1963.
20. DANIEL, I. — Considérations sur le rôle d'un facteur hépatobiliaire dans la genèse de l'hypertension artérielle essentielle (humorale). *Gaz. Med. France.* 70: 467-474, 1963.
21. DAVIS, J. O., HARTROFT, P. M., TITUS, E. O., CARPENTER, C. C. J., AYERS, C. R. & SPIEGEL, H. E. — The role of the renin-angiotension system in the control of aldosterone secretion. *J. Clin. Invest.* 41: 378-389, 1962.
22. DAVIS, L. & TANTURI, C. A. — Liver as a factor in experimental renal hypertension. *Arch. Surg.* 62: 325-334, 1951.
23. DAVIS, L., TANTURI, C. A. & TARKINGTON, J. — The effect of reduced blood flow to the liver in renal hypertension. *Surg. Gynecol. and Obst.* 89: 360-361, 1949.
24. EDITORIAL — Hypertension and hepatic cirrhosis. *Brit. Med. J.* 1: 1032, 1956.
24. EDMONDSON, H. A., PETERS, R. L., FRANKEL, H. H. & BOROWSKY, S. — The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine* 46: 119-129, 1967.
26. EPPINGER, H. — *Enfermedades del hígado — Traducción*. Buenos Aires, Editorial Labor, 1940.
27. FISHBERG, A. M. — *Hypertension and nephritis. Fifth addition*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1954.
28. FISHER, E. R., HELLSTROM, H. R. & FISHER, B. — Rarity of hepatic metastases in cirrhosis — a misconception. *J. Amer. Med. Ass.* 174: 366-369, 1960.
29. FRANK, A., SELIGMAN, A. M. & FINE, J. — Traumatic shock. XIII: The prevention of irreversibility in hemorrhagic shock by viviperfusion of the liver. *J. Clin. Invest.* 25: 22-29, 1946.
30. FRITTS, H. W., Jr. — Systemic Circulatory Adjustments in Hepatic Disease. *Med. Clin. N. Amer.* 47: 563-578, 1963.
31. GALENO *apud* Fritts³⁰.
32. GANT, C. L. — Pathophysiology of hypertension. *Med. Clin. N. Amer.* 51: 3-14, 1967.
33. GENEST, J., BIRON, P., CHERETIEN, M., BOUCHER, R., KOIW, E. — Blood angiotensin levels in normal subjects and hypertensive patients. *J. Clin. Invest.* 41: 1360-1361, 1962.
34. GOLDBLATT, H., LYNCH, J., HANZAL, R. F. & SUMMERVILLE, W. W. — Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* 59: 347-379, 1934.
35. GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. — *The Pharmacological basis of therapeutics*. Third Edition. New York, The Macmillan Company, 1965.
36. GRANT, W. C., WASSERMANN, F., RODENSKY, P. L. & THOMPSON, R. V. — The incidence of myocardial infarction in portal cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* 51: 774-779, 1959.
37. HANSOTI, R. C. & SHAH, N. J. — Cirrhosis of liver simulating congenital cyanotic heart disease. *Circulation.* 33: 71-77, 1966.
38. HARINASUTA, U., CHOMET, B., ISHAK, K. & ZIMMERMAN, H. J. — Steatonecrosis — Mallory body type. *Medicine.* 46: 141-162, 1967.

39. HAYNES, F. W. & DEXTER, L. — The hypertensionogen concentration of the plasma of patients with various diseases. *Federat. Proc.* 2: 20, 1943.
40. HECKER, R. & SHERLOCK, S. — Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 2: 1121-1125, 1956.
41. HEINEMANN, H. O. — Respiration and circulation in patients with portal cirrhosis of the liver. *Circulation*, 22: 154-159, 1960.
42. HOWELL, W. L. & MANION, W. C. — The low incidence of myocardial infarction in patients with portal cirrhosis of the liver: a review of 639 cases of cirrhosis of the liver from 17.731 autopsies. *Amer. Heart. J.* 60: 341, 1960.
43. ITSKOVITZ, H. D., DUDRICK, S. J., DYRDA, I. & MURPHY, J. L. — Plasma angiotensinase activity in hypertensive patients. *Arch. intern. Med.* 119: 241-246, 1967.
44. KARETZKY, M. S. & MITHOEFER, J. C. — The cause of hypertentilation and arterial hypoxia in patients with cirrhosis of the liver. *Amer.-J. Med. Sci.* 254: 797-804, 1967.
45. KIRSCHBAUM, J. D. & SHURE, N. — Alcoholic cirrhosis of the liver — a clinical and pathologic study of 356 fatal cases selected from 12267 necropsies. *J. Lab. Clin. Med.* 28: 721-731, 1943.
46. KLAUS, D., KAFFARNIK, H. & PFEIL, H. — Untersuchungen über die Serum-Angiotensinase. II. Mitteilung. Klinische Ergebnisse beim Hochdruck und bei Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* 41: 380-385, 1963.
47. KOWALSKI, H. J. & ABELMANN, W. H. — The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 32: 1025-1033, 1953.
48. KOWALSKI, H. J., ABELMANN, W. H. & McNEELY, W. F. — The cardiac output in patients with cirrhosis of the liver and tense ascites, with observations on the effect of paracentesis. *J. Clin. Invest.* 33: 768-773, 1954.
49. LANCESTREMORE, R. G., DAVIDSON, P. L., EARLEY, L. E., O'BRIEN, F. J. & PAPPER, S. — Renal failure in Laennec's cirrhosis. II. Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics. *J. Clin. Invest.* 41: 1922-1927, 1962.
50. LARAGH, J. H. — Interrelationships between angiotensin, norepinephrine, epinephrine, aldosterone secretion, and electrolyte metabolism in man. *Circulation*, 25: 203-211, 1962.
51. LARAGH, J. H. — Renin, angiotensin, aldosterone and hormonal regulation of arterial pressure and salt balance. *Federat. Proc.* 26: 39-41, 1967.
52. LARAGH, J. H. & AMES, R. P. — Physiology of body water and electrolytes in hepatic disease. *Med. Clin. N. Amer.* 47: 587-, 1063.
53. LARAGH, J. H., CANNON, P. J. & AMES, R. P. — Interaction between aldosterone secretion, sodium and potassium balance, and angiotensin activity in man: Studies in hypertension and cirrhosis: *Canad. Med. Ass. J.* 90: 248-256, 1964.
54. LELOIR, L. F., MUÑOZ, J. M., TAQUINI, A. C., BRAUN-MENENDEZ, E. & FASCIOLO, J. C. — La formación del hipertensinogeno. *Rev. argent. Cardiol.* 9: 269-278, 1942.
55. LEMIERRE, A., LENORMANT, C., PAGNIEZ, P., SAVY, P., FIESSINGER, N., GENNES, L. & RAVINA, A. — *Traité de Médecine*. Tome VIII, Paris, Masson, 1948.
56. LICHTMAN, S. S. — Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts. Third edition. Philadelphia, Lea & Febiger, 1953.
57. LOYKE, H. F. — Relationship of cirrhosis of the liver to hypertension: a study of 504 cases of cirrhosis of the liver. *Amer. J. Med. Sci.* 230: 627-632, 1955.
58. LOYKE, H. F. — Reduction of hypertension after liver disease. *Arch. intern. Med.*, 110: 45-49, 1962.
59. LOYKE, H. F. — Hypertension and liver disease: a clinical and experimental review. *Amer. J. Gastroent.* 38: 56-89, 1962.
60. LOYKE, H. F. & CUTARELLI, R. — An evaluation of hypertension and liver disease in an alcoholic service. *Amer. J. Med. Sci.* 240: 346-348, 1960.
61. LOYKE, H. F. & MACKRELL, J. S. — Effect of liver damage on experimental desoxycorticosterone hypertension in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 58: 871-875, 1961.
62. LOYKE, H. F., PLUCINSKI, J. J. & CRAWFORD, T. L. — Effect of liver damage on experimental renal hypertension in the rat. *Circulat. Res.* 8: 535, 1960 (*apud Loyke*⁵⁸).

63. LUNSETH, J. H., OLMSTEAD, E. G. & ABOUD, F. — A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *Arch. intern. Med.* 102: 405-413, 1958.
64. MAINLAND, D. — The risk of fallacious conclusions from autopsy data on the incidence of diseases with applications to heart disease. *Amer. Heart. J.* 45: 644-654, 1953.
65. MASHFORD, M. L., MAHON, W. A. & CHALMERS, T. C. — Studies of the cardiovascular system in the hypotension of liver failure. *New England J. Med.* 267: 1071-1074, 1962.
66. MASTER, A. M., GARFIELD, C. I. & WALTERS, M. B. — Normal blood pressure and hypertension. New definitions. Philadelphia, Lea & Febiger, 1952.
67. McGIFF, J. C. — The natriuretic effect of angiotensin revealed after autonomic blockade. *J. Clin. Invest.* 45: 1044-1045, 1966.
68. MEAKINS, C. — Jaundice an blood pressure. *Med. Clin. N. Amer.* 16: 715, 1932 (*apud* Daniel²⁰).
69. MEIRA, J. A. — Quadro clínico da esquistossomose mansônica. *R. Bras. Malariol. e Doenç. trop.* 11: 247-357, 1959.
70. MILLER, L. L. & BALE, W. F. — Synthesis of all plasma protein fractions except gamma globulins by the liver. The use of zone electrophoresis and lysine — E-C14 to define the plasma proteins synthesized by the isolated perfused liver. *J. Exp. Med.* 99: 125, 1954.
71. MUIRHEAD, E. E., BROOKS, B., KOSINSKI, M., DANIELS, E. G. & HINMAN, J. W. — Renomedullary antihypertensive principle in renal hypertension. *J. Lab. Clin. Med.* 67: 778-791, 1966.
72. MULHAUSEN, R., EICHENHOLZ, A. & BLUMENTALS, A. — Acid-base disturbances in patients with cirrhosis of the liver. *Medicine*, 46: 185-189, 1967.
73. MURRAY, J. F., DAWSON, A. M. & SHERLOCK, S. — Circulatory changes in chronic liver disease. *Amer. J. Med.* 24: 358-367, 1958.
74. NASSIF, A. C., NOLAN, T. R. & CORCORAN, A. C. — Angiotensin II in treatment of hypotensive states. *J. Amer. Med. Ass.* 183: 751-757, 1963.
75. NIJENSOHN, C. M. *in* *Semana Med.* (Buenos Aires) 3: 205, 1957 (*apud* Dahl¹⁹).
76. O'HARE, J. P., CALHOUN, A. W. & ALTNOW, H. O. — Etiology of chronic myocarditis. *J. Amer. Med. Ass.* 90: 1436-1438, 1928.
77. OPPENHEIM, M. — Die Myokardose bei Lebercirrhose. *Schweiz. Med. Wschr.* 80: 795, 1950 (*apud* Bockus⁸).
78. OSSERMAN, E. F. & TAKATSVKI, K. — The plasma proteins in liver disease. *Med. Clin. N. Amer.* 47: 679-710, 1963.
79. PAGE, I. H. — Influence of the liver on vascular reactivity. *Amer. J. Physiol.* 160: 421-436, 1950.
80. PAGE, I. H. — Neural and humoral control of blood vessels, *in* Ciba Foundation Symposium on Hypertension. London. Churchill, 1954 (pp. 3-30).
81. PAGE, I. H., McSWAIN, B., KNAPP, G. M. & ANDRUS, W. D. — The origin of renin-activator. *Am. J. Physiol.* 135: 214-222, 1941.
82. PATEK, A. J., Jr., SEEGAL, D. & BEVANS, M. — The coexistence of cirrhosis of the liver and glomerulonephritis. *Amer. J. Med. Sci.* 221: 77-85, 1951.
84. PERERA, G. A. — Hypertensive disease without hypertension, *in* Ciba Foundation Symposium on Hypertension. London, Churchill, 1954 (pp. 46-57).
84. RAASCHOU, F. — Liver function and hypertension: blood pressure and heart weight in chronic hepatitis. *Circulation*, 10: 511-516, 1954.
85. RAASCHOU, F. & TRAUTNER, K. — Obstruction of the common bile duct in experimental renal hypertension in dogs. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 5: 223-235, 1953.
86. ROCHA E SILVA, M. — Angiotensin and bradikinin: a study in contrasts. *Canad. Med. Ass. J.* 90: 307-311, 1964.
87. RUEBNER, B. H., GREEN, R., MIYAL, K., CARANASOS, G. & AB-BEY, H. — Te rarity of intrahepatic metastasis in cirrhosis of the liver. *Amer. J. Pathol.* 39: 739-746, 1961.
88. RUEBNER, B. H., MIYAL, K. & AB-BEY, H. — The low incidence of myocardial infarction in hepatic cirrhosis. — a statistical artefact? *Lancet* 2: 1435-1436, 1961.

89. RYDELL, R. & HOFFBAUER, F. W. — Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Amer. J. Med.* 21: 450-460, 1956.
90. SCHMITT, W. & PIPPIG, L. — Leberdurchblutung bei Hypertonie. *Z. Klin. Med.* 157: 176-183, 1962.
91. SCHWAB, E. H. & DOLPH, L. C. — A note on the diagnosis of hypertensive cardiovascular disease without hypertension. *J. Lab. Clin. Med.* 24: 125-127, 1938.
92. SCHWARTZ, D. T. — Relation of superior - mesenteric - artery obstruction to renal hypertension. A review of 56 cases. *New Eng. J. Med.* 272: 1318-1321, 1965.
93. SCHWARTZ, D. T. — The effect of portacaval transposition on the inactivation of angiotensin by the canine liver. *Ann Surg.* 166: 157-160, 1967.
94. SCHWARTZ, D. T. — The relation of cirrhosis of the liver to renal hypertension. A review of 639 autopsied cases. *Ann. Intern. Med.* 66: 862-869, 1967.
95. SCHWARTZ, D. T., McCABE, R. E., Jr. & ZINTEL, H. A. — The effect of portacaval transposition on renal hypertension in the dog. *Surg. Gynecol. and Obst.* 122: 317-325, 1966.
96. SHALABY, E. S., ZAKI, S. A. & FAHMY, S. A. — Incidence of atherosclerosis, hypertension & myocardial infarction in bilharzial cirrhosis. *J. Egypt. Med. Ass.* 46: 53, 1963.
97. SHORR, E. — Hepatorenal factors in essential hypertension in man, *in* Bell, E. T., Clawson, B. J. & FAHR, G. E. — Hypertension, Minneapolis, University of Minnesota Press, 1951 (pp. 265-282).
98. SHORR, E., ZWEIFACH, B. W. & FURCHGOTT — On the occurrence, sites and modes of origin and destruction of principles affecting the compensatory vascular mechanisms in experimental shock. *Science* 102: 489-498, 1945.
99. SKEGGS, L. T., LENTZ, K. E., GOULD, A. B., HOCHSTRASSER, H. & KAHN, J. R. — Biochemistry and kinetics of the renin-angiotensin system. *Federat. Proc.* 26: 42-47, 1967.
100. SNELL, A. M. — Effects of chronic disease of the liver on the composition and physicochemical properties of blood: Changes in the serum proteins: Reduction in the oxygen saturation of the arterial blood. *Ann. intern. Med.* 9: 690-711, 1935.
101. SPATT, S. D. & ROSENBLATT, P. — The incidence of hypertension in portal cirrhosis: A study of 80 necropsied cases of portal cirrhosis. *Ann. intern. Med.* 31: 479-483, 1949.
102. STRAUSS, M. B. & WELT, L. G. — Diseases of the kidney. Boston, Little, Brown & Company, 1963.
103. TABATA, F. — Role of the liver in experimental renal hypertension. Study on inactivating ability of the vasoactive substance following renoportal venous anastomosis. *Kobe J. Med. Sci.* 9: 93-134, 1963.
104. TOBIAN, L., SCHONNING, S. & SEEFELDT, C. — Influence of arterial pressure on the antihypertensive action of a normal kidney, a biological servomechanism. *Ann. intern. Med.* 60: 378-383, 1964.
105. VELOSO, C., SALGADO, J. A. & MACEDO, R. — Redução da hipertensão arterial na esquistossomose mansoni hepatoplênica. *R. Ass. Med. M. Gerais.* 19: 80-84, 1967.
106. VORHAUS, C. J. — Blood pressure levels and abnormalities in cirrhosis of the liver. *Ann. intern. Med.* 51: 290-300, 1959.
107. ZWEIFACH, B. W. — Evaluation of hepatic factors in hypertension, *in* Hypertension. The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease. Philadelphia, Saunders, 1959 (Pp. 192-196).