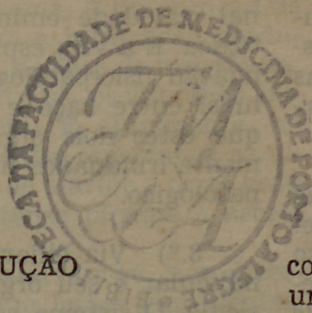




Prof. ALVARO BARCELLOS FERREIRA **

INTRODUÇÃO

Não é simples nem fácil conceituar clinicamente a insuficiência hepática. E não o é, porque não existe um acôrdo dos em patologia (8). Há ainda muito de imprecisão, discordância e confusão entre os autores.

Já a expressão "insuficiência hepática" é, ao mesmo tempo, muito geral e muito imprecisa (1). Ela engloba estados clínicos, os mais diversos e os mais disparatados. Ela reúne processos mórbidos, dos mais benignos aos mais graves. Ela exprime o quadro sintomatológico de lesões anatômicas mais ou menos grosseiras e de perturbações funcionais mais ou menos profundas.

Etimologicamente "insuficiência hepática" significa "diminuição das funções hepática um dos temas mais debatidos como doutrinar, constitui a insuficiência considerada como predominante ou exclusivamente fisiopatológico.

Tanto sob o ponto de vista prático Enquanto alguns olham a insuficiência hepática como um problema essencialmente anatomopatológico, outros o unânime no modo de encarar o problema. do fígado" (1) — deficit funcional. Este deficit funcional deve ser sempre a tradução de uma lesão anatômica. Esta lesão anatômica, porém, é que, se às vezes, é reconhecível, outras vezes, não é objetivada por nossos meios atuais de investigação (2).

Varela Fuentes propõe limitar o conceito de insuficiência hepática à "insuficiência funcional do parenquima". Cria, assim, o critério de "insuficiência hepatocítica", estado de deficit funcional primitivo das células parenquimatosas hepáticas ou secundário a uma alteração dos três outros elementos (biliar, vascular,

conjuntivo), que constituem com elas as unidades anatômica e funcional hepática — o "hepaton" de Roessle (9-7).

Desde já, se pode concluir e deixar estabelecido que não há paralelismo entre as alterações físicas e as perturbações funcionais. Fígados grosseiramente alterados, sob o ponto de vista físico, possuem boa capacidade funcional e fígados intactos em aparência, estão profundamente perturbados em suas funções (3).

PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS

Devemos recordar, de início, certas noções ou princípios fundamentais (3):

1.º) A multiplicidade das funções hepáticas — e nada nos assegura que as conheçamos tôdas.

2.º) A solidariedade funcional, que liga o fígado às outras vísceras.

3.º) A falta de especialidade das funções hepáticas e a sua suplência possível pelo trabalho do sangue, dos tecidos e de outros órgãos.

4.º) A capacidade notável do parenquima não lesado em substituir funcionalmente o que fica em deficit. E' perfeitamente reconhecido que bastaram 20 a 30% de fígado para suprir as exigências funcionais. É também preciso assinalar a não menos notável capacidade de regeneração do parenquima hepático que faz com que os insultos e as agressões, sejam, frequentemente, compensados com rapidez e de modo integral.

Este imenso poder de regeneração hepática é assinalado na mitologia. Jupiter escolheu o fígado, para castigar "o titã Prometeo", por haver-lhe roubado o fogo

* Relatório apresentado no Simpósio sobre Hepatologia, promovido pelo Depart. de Gastroenterologia da 4.ª Cadeira de Clínica Médica da Faculdade Nacional de Medicina — Rio de Janeiro — Julho de 1954.

** Professor Catedrático da 2.ª Clínica Médica.

celeste. Encadeado a um enorme rochedo, via Prometeo seu fígado devorado durante o dia, por enorme abutre. À noite, crescia-lhe o órgão novamente, nas mesmas proporções, dando, assim, alimento permanente à ave vingadora.

5.º) A possibilidade de insuficiências funcionais parciais e, até mesmo, parceladas, isto é, afetando somente um ato ou momento de determinado processo metabólico. E' a "asinergia hepática" de Fiessinger e de Green, o desfalecimento irregular e caprichoso das funções hepáticas.

Ao lado porém, desta asinergia indiscutível, é preciso assinalar que existe um certo grau de sinergia funcional hepática. Há certas funções que estão correlacionadas entre si. A perturbação de uma delas acarreta a imperfeição de outras. E quanto maior e mais intensa a agressão hepática, tanto mais variada, numerosas e multipla a perturbação de funções.

VIAS DE ACESSO DAS AGRESSÕES MÓRBIDAS

Queremos ainda, nesta introdução, assinalar que o fígado, de alta diferenciação celular e por suas condições anatómicas, é contínua e repetidamente agredido por processos mórbidos os mais variados. Basta recordar as vias de acesso, pelas quais as agressões mórbidas podem chegar ao fígado (3):

1.º) Via direta — reservada para os traumatismos e os processos que se propagam por continuidade e por contiguidade.

2.º) Via sanguínea, de uma importância toda especial. Por sua dupla condição circulatória, está o fígado grandemente exposto aos ataques mórbidos.

De um lado, temos a rede arterio-venosa, setor da grande árvore circulatória, porta aberta a todas as alterações sanguíneas e do funcionamento cardiovascular.

Do outro lado, a veia porta e seu importante afluente a veia esplênica. A veia porta, fonte importante de energia e trabalho, o é também como ameaça,

por sua origem no trato gastro-intestinal, cavidade eminentemente séptica e tóxica. E a veia esplênica estabelece uma ligação fisio-patológica íntima e indissolúvel entre baço e fígado, fazendo com que estes dois órgãos estejam estreitamente irmanados no estado normal e no patológico.

3.º) Via biliar, com seu sistema canalicular e seu órgão de depósito, a vesícula. O sistema canalicular, veiculizando parasitos e corpos estranhos (cálculos), prolongando a cavidade intestinal e albergando esse microbismo, susceptível de exaltações e virulências.

E a vesícula biliar, depósito colocado entre o fígado e a via entérica, que armazena e concentra a bÍlis excretada pelo fígado, regula a pressão no sistema canalicular, evacua periódica e intermitentemente a bÍlis e secreta mucus.

4.º) Via linfática, que não sabemos ainda bem como funciona nem como se altera, mas cujas relações anatômicas conhecemos perfeitamente — peritÓneo, pleuras e pericárdio e a quasi totalidade dos órgãos abdominais.

5.º) Via nervosa ou melhor neuro-endocrina, em que se reconhece a influência manifesta do sistema nervoso central e periférico, do sistema neuro-vegetativo e endocrino sobre o fígado e sua atividade funcional.

STRESS E HEPATOPATIAS

Ao encarar o aspecto geral da insuficiência hepática, é absolutamente necessário salientar a importância do "STRESS" nas doenças do fígado.

A genial concepção de Selye permite, hoje em dia, compreender e interpretar muitos aspectos normais e patológicos da vida.

O fígado desempenha um papel muito "importante no "STRESS", embora este não o afete diretamente". Por suas múltiplas funções, participa o fígado na defesa do organismo e em sua adaptação às condições desfavoráveis. (4).

Experimentalmente, durante a reação de alarme produzem-se, alterações hepáticas, como a tumefação turva, a pic-

nóse, a distensão dos espaços de Disse com edema do estroma, a diminuição de tamanho do fígado, a infiltração gordurosa e leucocitária. Na fase de resistência, se observa uma intensa proliferação mitótica compensadora. E, finalmente, no estado de esgotamento, repetem-se as alterações da reação de alarme e certo grau de cirrose, com intensa picnóse e necróse. (4).

No homem, observam-se, nos diversos estados de choque, lesões equivalentes, mais ou menos extensas, e perturbações funcionais. Participa o fígado ativamente na patogenia do choque, exteriorizando, muitas vezes, graus diversos de insuficiência. Bem se conhece, em clínica, a insuficiência hepática post-operatória, que pode ser prevenida ou melhorada mediante regimens hipercalóricos e hiperproteicos e a administração de certos aminoácidos, como a colina e a metiomina. (4).

Que o STRESS facilita o desenvolvimento de lesões hepáticas, é reconhecido por todos.

A insuficiência hepática provoca alterações do metabolismo hormonal, que mostram sua íntima conexão com o sistema endócrino (inativações de estrogênos, diminuição da cetosteroidúria).

Em diversas formas clínicas de cirrose, o metabolismo dos corticoides está francamente alterado.

STRESS — alergia — mesenquima constituem uma simbiose indiscutível. E o fígado está francamente integrado neste trinômio.

FUNÇÕES E RELAÇÕES DO FÍGADO

PROVAS FUNCIONAIS

HEPATOGRAMA

Não é possível conceituar clinicamente a insuficiência hepática, sem estudar as funções e as relações do fígado e a maneira de explorá-las e valorizá-las.

As funções hepáticas são de dois tipos:

a) a função externa — a biliar propriamente dita e a cromagoga.

b) as funções internas, numerosíssimas, em que o fígado intervém ativamente nos diferentes metabolismos — dos glucídios, das proteínas, das gorduras, da água, do fósforo, do magnésio, do ácido oxálico, das vitaminas, do ferro, etc. Tem o fígado ainda uma função antitóxica, sanguínea, etc., e desempenha papel importante no equilíbrio ácido-básico.

As relações do fígado com a circulação, vasos e coração, com o sistema nervoso e com as glândulas de secreção interna, não podem deixar de ser encaradas.

“A exploração funcional do fígado se realiza investigando as manifestações humorais, espontâneas ou provocadas, em seu desempenho normal ou patológico” (5).

Antigamente se falavam em provas funcionais. Hoje elas deram lugar aos índices de funcionamento hepático. O conjunto de alterações humorais dos doentes do fígado, se chama “HEPATOGRAMA” (6).

A exploração funcional do fígado se propõe:

1.º) a estabelecer o diagnóstico da enfermidade (em doentes ictericos ou não ictericos) e descobrir, mais ou menos precocemente, a disfunção.

2.º) em fixar o prognóstico, assinalando até que ponto vai o deficit. — Não devemos esquecer que, um doente do fígado, o é por alterações:

- a) do seu sistema hepatocítico ou hepatocelular;
- b) do seu sistema biliar ou canalicular ou colangiar;
- c) do seu sistema vascular;
- d) da sua trama conjuntiva, do seu sistema retículo-endotelial, com destaque para as células de Kupfer — “este concierge da célula hepática” no dizer de Fliessinger.
- e) da combinação destas lesões (2).

Vejamos agora a chamada exploração funcional do fígado. Desde logo, vamos deixar assinalado que a exploração funcional do fígado deve ser um com-

plemento da clínica, que guarda sua prioridade, que conserva toda sua soberania e magestade. A clínica é que orienta a exploração funcional.

Sendo a função global do fígado a soma de funções elementares, a orientação atual é a de estudar o funcionamento hepático global, não por uma única prova, mas por um conjunto delas. Realiza-se o que Walter e Fiessinger chamaram de "instantâneo hepático", espécie de fotografia funcional, cuja imagem pode variar no tempo, de acordo com o caráter evolutivo da doença. Realiza-se o que hoje se chama de "HEPATOGRAMA", que não é um registro gráfico, mas uma coleção das análises efetuadas.

Vamos encarar, por necessidade e amor à síntese, só as análises realmente empregadas pela maioria dos autores.

I — EXPLORAÇÃO DA FUNÇÃO BILIAR

a) — Bilirrubina no sangue.

A destruição de glóbulos vermelhos no sistema retículo-endotelial liberta hemoglobina. Esta, por perda de ferro, dá nascimento à formação de um pigmento, que, atualmente, se chama BILIRRUBIN-GLOBINA. A bilirrubinglobina é um derivado proteico, em união físico-química com certas globulinas, que se encontra no sangue em uma proporção de 3 a 6 mlgrs. por 1.000 cc. de soro. Este pigmento é captado pelo fígado, cujas células formam bilirrubinato sódico, e é excretado pela bile.

Com a reação de Hijmans Van den Bergh, se põe em evidência tanto a bilirrubinglobina hemática — bilirrubina indireta — como o bilirrubinato sódico biliar — bilirrubina direta (5).

A bilirrubina indireta é clorofórmio — solúvel e a direta é clorofórmio — insolúvel.

Na exploração da função biliar pelas bilirrubinas sanguíneas, dosam-se a bilirrubina total, a b. direta e a b. indireta. As cifras são diferentes, conforme as técnicas usadas. Podemos, entretanto, considerar como normais as seguintes cifras:

Bilirrubina total até mg 1,0%

Bilirrubina direta ... até 50% da total

Bilirrubina indireta . de 2 a 8 mg%

"A hiperbilirrubinemia total não significa sempre uma hepatopatia" (8). Ela se encontra em todas as formas de icterícia. Ela se observa tanto nas icterícias pre-hepáticas, como nas hepato-celulares e nas post-hepáticas obstrutivas.

As hipercoleemias elevadas se observam mais nas icterícias hepatobiliares que nas sanguíneas. Mas esta observação tem somente um valor relativo. E por outro lado, não serve para estabelecer a distinção entre as icterícias hepáticas propriamente ditas e as biliares.

A hiperbilirrubinemia total muito menos significa já existir insuficiência hepática. Ela mostra somente, nas icterícias obstrutivas, a existência do curto-circuito bilio-sanguíneo e a falha no funcionamento do aparelho biliar (9).

A bilirrubina direta aumenta nas icterícias obstrutivas e nas hepato-celulares. Nestas últimas, o aumento se verifica principalmente nos processos graves, de intensa necrose dos hepatócitos. Formam-se lagos de tecido necrosado, aonde afluem canaliculos biliares e capilares sanguíneos. Estabelece-se, assim, um curto-circuito, que permite o refluxo biliar.

Nas icterícias obstrutivas, o obstáculo à eliminação provoca um refluxo dos canaliculos biliares para os capilares sanguíneos. Tal obstáculo é troncular extra-hepático ou canalicular intra-hepático. Neste último caso será difuso. A bilirrubina direta alcança suas mais altas cifras no sangue, nas obstruções completas e persistentes, como nas neoplásicas. As cifras não serão tão altas e apresentarão variações, mais ou menos acentuadas, nas obstruções incompletas e intermitentes, como as litíasicas.

Por outro lado, a acolia será permanente e total na obstaculização neoplásica absoluta e apresentará remissões nas litíasicas incompletas.

Nas obstruções graves se observa, às vezes, nos últimos dias que precedem à morte, uma queda brusca de hiperbilirrubinemia direta. Constitue esta queda brusca um sinal de mau prognóstico.

A bilirrubina indireta tem uma maior significação e um maior valor diagnóstico e prognóstico, para as icterícias em geral e para a insuficiência hepática em particular.

Não cogitaremos aqui das icterícias por hiperhemolise, com grande bilirrubinemia indireta. O aumento aqui da B.I. que é dos mais altos observados, nada tem a ver com a suficiência ou insuficiência do fígado. E' simplesmente o resultado de uma grande destruição globular.

Onde a pesquisa e dosagem da B.I. no sangue adquire sua mais alta expressão e significação é no diagnóstico diferencial entre as icterícias hepáticas e obstrutivas. E, mais ainda, no grupo das icterícias hepáticas na distinção entre as que determinam ou não "insuficiência hepática", isto é, entre as icterícias perihepatocíticas, sem insuficiência hepática, e as hepatoses, com maior deficit funcional. (9-10).

Varela Fuentes e colaboradores demonstraram o valôr indiscutível da hiperbilirrubinemia indireta como índice de insuficiência hepatocítica. Suas conclusões foram confirmadas por numerosos autores, como Raices, Mazzini, Ferracani, Heilbrun e Hubbard, Fiessinger, Lepehne, Lopez Garcia, etc.

Nas icterícias obstrutivas, a hiperbilirrubinemia indireta serve para assinalar a fase de insuficiência hepática ou hepatocítica, secundária à obstrução mecânica. Só nas obstruções por neoplasmas biliares se encontram valores altos de B.I. sem insuficiência hepatocítica, e sem hiperhemolise. E' este um fenômeno que é controlado e identificado facilmente por meio da chamada "bilirrubina eter-extraível", posta em evidência por Varela Fuentes em 1932 e, mais tarde, confirmada por outros autores como Netousek (1947), Mutolo (1948), Castex e Lopes Garcia, etc. Estes dois últimos autores — Castex e Lopez Garcia — demonstraram que a "bilirrubina eter-solúvel" expressa o aumento grande no sangue dos fosfolípidios. Estendem, por consequência, seu aparecimento a todas as obstruções das vias biliares. Mas o que é indiscutível é que a percentagem absoluta se encontra nas obstruções por neoplasias — 96% dos casos — destruições totais, que determinam grandes retenções de fosfolípidios.

Sómente, quando, nas icterícias coleco-litiásicas, a obstrução é também muito intensa, e, portanto, a retenção gordurosa alcança proporções semelhan-

tes às das neoplásicas, é que se observa o mesmo fenômeno (11).

Em resumo, o aumento da B.I. no sôro sanguíneo é sinal de insuficiência hepatocítica, salvo nas hiperhemolises.

Nas icterícias hepáticas, a hiperbilirrubinemia indireta indica a existência de um hepatose difusa — aguda reversível, aguda letal (atrofia amarela aguda) ou crônica (cirrose), com insuficiência hepatocítica. Ainda nas icterícias hepáticas, a bilirrubinemia normal ou baixa, significa "que não existe nelas nenhuma insuficiência hepatocítica importante e exclue por consequência, a presença de uma hepatose difusa". (9-10). A evolução mortal, que se observa em tais casos (espiroquetose ictero-hemorrágica, febre amarela, pneumonia, etc.) não é devida à insuficiência hepática, mas à gravidade do estado infeccioso primitivo que provocou a icterícia (9-10). Há, nestes casos, uma perturbação da função excretora do fígado de causa extrahepática. E' o que também se pode observar na anoxia (anemias, fígado cardíaco) ou na imaturação da função hepática (icterícias do recém-nascido).

Clementino Fraga Filho (23) aconselha, seguindo a Ducci — Watson "que se devem considerar apenas duas verificações da bilirrubina: a que reage ao termo de 1' (bilirrubina de reação direta, imediata ou pronta) e da bilirrubina total, dosada ao fim de 30 minutos. Deduzindo a primeira da segunda, obtem-se a bilirrubina indireta. Por tal processo (processo de Malloy — Evelyn com modificação, de Ducci — Watson) as cifras normais vão até 1 mgr.% para a bilirrubinemia total e até 0,2 mgr.% para a bilirrubina de 1'.

Sobre a exploração funcional do fígado através da análise da bilirrubina sanguínea, temos ainda que citar a chamada "prova de sobre-carga da bilirrubina de Bergmann e Eilbott." O princípio básico desta prova é a capacidade do fígado de eliminar a bilirrubina, injetada na circulação, dentro de 2 a 3 horas. Em troca, o fígado doente não o faz com tanta rapidez.

Sobre o valôr desta prova não são concordes os diferentes autores. Para Glassner, por exemplo a prova da sobre-carga não é segura. Ela tem contra si a

influência grande de fatores extrahepáticos — tecidos, rins e o próprio sangue.

Existem ainda outros muitos processos de exploração da função biliar pela bilirrubinemia.

Vamos citar, unicamente os chamados “métodos diretos”, como o de Meulengracht, muito usado em Norte América, o Icterus Index “de Mane” e Berca, o Icterus Index “de Mane e Bernheim” e sua modificação de Henry Walter.

A grande vantagem da simplicidade técnica desses métodos é contrabalançada pela sua relativa inexatidão.

b) Urobilina e seu cromogeno na urina:

E' útil e interessante verificar as variações da urobilina e seu cromogeno na urina. A investigação e dosagem da urobilina na urina constitue um dos sinais mais sensíveis da disfunção hepática.

(Castex, Lopez Garcia, Della Maggion, Rietti e Fischler, etc.) (18).

A bilirrubina biliar se transforma no intestino, por redução, em estercobilinogeno. Este se oxida e forma etercobilina, que vae corar as fézes. A maior parte destas bilinas é eliminada com as fézes. Uma pequena parte, porém, da urobilina fecal e seu cromogeno é absorvida pelo intestino e volta ao fígado pela veia porta.

Em sua passagem pelo capilar sanguíneo, a maior parte do urobilogeneo é subtraído do sangue pelo hepatocito, para resíntese da bilirrubina. E' o ciclo entero-hepático da urobilina. Uma parte mínima, porém, normalmente continúa no sangue e é eliminada pelo rim como urobilinogeno (décimos de miligramas).

A urobilinuria pode aumentar por razões e causas extrahepáticas. Assim, quando há excesso de bilirrubina na bilis (pleiocrômica biliar da icterícia hemolítica) ou quando há aumento da absorção intestinal (oclusão intestinal, por exemplo) do urobilinogeno normal.

Mas, de um modo geral a urobilinuria aumentada é índice de insuficiência hepática (5) e traduz e mede com exatidão a intensidade do deficit hepatocítico (9).

O fígado doente é incapaz de resintetizar o urobilinogenio, que lhe chega do intestino, enviando-o totalmente ao rim, que o excreta.

E' necessário fazer notar, entretanto, que nem toda insuficiência hepática produz e provoca urobilinuria patológica.

Se pouca ou nenhuma bile chega ao intestino, não haverá urobilinuria aumentada (ictericias obstrutivas completas com comprometimento hepatocítico e hepatites em sua fase mais severa). Será uma prova falsa negativa de Varela Fuentes. Também aqui, causas extrahepáticas podem dar provas falsas-negativas. E' o caso das diarréias por enterites, em que o trânsito intestinal rápido e acelerado não permite a absorção intestinal.

Em síntese, a análise qualitativa e quantitativa da bilirrubina no sangue e a pesquisa e dosagem da urobilina, são os processos de maior valia e utilidade no desvendamento da insuficiência biliar e hepática.

Mesmo, quando não há icterícia, essas provas são capazes de nos fornecer elementos de diagnóstico do deficit funcional do fígado.

Já Castex e Lopes Garcia, em 1937, distinguíam uma “insuficiência pigmentária lesional” e uma “insuficiência pigmentária funcional”, em que a investigação da urobilina desempenha um grande papel.

A exploração da função biliar, na atualidade, é uma das que mais confiança inspira e sua investigação não deve faltar nunca (12).

II — EXPLORAÇÃO DA FUNÇÃO CROMOGOGA

A função cromogoga do fígado é uma função exocrina, muito próxima à função biliar. E' também uma modalidade da função antitóxica hepática e um dos apêtos da função de eliminação (3-8-12).

Por ela, o fígado capta e apreende pelo pólo sanguíneo do hepatocito as substâncias corantes. Excreta-as depois pelo pólo biliar até o capilar biliar, incorporando-as à bile. Estes corantes ou são substâncias estranhas ao organismo — como o tetraiodo, a tetrabromofenolftaleína, a bromosulfaleína, o rosa de Bengala, etc. — ou são substâncias próprias ao organismo, como a bilirrubina indireta (9).

O cromodiagnóstico consiste em introduzir no organismo uma substância corante e estudar sua travessia até sua eliminação (12).

Sua história se inicia com os trabalhos de Chauffrad e Castaigne sobre o azul de metileno em 1898. Abel e Rowntree, em 1909, assinalam a quasi eletiva eliminação pela bile de certos corantes e Rosenthal, em 1922, cria a primeira prova funcional.

O cromodiagnóstico é, realmente, um método de exploração da atividade funcional da célula hepática e não, como pensaram alguns, a expressão da atividade do S.R.E., pelas células de Kupfer.

As células de Kupfer têm um papel ativo frente à certas substâncias granulosas, mas um papel passivo em face aos cristaloides, que se limitam a atravessá-las. E' a opinião de Paschkins e Dierych. (8).

Das substâncias corantes a mais usada e que goza de grande prestígio em Norte América, é a bromosulfaleína. Injeta-se por via endovenosa, com o paciente em jejum, 5,0 mgr. de bromosulfaleína por quilo de peso corporal. O sangue é extraído antes da injeção e 5-45 e 60 minutos após. Aos cinco minutos, só deve ser encontrado no sangue 35% do corante e, já aos 45 minutos, nada mais.

Quando mais acentuada a insuficiência hepatocítica, tanto maior será a retenção do corante e, portanto, sua percentagem no sangue. A retenção chega, em certos casos, de grande deficit, a alcançar 100%.

Depende esta prova de três fatores:

- a) da integridade do hepatocito;
- b) da livre passagem da bile ao intestino;
- c) da normal velocidade da circulação sanguínea intrahepática (5).

Quer isto dizer que, ao lado de provas realmente positivas, podemos encontrar provas falsamente positivas.

As realmente positivas correspondem à insuficiência hepatocítica.

As falsamente positivas se observam nas retenções biliares (icterícias obstrutivas) e nas insuficiências cardio-circulatórias.

Nas obstrutivas biliares, o corante é regular e normalmente excretado, pela célula hepática, para o capilar biliar, mas, em seguida, é reinjetado integralmente no sangue, através do curto-circuito estabelecido (9).

Parece, assim, que esta prova não deve ter aplicação nos ictericos. Mas, sabemos que, nas obstruções biliares, pode-se verificar, no fim de certo tempo — variável em cada caso — uma insuficiência hepatocítica. Por isso, e para contornar este inconveniente da retenção do corante por simples retenção biliar, se ideou um método, mediante o qual, estabelecida a quantidade de bilirrubina direta existente, se pode deduzir que parte do corante regurgitou, após sua excreção normal, e que porção se reteve por disfunção hepática (5).

Nas insuficiências cardio-circulatórias, o hepatocito trabalha normalmente, mas a oferta é que é perturbada e retardada. Assim, nos tempos habituais de pesquisa do corante, este será encontrado em cifras mais ou menos superiores às normais.

Em suma, o cromodiagnóstico é de grande valor prático, ressalvadas as circunstâncias acima citadas.

III — EXPLORAÇÃO DA FUNÇÃO ANTITÓXICA:

A função antitóxica tem por finalidade a neutralização dos venenos exógenos ou endógenos, oriundos dos processos metabólicos. É uma função, na verdade, comum a todas as células do organismo, mas especial à célula hepática. A ação antitóxica se exerce por múltiplos mecanismos, que dão como resultado a formação de compostos pouco ou nada nocivos (8).

Experimentalmente se observa que todo insulto hepático se acompanha de enfraquecimento da função antitóxica. Por outro lado, a recuperação hepática, traz consigo o restabelecimento da antitoxia (8).

Para Roger, a função antitóxica do fígado está ligada e é dependente do seu glicogenio — “um fígado rico em glicose tem grande poder antitóxico” (8).

A escola japonesa, com Akira Sato à frente, afirma que o fígado exerce sua

função antitóxica por intermédio de um hormônio, o "Jakriton" (12).

Numerosas foram as provas criadas para a exploração da função antitóxica hepática. Hoje, praticamente, só se utiliza a prova da síntese do ácido hipúrico, introduzida por Quick, em 1932. E' esta prova a expressão do poder do fígado em conjugar o ácido benzóico com a glicola, formando ácido hipúrico (5). Manifesta-se, assim, o poder desintoxicante do fígado.

Como o rim intervem também nesta síntese (trabalhos experimentais de Schmiedeberg e Bunge, no cão), é necessário, para uma correta interpretação dos resultados, assegurar-se previamente do bom funcionamento renal. Para isso, Watson e Hoffbauer aconselham medir primeiro a capacidade renal, pela prova da fenoltalena. Se, no fim de uma hora, depois de injetados 60 mgr. de corante, houver uma eliminação urinária maior de 35%, pode-se realizar a prova do ácido hipúrico sem contar com a influência renal.

De duas maneiras se pode realizar a prova do ácido hipúrico: ou dando o benzoato de sódio por via bucal (6,0 gr.), ou injetando-o endovenosamente (1,77 gr.).

Quando da administração bucal, recolhe-se a urina de hora em hora, durante 4 horas, dosando-se o ácido hipúrico e somando as 4 parcelas. O resultado é expresso em gramas de ácido benzóico. Normalmente, a eliminação é de 3 grs. de ácido benzóico, considerada como 100% de eliminação. Há entretanto, variações em indivíduos sãos, de acôrdo com a superfície corpórea. Consideram-se, por isso, como limites extremos normais, de 85% a 110%.

A diarreia, os vômitos e a hiperazotemia contraindicam o uso desta prova.

A injeção endovenosa de benzoato de sódio tornou a prova mais fácil e mais precisa. A urina é colhida somente durante a primeira hora, ou no máximo, a segunda hora.

Normalmente, eliminam-se de 0,70 gr. a 1,5 gr. de ácido benzóico, na primeira hora e de 0,13 gr. a 0,36 gr. durante a segunda hora.

Partindo da observação de Quick de que a quantidade de ácido hipúrico aumentava pela ingestão concomitante de

aminoácidos ou alimentos ricos destes elementos e de que a quantidade de ácido hipúrico formado, em sua prova depende da velocidade com que o organismo pode sintetizar a glicocola, Varela Fuentes, Graña e Visca dão simultaneamente 6,0 gr. de benzoato de sódio e 5,0 gr. de glicocola (9). Em indivíduos normais, aumenta a eliminação de ácido hipúrico, com esta administração combinada, numa média de 25,6% (9).

Nas pequenas e médias insuficiências hepáticas o aumento da atividade hepática — aumento do ácido hipúrico eliminado — é também fraco e nítido com a ingestão de glicocola.

Já nas grandes insuficiências, com grave comprometimento funcional, não se verifica nenhum aumento de eliminação do ácido hipúrico. Parece que, nestes casos, a célula hepática, não só perde sua capacidade de sintetizar a glicocola, como perde também sua capacidade de realizar o simples ato da conjugação antitóxica, apesar da oferta franca (9).

A eliminação diminuída de ácido hipúrico é índice de insuficiência hepática e está em íntima e direta relação com esta deficiência.

Nas icterícias obstrutivas, de um modo geral, a prova é negativa e os valores de eliminação normais, quando não são acompanhadas de insuficiência hepática. Entretanto, a simples irritação celular hepática pode perturbar a eliminação do ácido hipúrico, evidenciada pela prova endovenosa, de grande sensibilidade.

Boyce dá grande valor à prova de Quick na indicação de uma intervenção cirúrgica, considerando-a "como a mais segura e simples para a exploração funcional hepática".

E' em resumo, a prova do ácido hipúrico de grande valor prático.

IV — EXPLORAÇÃO FUNCIONAL VINCULADA AO METABOLISMO HIDROCARBONADO

A função vinculada ao metabolismo dos hidratos de carbono é, indiscutivelmente, uma das grandes funções do fígado.

Na realidade, a função glicogenica "domina tôdas as outras funções do fígado. Tôdas as modificações químicas, que

se passam neste laboratório central do organismo, exigem a integridade da função glicogenica, de acôrdo com os trabalhos de Roger (13).

Para alguns autores mesmo, não há insuficiência hepática sem distúrbio da função glicoreguladora. Sem considerar esta afirmação como completamente verdadeira, nós a tomamos na devida consideração, dada a ligação estreita que existe entre os diferentes metabolismos orgânicos.

Os hidratos de carbono ingeridos são transformados em monossacarídeos no intestino. Pela veia porta, o fígado os recebe e fixa sob a forma de glicogenio (glicogenese). Há, nesta fase, a influência manifesta da insulina.

De acôrdo depois com as necessidades orgânicas, o glicogenio é transformado em glicose e libertado, para chegar aos lugares de combustão, principalmente os músculos. Nesta fase, a influência da adrenalina e sistema neuro-vegetativo — glicogenolise.

Em casos especiais, de extrema necessidade açucarada, o fígado cria glicogenio à custa das proteínas e das gorduras — néoglicogenese.

Uma única prova, atualmente, se utiliza para a exploração da função glicoreguladora do fígado — é a prova da galactose ou da galactosuria de Bauer, proposta em 1906.

A galactose é um monossacarídeo, cuja síntese se faz exclusivamente no fígado. Nesta síntese não intervêm fatores extrahepáticos, conforme estudos experimentais de Dyerick e Thiebaut.

Ingere o paciente 40grs. de galactose pura, dissolvida em 500 cc. de água ou chá fraco. Recolhe-se a urina das 4 ou 5 horas seguintes, dosando-se a galactose eliminada. Normalmente não se eliminam mais de 3 grs. de galactose. Uma eliminação superior a 3 grs. significa insuficiência hepática.

Alguns autores prolongam a colheita de urina até 24 horas.

Fiessinger, Thiebaut e Dyerick, procurando uma maior sensibilidade, determinam, não a quantidade total de galactose eliminada, mas as "concentrações galactosúricas fracionadas".

Althausen, Leckhart e Soley dão a galactose "per os", mas dosam-na no san-

gue aos 5, 15, 30, 60 e 120 minutos, estabelecendo a curva galactosemica.

Machagan e Rundle determinam o "índice da galactose", somando as diferentes cifras de galactosemia.

Pode-se, ainda, injetar a galactose por via endovenosa — 25 grs. em solução a 25%.

Além do seu caráter geral de prova de insuficiência hepática, tem a galactosuria provocada uma aplicação especial — a de estabelecer a distinção entre icterícias hepato-celulares e icterícias obstrutivas em período inicial, isto é, sem insuficiência hepatocítica.

De acôrdo com a técnica de Fiessinger, Thiebaut e Dyerick, nas hepatites agudas, além de positiva a prova, a concentração do galactose é elevada nas primeiras amostras de urina e baixa nas últimas. Já nas cirroses, com grande descompensação, a concentração não é tão elevada nas primeiras amostras, diminui muito lentamente e prolonga-se durante todo o dia.

Em síntese, a prova da galactosuria provocada é de grande valor prático. Eppinger a considera fundamental no diagnóstico da "icterícia catarral" e para Fiessinger, ela mede a força evolutiva da lesão parenquimatosa.

E' preciso assinalar que vômitos e diarréias podem falsear os resultados. Da mesma forma uma insuficiência renal, por diminuição da excreção. Note-se ainda que uma glicosuria preexistente (diabete), não impede nem influencia a prova, pois os açúcares podem ser dosados em separado.

V — EXPLORAÇÃO FUNCIONAL VINCULADA AO METABOLISMO DAS PROTEÍNAS

A origem das proteínas necessárias ao organismo se encontra para a maioria dos autores, no fígado.

A influência e intervenção do fígado no metabolismo geral das proteínas é nítida, evidente e indiscutível. O fígado não só fixa, fragmenta e transforma as grandes moléculas albuminoides, como também forma as diferentes frações proteínicas do soro. Para Eppinger (14), provavelmente, no fígado, se realiza a síntese albuminoide.

Por isso, é que se aceita e admite que há uma relação íntima entre a capacidade funcional da célula hepática e as alterações do metabolismo proteico.

As proteínas exógenas são desintegradas progressivamente no tubo digestivo, com formação final de polipeptídeos e aminoácidos. Alguns são destruídos no intestino por ação bacteriana e uma pequena parte é eliminada por via digestiva. A maioria, porém, é absorvida pela via porta e chega ao fígado. Para que possam ser utilizados, os aminoácidos necessitam ser transformados e, primeiro que tudo, desaminados. Esta desaminação é preferencialmente de genese hepática.

Em duas palavras, o fígado tem uma função proteo-pexica (detendo as substâncias proteicas) e uma função proteolítica ou uropoietica (a uréia é a logica terminação das proteínas). A ureogenese é função exclusivamente hepática. Apesar da opinião de Thannhauser, que atribue a ureogenese à tôdas as células do organismo e não só ao fígado, dando um papel de destaque também ao rim, devemos, seguindo a Eppinger, considerar "como monopólio hepático, a formação da uréia".

O fígado produz, exclusivamente, segundo a maioria dos autores, o fibrinogênio, as sero-albuminas e a uréia. As globulinas, de grandes moléculas e nas suas três grandes variedades (alfa, beta e gama), têm origem em vários órgãos do S.R.E. e, portanto, também no fígado.

Normalmente se encontram em 1.000 cc. de sôro as seguintes cifras

Uréa: 0,20 a 0,40 o/oo

Proteínas totais: 74 gr. o/oo com cifras extremas de 62 gr. a 78 gr. o/oo

Seroalbuminas: 46 gr. o/oo com cifras extremas de 40 gr. a 57 gr. o/oo

Seroglobulinas: 28 gr. o/oo com cifras extremas de 16 gr. a 35 o/oo

Relações serina globulina: 1,20 a 1,80

Globulina alfa: 6 g a 7,9 g o/oo

Globulina beta: 12 g a 15,2 o/oo

Globulina gama: 19 g o/oo

Fibrinogênio: 2 a 4 o/oo

a) Apesar de, como dissemos, a ureogenese ser função exclusivamente hepática, a determinação da uréia no sangue não tem valor como exploração funcional hepática (7). Da mesma forma a investigação da azotúria, no dizer de Juan Suros Forns, é um método pouco sensível, pouco específico e inadequado para o diagnóstico das hepatopatias (8). Isto se explica pela intervenção de multiplos fatores extrahepáticos na eliminação da uréia, especialmente o renal, e porque, nas hepatopatias, a massa hepática ainda funcionante mantém a ureogenese em termos suficientes (20 a 30% de fígado é bastante). Nos últimos instantes, que precedem a morte por insuficiência hepática, a uréia sanguínea costuma baixar, em consequência da diminuição da ureogenese.

O fato, assinalado já em 1876 por White e em 1890 por Richardière, de hiperazotemias no curso da icterícia, é na atualidade interpretado de maneira diferente.

Richardière, descrevendo a associação icterícia-hiperazotemia criou a noção e a síndrome de hepato-nefrite. Grande número de autores e, em especial, a escola francesa aceita, ainda hoje em dia, a existência da hepato-nefrite tal como a interpretou Richardière e com a generalização com que a considerou. Entretanto, sabemos agora, com segurança e, principalmente, graças aos trabalhos de Varela Fuentes e colaboradores, que esta hiperazotemia que acompanha a icterícia, na maioria dos casos é uma hiperazotemia extra-renal. Em seu mecanismo patogênico intervem: a carência de sal e o papel da inflamação serosa do fígado com dismetabolismo proteico. A hiperazotemia é frequente nas icterícias por hepatite sem insuficiência hepatocítica e excepcional nas hepatoses com insuficiência hepatocítica (9-10).

A escola francesa criou uma série de índices e quocientes, aos quais, entretanto, hoje quasi não se dá valôr. Os mais conhecidos e empregados são o de Mailard e o de Fiessinger — Guillaumin. É preciso, entretanto, assinalar que os aminoácidos e polipeptídeos aumentam na insuficiência hepática, pela falência da função desanimadora e catabólica. Há, nas hepatoses com insuficiência hepatocíti-

ca, hiperaminoacidemia e tendência à redução do N — ureico e hiperpolipetide-mia. Mas a intervenção de fatores extrahepáticos reduz o valor dessas constatações.

A verificação do amoniaco no sangue e na urina não tem nenhum valor práctico, apesar de seu aumento ter sido assinalado no curso da insuficiência hepática.

b) Proteínas:

Embora a genese das proteínas plasmáticas, como dissemos, seja ainda objeto de divergência, é indiscutível o importante papel desempenhado pelo fígado. As mais recentes investigações nos levam a admitir que o fígado é parte integrante de um sistema de órgãos — baço, tireóide, hipófise, medula óssea — encarregado de manter o espectro proteico normal (8). Jürgens, em 1937, concluiu que "a síntese das proteínas plasmáticas está estreitamente ligada em lugar e ritmo à neoformação dos elementos morfológicos do sangue, no sentido de uma inseparável unidade fisicoquímica e funcional, com lugar de formação e origem comuns" (8). Parece, como dissemos, que o fibrinogenio e as seroalbuminas são da competência exclusiva do fígado e as globulinas do conjunto retículo-endotelial.

A despeito de, em muitos estados patológicos, se encontrarem alterações das proteínas plasmáticas, é certo que são as hepatopatias parenquimatosas difusas com deficit funcional as que mais certa e expressivamente determinam tal desequilíbrio.

Três tipos de alterações se podem observar:

- a) alterações quantitativas, no sentido do mais ou menos — hiper e hipoproteinemias;
- b) alterações qualitativas;
- c) alterações mixtas.

As alterações, quantitativas globais são as que se encontram de preferência nos estados mórbidos não hepáticos.

As alterações qualitativas são essencialmente de natureza hepática e ligadas à sua insuficiência funcional.

Ao fazermos o resumo dos métodos de investigação das proteínas plasmáti-

cas, o fazemos utilizando o que se encontra no artigo de Andres Lopez Garcia. (15).

A investigação das proteínas plasmáticas se iniciou com a dosagem em bruto de sua quantidade no soro partindo da determinação do nitrogênio — método de Kjeldahl.

Depois, em 1925, The Svedberg passou a utilizar um processo físico, empregando o "ultracentrifugador". É um centrífugador que, em vez de alcançar somente 4.500 revoluções por minuto, como os comuns, chega a atingir 60.000 revoluções por minuto. Esta grande força centrífuga rompe a força de coesão que mantém a estabilidade do colóide e vão-se sedimentando as partículas, primeiro as de grande tamanho e depois as de dimensões menores.

Anos mais tarde, surgiram os processos químicos. Estão esses processos baseados na precipitação das proteínas com soluções de sulfato de amônio.

Finalmente, Tiselius creou um aparelho baseado na eletroforese. É o que, atualmente, se emprega, modificado e aperfeiçoado. A eletroforese permitiu reconhecer dois tipos de albumina sérica — o 1 e o 2 — e as 3 variedades fundamentais de globulinas — a alfa, a beta e a gama.

Como não se tem ainda segurança de que os dois tipos de albumina são moléculas distintas, se os considera como um só.

Para as globulinas, foi-se mais longe e já se distinguem frações alfas, betas e gamas — alfa 1, alfa 2 e alfa 3 — beta 1, beta 2 e beta 3, gama 1, gama 2 e gama 3.

Em resumo, podemos concluir que, nas hepatopatias com insuficiência, a cifra de proteínas totais, muito frequentemente, não se modifica. Mas a proporção recíproca de suas diferentes frações, está com frequência alterada. Há uma diminuição, mais ou menos acentuada, das seroalbuminas e um aumento, mais ou menos intenso, das seroglobulinas. A relação serina-globulinas se inverte mais ou menos nitidamente. O fibrinogenio também diminui.

Estas variações proteicas são muito mais nítidas e evidentes nos processos crônicos — cirroses — que nos agudos.

A normalidade do proteinograma depõe contra o diagnóstico da cirrose.

Há, alguns fatos interessantes e recentes, que tiramos do trabalho de Lopez Garcia (15), que merecem uma citação.

- 1.º — Muito mais importante é a dosagem e a cifra da sero-albumina que a das globulinas e, principalmente, que a das proteínas totais.
- 2.º — A diminuição da quantidade de sero-albumina é um índice bastante fiel do "quantum" de parenquima hepático funcionante.
- 3.º — Este "quantum" de parenquima hepático funcionante, necessário para manter a vida, é bastante pequeno. Possivelmente, com um quinto da quantidade de fígado normal se pode viver sem alterações aparentes.
- 4.º — Não é somente o índice baixo de sero-albuminas o fator principal na formação dos edemas e da ascite. E' necessário, ao lado da diminuição das sero-albuminas, outros fatores concorrentes.
- 5.º — A determinação das sero-albuminas, não só permite calcular o "quantum" de parenquima funcionante, como serve de guia terapêutica.
- 6.º — Não devem ser operados os pacientes com uma cifra menor de 28 gramas de sero-albuminas por litro, segundo conclusões de quasi tôdas as clínicas norte-americanas. O risco cirúrgico é muito grande. O paciente sofre, como consequência, frequentemente, o choque cirúrgico e a insuficiência hepática mortais (já assinalamos antes o importante papel desempenhado pelo fígado na patogenia dos choques).
- 7.º — A dosagem das proteínas totais na cirurgia clínica e nos doentes crônicos não tem nenhum valôr. Não se justifica esta verificação que, comumente, se faz nos serviços de cirurgia.

Só nos acidentes agudos tem valôr a dosagem das proteínas totais — passagem brusca do estado de saúde ao de doença, como nos feridos de guerra e nos traumatizados (15).

Vejamos agora as chamadas "provas de floculação", que nos darão uma idéia das globulinas plasmáticas e também das sero-albuminas. A positividade dessas provas é o resultado do aumento das globulinas. Este aumento pode ser real e verdadeiro, mas pode também ser somente aparente, por diminuição da albumina.

Desde logo, precisamos deixar assentado que as reações de floculação **não são provas de suficiência hepática**, mas, simplesmente, índices de um distúrbio metabólico das proteínas. Mesmo porque, não sendo as globulinas um produto de síntese hepática, mas fabricadas pelo S. R.E., nada tem propriamente o fígado que vê com elas (15).

Tôdas têm como fundamento o aumento da gamaglobulina. As vezes, também a betaglobulina aumenta e concorre para a positividade da reação.

Não falaremos da reação de Takata original e modificada (não de Takata-Ara — como erradamente se chama. A reação de Takata-Ara é para o liquor), da reação de Weltmann, da formol-gelificação, etc.

Ocupar-nos-emos somente da reação de Hanger (cefalina-colesterol), da de Maclagan ou do timol-turvação e floculação, a do vermelho coloidal e a do cádmio.

As reações de Hanger e do timol são as mais usadas.

A positividade da reação de Hanger é devida a um aumento da gamaglobulina e, quasi sempre, a uma diminuição importante da sero-albumina.

A positividade da reação do timol é produzida por um aumento das beta e gamaglobulinas e dos lipídios.

Nas síndromes hepatocelulares agudas, ictericas ou aictéricas, com insuficiência hepatocítica, tanto o Hanger como o timol-floculação são precocemente positivos, às vezes mesmo, antes do aparecimento da icterícia. Já a positividade da reação timol-turvação é mais tardia.

Na cura, o Hanger negativa em primeiro lugar, seguido da turvação do timol e, finalmente, da floculação do timol.

Nas hepatopatias crônicas — cirroses — ictericas ou anictéricas, com insuficiência, as reações de floculação são sempre positivas, já que sempre há aumento das gamaglobulinas.

Nas icterícias obstrutivas há, na grande maioria dos casos, negatividade das reações de floculação. Desde, porém, que a insuficiência hepatocítica se associe à obstrução, tornam-se positivas as reações.

Queremos rasaltar uma observação interessantíssima, sob o ponto de vista clínico, muito bem assinalada por Lopez Garcia (15). Nas hepatites a virus — enfermidade em que as reações de floculação são sempre positivas — Lopez Garcia pôde comprovar que os casos favoráveis são os que apresentam intensas floculações e que os de marcha desfavorável são os que tem floculação moderadas.

Explica Lopez Garcia esta aparente contradição do seguinte modo — “todos os fenômenos de imunidade estão vinculados a um aumento da gamaglobulina. Em tôdas as enfermidades do retículo-endotélio se observa um aumento grande da gamaglobulina, de modo que essas reações não são específicas. Nos casos de reumatismo, de lues, de impaludismo, isto é, de tôdas as enfermidades infecciosas, que afetam o S.R.E. essas reações são positivas, pela relação existente entre a quantidade de gamaglobulina e a de imunocorpos produzidos. Na hepatite a virus, possivelmente, os indivíduos, que têm maior capacidade de reação do retículo-endotélio, são os que melhoram. Uma positividade intensa das reações de floculação é sinal de que o indivíduo se defende”.

Com esta transcrição já deixamos assinalado um outro fato, que é necessário ficar bem ressaltado. Nenhuma das reações de floculação é específica para as hepatopatias. Elas são positivas também em todos os estados mórbidos que afetem o S.R.E e determinem aumento da gamaglobulina — as mesenquimopatias de um modo geral — reumatismo, lues, tuberculose, endocardite sub-aguda, linfogranulomatose, mononucleose infecciosa, etc.

E' necessário completar o estudo da exploração funcional do fígado vinculada ao metabolismo das proteínas, falando na eritrosedimentação. O conteúdo proteínico do sangue concorre fundamentalmente para a maior ou menor velocidade da sedimentação globular. A eritrosedimentação, dentro da sua inespecificidade, pode ser considerada como índice indireto do funcionamento hepático.

Nas graves lesões parenquimatosas, a sedimentação se retarda, caindo mesmo, às vêzes a zero.

Ao contrário, nas síndromes coledocianas, a eritrosedimentação se acelera mais ou menos intensamente. Aceleração se observa também na cirrose xantomatosa, primária ou secundária, o que, isoladamente, pode trazer confusão com a síndrome coledociana (6).

VI — EXPLORAÇÃO FUNCIONAL VINCULADA AO METABOLISMO DOS LÍPIDIOS.

E' indiscutível, atualmente, o importante papel desempenhado pelo fígado no metabolismo do colesterol.

O fígado utiliza o colesterol na formação dos ácidos biliares e o descarrega, pela bile no intestino numa proporção de 6 a 7 grs. diariamente (9).

Esquemmatizando a ação do fígado em face do colesterol, podemos dizer com Victor Raul Miatello (5) que ele atua:

- 1.º facilitando sua absorção intestinal
- 2.º armazenando-o
- 3.º esterificando-o em grande parte
- 4.º excretando-o como componente da bile.

O colesterol é um lipóide, de origem endógena e exógena, que se encontra, no plasma, sob a forma de colesterol livre e esteres de colesterol, nas seguintes proporções:

Colesterol total		130 a 250mgs.%
Colesterol esterificado	.	75 a 140mgs.%
Colesterol livre		75 a 110mgs.%

Como se vê, a percentagem de colesterol esterificado — por sua união a ácidos graxos — é de 50 a 70% do colesterol total.

A esterificação do colesterol é função exclusivamente hepática.

O estudo da colesterolemia total e fraccionada tem um grande interesse clínico e prático na elucidação das hepatopatias em geral e da insuficiência hepática em particular.

Esquemmatizando também as variações da colesterolemia, temos:

1.º — **Hipercolesterolemia total nas icterícias obstrutivas e tanto maior quanto mais completa a obstrução** (por isso mesmo maior nas neoplásicas, menor nas litiásicas). Se a obstrução se prolonga muito ou se complica com um estado infeccioso, a hipercolesterolemia baixa, mais ou menos rápida e bruscamente. Isto se deve à falta de bile intestinal, que dificulta a absorção do colesterol exógeno, e à alteração hepatocítica, que perturba a formação do colesterol endógeno e sua esterificação e armazenamento.

2.º — **Hipocolesterolemia total e desmonoramento dos esteres de colesterol** (Tanhauser) nas hepatoses parenquimatosas difusas com deficiência hepatocítica, ictericas ou anictéricas, agudas ou crônicas. A insuficiência hepatocítica difusa explica o “desmonoramento dos esteres de colesterol de Tanhauser”, de origem exclusivamente hepatocítica, como dissemos.

3.º — **Colesterolemia normal nas icterícias perihepatocíticas, sem insuficiência.** Desde, porém, que surja a claudicação do hepatocito, cõe o colesterol total e, principalmente, sua fração esterificada como no grupo anterior. Da mesma forma, quando existe uma grave infecção associada, também se observa a mesma queda de valores (icterícia da pneumonia, da septicemia puerperal, dos abscessos do fígado, etc).

4.º — **Colesterolemia total diminuída e conservação da relação de esteres nas icterícias hemolíticas.**

E' preciso fazer notar que as variações da colesterolemia não significam sempre hepatopatia. Há numerosos processos mórbidos que alteram as cifras do colesterol sanguíneo. Assim, eleva-se a colesterolemia no hipotiroidismo, gravídês, diabete açúcarada, arterioesclerose, hipertensão arterial, etc. Pelo contrário, ela diminui no hipertiroidismo, estados febris, subnutrição, etc.

As variações dos lipídios totais do soro e, principalmente, dos fosfolipídios, são de um modo geral, paralelas às do colesterol, em especial, do colesterol esterificado. Assim é que, nas síndromes hepatocelulares com insuficiência, ao lado da hipocolesterolemia, se observa hipolipemia total e hipofosfolipemia. E, nas síndromes canaliculares, a hipercolesterolemia se acompanha de hiperlipemia total e hiperfosfolipemia.

Quanto aos corpos cetônicos e à reserva alcalina, embora sua diminuição seja indício de insuficiência hepática, a influência de numerosos fatores extrahepáticos (pâncreas, rins, pulmões, músculos, etc.) faz com que não se possa considerar as variações como índice de exploração funcional do fígado.

VII — EXPLORAÇÃO FUNCIONAL VINCULADA AO METABOLISMO DA ÁGUA.

A intervenção do fígado no metabolismo da água é hoje indiscutível e aceita unanimemente. O fígado, não só intervém no metabolismo aquoso, como o faz de maneira preponderante. A observação clínica que, há muito, constataria esta intervenção — Chauffard afirmava que o bocal de urina era o termômetro do hepático, descrevia a oligúria do período de estado das icterícias hepáticas e assinalava a crise urinária da convalescença — foi confirmada por numerosos estudos experimentais e provas laboratoriais.

A intervenção do fígado na hidrregulação se faz direta e indiretamente.

Diretamente, o fígado atua como reservatório da água, regulando o seu trânsito mecanicamente, por meio de uma verdadeira barragem. Esta é produzida por mecanismos venosos valvulares intrahepáticos. Ao redor das veias suprahepáticas existem abundantes fibras musculares lisas, que representam um verdadeiro esfíncter. A excitação do vago fecha a barragem e a do simpático provoca a sua abertura — Mautner, Pick e Mollitor e colaboradores (16).

Indiretamente, o fígado intervém no metabolismo da água por uma ação humoral — Jiménez Dias e colaboradores

— através o metabolismo proteico, salino e lipídico, e por uma verdadeira ação humoral, como glândula de secreção interna.

As hepatopatias parenquimatosas alteram o metabolismo aquoso. Esta perturbação do metabolismo aquoso pode ser considerada como expressão da insuficiência hepatocítica.

Clinicamente, a disregulação hídrica de natureza hepática se manifesta por sintomas urinários — oligúria, anisúria e opsiúria — e pela retenção hidrosalina ao nível dos tecidos — preedema e edema e ascite. O préedema e o edema são controlados pela balança.

Existem diversas provas, chamadas “de água”, que permitem o estudo da eliminação aquosa em seu ritmo, quantidade e concentração.

E' claro que o valor dessas numerosas provas é relativo, dada a influência de vários fatores extrahepáticos, principalmente circulatórios e renais.

A mais simples é a prova da diurese provocada, “igual à classica prova de diluição” de Volhard. O paciente, em jejum, ingere 1.000 cc. de água ou chá fraco, recolhendo-se a urina de hora em hora, durante 4 horas. Méde-se a quantidade de urina eliminada em cada amostra e determina-se sua densidade. Normalmente, a maior quantidade parcial e a menor densidade se encontram na amostra das 2 horas. A quantidade total eliminada é igual ou levemente superior à ingerida (por inibição do fator antidiurético da hipófise). Nos insuficientes hepáticos, com disregulação hídrica, a eliminação é quantitativamente menor, mas as curvas de volume e densidade parcial são qualitativamente normais. Nas nefropatias, com insuficiência renal, há alteração quanti e qualitativa, por hipo e isostetenúria.

A prova de Vaquez e Cottet estuda o ritmo diário de eliminação e a influência do ortostatismo sobre esta eliminação.

VIII — EXPLORAÇÃO FUNCIONAL VINCULADA AO PROCESSO DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA.

O fígado tem um importante papel no processo de coagulação sanguínea. A

tendência hemorragipara, que se encontra nas insuficiências hepáticas em geral e nas icterícias em particular, é devido à deficiência de protombina.

A protombina se forma exclusivamente no fígado. Para sua síntese, o fígado necessita de vitamina K, que lhe chega através dos alimentos. Por sua vez, a vitamina K só é absorvida pelo intestino em presença de uma certa quantidade de sais biliares.

Moravitz, com sua teoria enziunática, estabelece que:

- 1.º A tromboplastina ou tromboquinase (produzida nos tecidos e células inibe a heparina ou antitrombina.
- 2.º Esta inibição facilita a transformação da protombina em presença do cálcio ionizado plasmático, em trombina.
- 3.º A trombina transforma o fibrinogênio em fibrina, por um processo de gelificação. Forma-se, então, o coágulo, que, depois, se retrai, expulsando o soro.

Neste complexo fenômeno da coagulação sanguínea, o fígado, como dissemos, e como acabamos de ver, tem um papel de importância capital. Ele é o produtor de protombina, de heparina (?) e de fibrinogênio. Ele facilita, pelos sais biliares, a absorção de vitamina K e a aproveitada na produção da protombina.

Não é, portanto, de admirar, a tendência às hemorragias nas insuficiências hepáticas.

Nas icterícias canaliculares, entretanto, também se podem observar hemorragias.

No primeiro caso — insuficiências hepáticas — é a incapacidade do parenquima lesado em aproveitar a vitamina K, absorvida e à ele oferecida, a responsável pelas hemorragias. Não aproveitada a vitamina K, não haverá formação de protombina, com o que a coagulação sanguínea ficará prejudicada. Será, aqui, inútil a administração de vitamina K.

Nas icterícias obstrutivas, o mecanismo é todo outro. A protombina não se forma por falta de vitamina K. Esta não é absorvida pelo intestino, pela ausência

dos sais biliares retidos. A vitamina K não é assim, oferecida ao fígado, que conserva intacta toda sua capacidade funcional. Tanto isto é certo que é bastante dar vitamina K (principalmente por via endovenosa) e sais biliares, para que o fígado trabalhe e forme protombina.

Nos casos duvidosos, de icterícia com síndrome hemorragipara e hipoprotombinemia, é suficiente dar vitamina K para estabelecer o diagnóstico diferencial. E' a prova chamada "resposta da protombina à Vitamina K" de Andrus e Lord.

O estudo da protombina, como prova funcional hepática, se chama "prova de Quick" e seus resultados se expressam em:

- a) concentração da protombina: 90 a 100%
- b) tempo de protombina: 12 a 20 segundos.

A concentração da protombina entre 70 e 70% significa tendência às hemorragias. Abaixo de 40% há hemorragia com segurança.

A prova de Quick, como índice da capacidade funcional do fígado, não tem grande valor, pois é tardia. Sua maior utilidade prática reside na evidenciação do risco de hemorragia iminente.

E' na hipoprotombinemia, que se encontra o fundamento frequente das hemorragias do recém-nascido. A criança nasce com uma protombinemia — em geral suficiente — que lhe é dada pelo organismo materno. Seu próprio fígado só alcança a maturação funcional no terceiro dia de vida extra-uterina. Além disso, a criança, nos primeiros dias, pouco se alimenta e o leite contém pouca vitamina K, o conteúdo intestinal é esteril, e por consequência, a absorção da vitamina K é deficiente.

Estabelece-se, assim, depois do nascimento, uma hipoprotombinemia fisiológica, cujo ponto crítico culminante oscila entre as 36 e as 72 horas, dentro do qual podem surgir hemorragias, mais ou menos graves (5).*

IX — EXPLORAÇÃO FUNCIONAL VINCULADA AO METABOLISMO DO FÓSFORO.

O metabolismo do fósforo é de grande importância no seio do organismo e o fígado participa ativamente neste metabolismo. Suas inter-relações com outros metabolismos, principalmente o hidrocárbonado, são estreitas e indiscutíveis.

Só nos interessam, aqui, as fosfatases, que são diastases essenciais para o metabolismo do fósforo orgânico (5).

A investigação das diastases se faz no soro sanguíneo, em meio ácido e em meio alcalino. Por isso, se as chamam "fosfatase ácida" e "fosfatase alcalina". A fosfatase ácida não interessa em hepatologia.

Só a fosfatase alcalina pode fornecer elementos de utilidade.

Normalmente, a fosfatase alcalina apresenta-se com um valor de 3 a 5 unidades % nos adultos.

Como sua excreção se faz, essencialmente, pela bile, a elevação dos valores normais — na ausência de toda atividade exagerada do tecido ósseo, quer seja fisiológica (crescimento, gravidez, quer seja patológica (osteíte fibroquística, osteíte deformante, raquitismos, cura de fraturas, etc. etc.) — significa quasi sempre obstrução das vias biliares, intra ou extrahepáticas.

Em certos casos, porém, de injúria hepática, se pode encontrar também um aumento, embora discreto, da fosfatase alcalina.

Em resumo, uma hiperfosfatase superior a dez unidades Bodansky por cento significa, praticamente, icterícia obstrutiva. Os aumentos discretos podem ser encontrados nas icterícias hepatocelulares. Dificilmente, uma icterícia obstrutiva extra-hepática provoca aumentos inferiores a 10 unidades Bodansky.

X — EXPLORAÇÃO FUNCIONAL DO FÍGADO VINCULADA AO METABOLISMO DO MAGNÉSIO.

O fígado, segundo Moracsewski (12), é o órgão do corpo humano que mais

* No momento atual, o mecanismo íntimo da coagulação sanguínea sofreu profundas e importantes transformações, com a descoberta de novos fatores, que influem decisivamente na coagulação do sangue. Esses novos fatores — proconvertina e convertina, proacelerina e acelerina, entre outros — estão intimamente ligados e dependentes do funcionamento hepático. Seu estudo e a verificação de suas alterações representam, na atualidade, outros tantos processos de exploração do fígado.

magnésio contém. A eliminação do magnésio se faz, em sua maior parte pela bile. Normalmente, a magnesiemia oscila entre 0.0020 e 0.0028.

Os doentes do fígado tem uma magnesiemia mais elevada que os indivíduos normais (5).

A exploração funcional do fígado pela magnesiemia, não entrou ainda na prática corrente.

XI — EXPLORAÇÃO DA FUNÇÃO ENZIMÁTICA.

Para completar a parte de exploração funcional do fígado, vamos dizer duas palavras sobre a colinesterase.

A colinesterase produz-se no fígado. Ela é uma enzima, que destrói a acetilcolina e que se encontra, normalmente no soro, em quantidades de 0,68 a 1.37 unidades.

Nas síndromes hepato-celulares agudas ou crônicas, com insuficiência hepatocítica, diminui a quantidade de colinesterase no sangue. E, nas síndromes obstrutivas, não há modificação desta enzima.

Quanto às outras enzimas como a tributirínesterase (diminuída nos casos de insuficiência hepática, segundo Fiesinger e Albeaux-Fernet) e a novocainesterase (não específica) não podem ainda ser consideradas como provas de rotina. (19).

Em síntese, a exploração funcional do fígado, é sempre dominada pela clínica. É o estudo clínico do doente, que orienta, preside e interpreta os resultados do hepatograma.

A exploração funcional do fígado não pode se limitar a uma única prova, pois nenhuma delas nos dá uma idéia precisa e completa da capacidade funcional do órgão. Ela deve ser multifuncional.

Um hepatograma deve compreender:

- 1.º Billirrubinemia quantitativa e qualitativa, total, direta e indireta.
- 2.º Proteinemia total.
- 3.º Albuminas.
- 4.º Globulinas.
- 5.º Relação albuminas-globulinas.

- 6.º Colesterolemia total.
- 7.º Esteres de colesterol.
- 8.º Fosfatase alcalina.
- 9.º Prova da galactosuria provocada.
- 10.º Prova da boomusulfaleina.
- 11.º Reações de floculação — Hanger e Timol.
- 12.º Tempo da protombina.
- 13.º Prova do ácido hipúrico.
- 14.º Eritrosedimentação.
- 15.º Urobilinúria.

A exploração funcional do fígado pode — e, em certos casos, deve ser completada com a punção biópsia, se o diagnóstico não ficar estabelecido.

Mesmo com a punção biópsia, nem sempre se chega a uma conclusão indiscutível (fragmento muito pequeno, tecido de esclerose, lesão pequena, etc.) (19).

Com a punção biópsia se faz o estudo citológico, se realizam os testes do glicogênio e do condrioma.

1.º Teste do glicogênio:

Nasceu na observação experimental de Fiessinger de que as degenerações celulares começam pelo esgotamento das reservas de glicogênio e a transformação granulosa dos citoplasmas (1).

Como princípio geral, pode-se afirmar que a proporção do glucogênio nas células hepáticas é tanto menor quanto maiores forem as alterações do fígado.

Quanto mais grave a insuficiência hepática, tanto menor a carga de glicogênio celular. (12).

Sabrazés e de Grailly mostraram experimentalmente que, nas pequenas insuficiências hepáticas, o glicogênio celular torna-se periférico marginal ou ganha o tecido conjuntivo vizinho. Admitem estes autores que a pequena insuficiência hepática tem uma base anatômica e que esta base está representada justamente pela lesão celular, caracterizada pelas modificações de quantidade e de distribuição do glicogênio.

2.º Teste mitocondrial:

Tenkoo Taniguchi, estudando o condrioma, mostrou que, no curso da insuficiência hepática, se podem observar di-

versas alterações, que classificou em 6 grupos.

No estado normal, o condrioma adota uma disposição em formas redondas. Quando existem alterações celulares, toma formas filamentosas.

As pequenas insuficiências hepáticas determinam alterações correspondentes aos 4 primeiros tipos.

A grande insuficiência hepática provoca modificações, que o pesquisador japonês reuniu em dois tipos, o 5.º e o 6.º de sua esquematização (1 e 12).

O teste do glicogenio e o mitocondrial estabelecem assim, uma base anatômica às insuficiências hepáticas. Estas deixam de ser puramente funcionais, para estarem ligadas e dependentes de uma alteração celular.

A "insuficiência celular" torna-se, então, uma realidade e, numa certa medida, amplia o conceito de insuficiência hepática (1).

ESTUDO CLÍNICO

O estudo clínico da insuficiência hepática também não é simples nem fácil. E isto porque, dentro do conceito de insuficiência hepática, se reúnem estados mórbidos os mais diversos, em sintomatologia e em gravidade.

SINTOMATOLOGIA CLÍNICA

Os sintomas clínicos da insuficiência nada tem de específicos ou patognomônicos. São sintomas comuns a grande número de outros estados mórbidos e, na sua maioria, **sintomas de empréstimo**. São sintomas dependentes da multiplicidade de funções do fígado, da inespecificidade funcional do órgão e das numerosas e íntimas relações com outras vísceras.

Vamos estudá-los, primeiramente, seguindo a R. de Grailly (1), de maneira analítica, para depois encará-los em conjunto.

1.º — Estudo analítico dos sintomas:

Para maior facilidade, vamos dividi-los em sintomas gerais, sintomas funcionais e sintomas físicos.

a) — Sintomas gerais:

Os sintomas gerais são representados pelas modificações da temperatura (febre ou hipotermia nos casos graves), sinais de toxi-infecção ou discrásicos e emagrecimento.

b) — Sintomas funcionais:

Os sintomas funcionais são caracterizados por perturbações nervosas, digestivas, discrásicas, urinárias, circulatórias, cutâneas, etc.

1.º — perturbações nervosas: sonolência, torpôr, coma ou ao contrário, excitação e delírio; perturbações do caráter, irritabilidade; instabilidade psíquica, confusão e alienação mental; fadigabilidade física e psíquica; cefalalgias, enxaqueças, vertigens.

Todos estes sintomas atestam a correlação íntima existente entre o fígado e o sistema nervoso, que faz com que a insuficiência hepática provoque distúrbios nervosos e os estados patológicos nervosos determinam incapacidade funcional hepática.

2.º — perturbações digestivas: estado saburral, vômitos, inapetência e anorexia (às vezes polifagia), constipação, putrefações intestinais, meteorismo abdominal, etc.

3.º — perturbações discrásicas: purpura, hemorragias diversas (epistaxis, hematemeses, melena, etc.) prurido (sobretudo noturno, rebelde e tenaz) urticária, eczemas, certos edemas, xantasma, etc.

4.º — perturbações urinárias: oligúria, opsiúria, anisúria.

5.º — perturbações circulatórias, hipotensão arterial, extrasístoles, varizes, hemorroides, dispnéa, dores precordiais.

c) — Sintomas físicos:

Os sintomas físicos, referentes à situação, forma, volume e consistência do fígado, não constituem, realmente, sinais de insuficiência hepática.

Já dissemos que não há paralelismo entre as alterações físicas e as perturbações funcionais. Fígados grosseiramente lesados, ao exame físico, podem ser funcionalmente suficientes e fígados, fisicamente normais, podem estar profundamente insuficientes.

A grandeza ou a pequenez do fígado não tem relação com sua capacidade funcional.

A icterícia merece um lugar à parte. É, ao mesmo tempo, sintoma físico e sintoma funcional. É ao mesmo tempo, causa e consequência da insuficiência hepática (icterícias obstrutivas e icterícias hepato-celulares). De graus diversos e intensidade varia a icterícia passa por tôdas as tonalidades do amarelo (rubínicas, verdínicas, flavínicas e melanicas) e vai desde a coloração discreta (sub-icterícia) até à intensamente chamativa.

CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA.

De diversas maneiras se pode classificar a insuficiência hepática. Por ser de limites amplos e imprecisos, comporta classificações várias.

Seguindo a Pablo M. Barlaro (12), daremos as diferentes classificações possíveis:

1.º — De acôrdo com o tipo de secreção afetada, distinguimos:

- a) insuficiência da secreção externa: biliar propriamente dita e afins (cromagoga, antitóxica e de eliminação, etc.).
- b) insuficiência da secreção interna: glicoreguladora, proteica, lipídica, etc.

2.º — De acôrdo com a evolução do processo mórbido:

- a) insuficiências benignas;
- b) insuficiências graves.

3.º — De acôrdo com o tempo de evolução:

- a) insuficiências agudas
- b) insuficiências sub-agudas
- c) insuficiências crônicas.

4.º — De acôrdo com a intensidade do processo:

- a) grandes insuficiências
- b) médias insuficiências
- c) pequenas insuficiências.

5.º — De acôrdo com o conjunto das funções afetadas:

- a) insuficiência global
- b) insuficiências parciais
- c) insuficiências parceladas.

6.º — De acôrdo com as causas:

- a) insuficiências primitivas
- b) insuficiências secundárias.

7.º — De acôrdo com a existência ou não de uma lesão estrutural hepática:

- a) insuficiência funcional ou fisiológica
- b) insuficiência lesional ou patológica.

8.º — De acôrdo com os sintomas:

- a) insuficiências totais
- b) insuficiências dissociadas ou parciais
- c) insuficiências frustas.

Deste conjunto de classificações e adotando o critério, que podemos chamar de clássico, em especial da escola francesa (Fiessinger e Henry Walter) (19-1-21-12), vamos dividir a insuficiência hepática de acôrdo com a intensidade do processo mórbido e estudar assim:

- 1.º) a grande insuficiência
- 2.º) a média insuficiência
- 3.º) a pequena insuficiência.

Este conjunto de tipos clínicos de insuficiência hepática estão englobados no que Fiessinger e Henry Walter chamam "insuficiência hepática de fígado presente".

A "insuficiência hepática de fígado ausente" destes autores é a insuficiência, realizada experimentalmente pela hepatectomia total. Tal insuficiência experimental é caracterizada pelo desmoronamento da glicemia, pela diminuição con-

siderável da ureogenia e da biligenia e pelo aumento da aminoacidemia e polipeptidemia. A hipoglicemia é o sintoma dominante a alteração mais expressiva e mais séria (24).

Por essa descrição se vê claramente que não há superposição do quadro clínico da insuficiência hepática do homem e da insuficiência hepática experimental por hepatectomia. A principal diferença reside no comportamento da glicemia, que baixa espetacularmente após a hepatectomia e mantém-se normal ou eleva-se na insuficiência hepática humana.

Grande insuficiência hepática

A grande insuficiência hepática é uma síndrome sempre de extrema gravidade e que, na maioria das vezes, acarreta a morte.

A) Clinicamente, dois grupos de sintomas dominam a cena: **sintomas nervosos e hemorragias**. A estes se juntam as variações de temperatura, transtornos digestivos, urinários, respiratórios, circulatórios e, comumente, a icterícia.

1.º Sintomas nervosos:

São os que, na verdade, geralmente, abrem a marcha da grande insuficiência hepática.

Excitação, ansiedade, alucinações, delírio, agitação, loquacidade são as primeiras manifestações. Rapidamente, porém, estas manifestações de excitação são substituídas pelas de depressão: sonolência, torpôr e coma.

2.º Hemorragias:

São de todos os tipos, superficiais e profundas, discretas ou impressionantes por sua copiosidade e profusão.

As vezes, faltam inteiramente.

Quasi sempre sucedem ou acompanham os transtornos nervosos. Nunca os precedem.

3.º Modificações da temperatura:

Variáveis são as modificações da temperatura. As vezes, a temperatura ele-

va-se rapidamente e alcança os limites extremos. Outras vezes, porém, há uma queda acentuada, o que constitui um sinal de muito mau prognóstico.

Associada aos sintomas nervosos e à hemorragia, a hipotermia constitui, com eles, o chamado "**coma hipotérmico hemorrágico**", patognomônico da grande insuficiência hepática mortal.

4.º Transtornos digestivos:

Os sintomas digestivos quasi nunca faltam. As vezes, são as primeiras manifestações da insuficiência hepática, precedendo mesmo os sintomas nervosos.

São representados por náuseas, vômitos e diarreia. No período final, o vômito reveste o clássico aspecto de vômito negro. O hálito apresenta o conhecido "fator hepaticus".

5.º Transtornos urinários:

A rapidez e gravidade da evolução, só permite apreciar, clinicamente, a oligúria.

6.º Sintomas respiratórios:

A respiração torna-se difícil e ruidosa. A inspiração é profunda e a expiração prolongada, assemelhando o tipo Kussmaul.

7.º Sintomas circulatórios:

E' comum achar taquicardia, queda brusca da pressão arterial e, às vezes, extrasístoles.

8.º Icterícia:

Deixamos, propositadamente, a icterícia para o último lugar, porque ela não é essencial.

Nas lesões hepáticas antigas, que terminam, mais ou menos bruscamente, por uma grande insuficiência hepática, ela pode faltar.

As vezes, inicial, precedendo até os sintomas nervosos, a icterícia, em certos casos, surge tardiamente e, em alguns doentes, ela se atenua e quasi desaparece no período final. Discreta e atenuada, em certos insuficientes ela pode revestir uma grande intensidade.

A atenuação ou o desaparecimento da icterícia, no período final, se acompanha de um estado de hipo ou de acolia pigmentária.

As urinas, até então escuras, se clarificam e as matérias fecais se descoram. Esta acolia é um sistema de alta gravidade, e exprime a incapacidade biligênica do fígado.

- 9.º) Fisicamente, se observa, muitas vezes, principalmente na forma primitiva, uma atrofia rápida do fígado, cuja progressão se constata em exames repetidos com poucas horas de intervalo.

B — Alterações humorais e urinárias:

A grande insuficiência hepática atinge e perturba, praticamente, tôdas as funções do fígado.

Contrariamente, porém, ao que determina a hepatectomia total, como dissemos, não se observa hipoglicemia. A taxa glicêmica conserva-se normal ou moderadamente elevada. Mas, as provas funcionais são positivas, mostrando que a função glico-reguladora está atingida.

Encontra-se hiperaminoacidemia e hiperpolipeptidemia, com diminuição da ureogenia. A sero-albumina diminui, aumentando, ao contrário, as globulinas, o que traz a inversão da relação serina-globulinas.

A colesterolemia total baixa e há um desmoronamento dos esteres de colesterol.

A bilirrubinemia indireta sóbe.

A prova do ácido hipúrico é positiva da mesma forma que as reações de flocculação.

Na urina há pigmentos e sais biliares, urobilinúria, aminoacidúria e amonúria.

Enfim, a síndrome humoral e a urinária são completas, atestando a profunda, grave e global insuficiência hepática.

C — Etiologia:

A grande insuficiência hepática pode ser primitiva ou secundária.

A primitiva surge, praticamente, sem prodromos, dando-nos o quadro clá-

sico e dramático da "atrofia amarela aguda" de Frerichs. É consecutiva à uma hepatite aguda, brutal ou à uma intoxicação violenta (arsênico, fósforo, clorofórmio, etc.)

A secundária se desenvolve como consequência de um processo hepático anterior: cirroses, mais ou menos antigas, neoplasias, febres tíficas, septicemias, etc. Embora possa surgir mais ou menos bruscamente, seu aparecimento é em geral, progressivo. As intervenções cirúrgicas, em indivíduos com fígado já lesado e funcionalmente deficientes, são capazes também de provocar o aparecimento da insuficiência hepática grave. E aqui, recordamos o que dissemos, quando tratamos do metabolismo proteico. Não se devem operar indivíduos com a cifra de sero-albumina inferior a 28 gr. o/oo, pelo risco de ver aparecer uma grande insuficiência hepática ou um choque cirúrgico, muitas vezes, rapidamente mortal.

A evolução é sempre rápida. Alguns dias somente — 8 a 10 nas mais prolongadas, 3 a 4 nas mais graves.

Média insuficiência hepática

Como diz Henry Walter (19), "é evidentemente, difícil delimitar, com precisão, os graus de uma mesma síndrome".

A média insuficiência hepática é, em última análise, uma grande insuficiência hepática, atenuada, sem a intensidade dos sintomas, sem a violência, a brutalidade e a rapidez de evolução e sem o prognóstico fatal que caracterizam esta última.

Clinicamente o que as distingue é somente a moderação do quadro sintomatológico.

Biologicamente, porém, a diferenciação é mais fácil. Enquanto que, na grande insuficiência hepática, há um desfalecimento total do conjunto global das funções hepáticas, na média insuficiência o que domina é a "asinergia funcional" (19). O ataque funcional pode ser marcado e geral, mas não é massivo e igual para tôdas as funções. O deficit funcional é desigual. Algumas funções são profundamente alteradas, outras o são moderadamente e outras ainda de forma mínima.

a — Sintomas clínicos:

Os sintomas clínicos são geralmente, numerosos, mas são também dos mais variáveis conforme os casos.

1.º — Icterícia:

A ictericícia, aqui, é que domina a cena. Pode-se dizer que, praticamente, não falta nunca. Pode ser mais ou menos intensa e mais ou menos marcada, indo da sub-ictericícia leve à ictericícia franca. Mas é o sintoma por excelência do transtorno hepático.

2.º — Sintomas nervosos:

São variáveis e discretos: leve, excitabilidade, pequenas alterações mentais, moderadas alterações do caráter, insônia, astenia e fadigabilidade fácil.

3.º — Hemorragias:

A tendência hemorrágica não é muito marcada. Não se observa nunca o quadro hemorrágico grave, mas há uma certa facilidade para as hemorragias cutâneo-mucosas.

4.º — Sintomas digestivos:

As perturbações digestivas são a regra: inapetência ou anorexia, língua saburrosa, peso e distensão post-prandial, meteorismo abdominal, estado nauseoso, raramente vômitos, constipação ou diarreia.

5.º — Emagrecimento:

O emagrecimento é um sintoma importante e, até mesmo, saliente. É um emagrecimento progressivo, rebelde às medidas terapêuticas habituais e que chega, às vezes, a ser muito acentuado.

6.º — Edemas:

A infiltração edematosa do tecido celular sub-cutâneo, em especial, dos membros inferiores (perna e tornozelo), é muito comum.

Também a ascite é de frequente observação.

7.º — Sintomas cutâneo-mucosos e alérgicos:

Discromias, manchas purpúreas, lesões crônicas da pele, urticária, eczemas, enxaquecas, etc., podem ser observados.

8.º — Sintomas urinários:

Mais do que a oligúria, as alterações urinárias são principalmente representadas pela opsiúria e anisúria.

B — Alterações humorais e urinárias:

Não sendo, como dissemos, a insuficiência funcional, global, como na grande insuficiência hepática, mas, essencialmente, desigual e mais ou menos parcial, não é possível descrever um quadro humoral e urinário.

É imprescindível realizar a exploração multifuncional, um hepatograma tão completo quanto possível.

C — Etiologia:

São numerosas as causas capazes de provocar uma média insuficiência hepática — infecciosas, tóxicas, degenerativas.

Hepatites e hepatoses: agudas umas, sub-agudas ou crônicas outras.

Uma menção especial deve, talvez, ser feita às cirroses, por sua frequência como agente causal e por sua evolução mais ou menos lenta e prolongada.

PEQUENA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Não existe, propriamente, uma pequena insuficiência hepática. Existem, sim, **pequenas insuficiências hepáticas**.

A negação da existência de pequenas insuficiências hepáticas não é mais possível.

As pequenas insuficiências hepáticas existem, sem qualquer dúvida. E podem e devem ser diagnosticadas.

O que torna, na maioria de vezes, o diagnóstico difícil é o polimorfismo sintomatológico com que ela se apresenta. São quadros clínicos poucos precisos, inespecíficos e variáveis em sua exteriorização aguda, sub-aguda ou crônica. O diag-

nóstico seguro das pequenas insuficiências hepáticas repousa, essencialmente, na exploração das várias funções hepáticas.

Aquí, muito mais do que na média insuficiência, a perturbação funcional pode ser limitada e circunscrita a uma ou algumas das multiplas funções do fígado. Aquí é onde o conceito de "asinergia funcional" de Fiessinger e Henry Walter domina e se mantém soberano.

A alteração responsável pelo distúrbio funcional é muito mais uma questão de "qualidade" do que de "quantidade", segundo ainda Fiessinger (19).

Um fator, que não deve ser esquecido, mas, ao contrário, lembrado e pesquisado, é a influência considerável da hereditariedade. E' a noção do terreno, com uma fragilidade constitucional possível da célula, criando um fígado débil congênito. O fígado torna-se, assim, extremamente vulneravel aos ataques mórbidos.

A — Sintomas clínicos:

Na pequena insuficiência hepática, muito menos ainda que na média e na grande, não se encontram sinais específicos e patognomônicos. A sintomatologia é muito vaga e imprecisa.

1.º) Sintomas digestivos:

São, indiscutivelmente, os sintomas digestivos os de maior frequência e relevo: inapetência e anorexia, boca amarga, náuseas (principalmente pela manhã), vômitos alimentares e biliosos, digestão difícil, com sensação de plenitude gástrica, meteorismo abdominal, constipação e, principalmente, diarreia post-prandial, alterações de coloração das fezes.

2.º) Sintomas nervosos:

Cefaléas, enxaquecas; astenia (principalmente ao despertar — astenia psíquica), fadigabilidade fácil; irritação e nervosismo, tristeza, apatia; sonolência post-prandial e insônia noturna, acompanhada de prurido. As vezes, verdadeiras psicopatias hepáticas.

3.º) Sintomas cutâneos e alérgicos:

Sub-icterícias, máscara hepática, urticária, acné, eczema, furunculose, xantasma, nevus pigmentar.

4.º) Sintomas respiratórios:

Opressão, dispnéa subjetiva, às vezes do tipo asmático (alergia), tosse reflexa, seca e fatigante.

5.º) Sintomas circulatórios:

Extrasístoles, hipotensão arterial, bradicardia, sôpros anorgânicos, hemorroides.

6.º) Sintomas hemorrágicos:

Petequias, equimoses faciais, hemorragias da retina, com tôdas as suas consequências.

7.º) Sintomas urinários:

Opsiúria e anisúria.

8.º) Sintomas neuro-endócrinos:

Distonias vago-simpáticas. Transtornos da tiróide, ovários e testículos.

9.º) Sintomas gerais:

Hipotermia e emagrecimento, mais ou menos acentuado e, aparentemente, sem causa.

10.º) Sintomas físicos:

O fígado está, quasi sempre, aumentado de volume e doloroso.

B — Alterações humorais e urinárias:

Não é possível assinalar esta ou aquela alteração. Tudo depende da função claudicante. Por isso é que a exploração multifuncional é indispensável.

C — Etiologia:

Tôdas as causas, agressoras da célula hepática, podem provocar o aparecimento da pequena insuficiência hepática. Cir-

cunståncias patol3gicas, às v3zes m3nimas, determinam a claudicaç3o funcio-
nal.

As v3zes, a pequena insufici3ncia a-
parece e evolue por sua pr3pria conta.
Constitue, por si s3 e sempre, t3da a
doençã. Em outros casos, ela representa
a seq3ela de uma grande ou de uma m3-
dia insufici3ncia. E, outras v3zes, ainda,
ela representa a fase inicial de uma insu-
fici3ncia que vai, pouco a pouco, se in-
tensificar e agravar, tomando as carate-
rísticas das outras duas formas.

A pequena insufici3ncia evolue em
forma aguda, sub-aguda ou cr3nica. Cau-
sas infecciosas (m3nimas ou graves) pa-
rasit3rias, auto e heterot3xicas, degener-
ativas, s3o os numerosos fatores capa-
zes de provocar o aparecimento de uma
pequena insufici3ncia hep3tica.

Ao lado destas tr3s formas funda-
mentais e cl3ssicas de insufici3ncia he-
p3tica, 3 preciso assinalar certas formas
cl3nicas, que se caracterizam pela predo-
min3ncia de uma ou outra manifestaç3o
sintomatol3gica ou por sintomas aparen-
temente estranhos ao f3gado.

S3o as formas "monosintom3ticas"
e as formas "frustas"; que P. Barlaro
(12) prop3e incluir e destacar na classi-
ficaç3o da insufici3ncia hep3tica, n3o co-
mo formas cl3nicas mas como tipos espe-
ciais.

As formas monosintom3ticas s3o
bem conhecidas desde Damany.

O que as caracteriza 3 a predomi-
n3ncia de um determinado setor sinto-
matol3gico, que m3scara, mais ou me-
nos completamente, os outros. Relativa-
mente frequentes, se descrevem por exem-
plo, a forma hemorr3gica, a forma ner-
vosa, a forma caquetisante, a forma hi-
dropigenica, a forma gastro-intestinal, a
forma circulat3ria, etc., etc.

As formas frustas ou larvadas s3o
aquelas em que o conjunto sintomatol3-
gico 3 em apar3ncia inteiramente inde-
pendente do f3gado e aparece, mais ou
menos, isoladamente. E' uma 3sma, uma
enxaqueca, uma s3ndrome diarr3ica, uma
psicopatã, um eczema, uma dismenor-
r3a, uma avitaminose A, etc., etc.

Uma menç3o especial deve ser feita
3 insufici3ncia hep3tica da criançã, que
cria, muitas v3zes, grandes problemas de
diagn3stico (19).

A hereditariedade, o fator constitu-
cional, o terreno enfim, tem um papel
preponderante.

A insufici3ncia hep3tica na criançã
— n3o a adquirida por causas ocasionais,
mas a heredit3ria — 3, do tipo da pe-
quena insufici3ncia e, muitas v3zes, de
forma monosintom3tica ou frusta.

A forma digestiva se caracteriza por
intoler3ncia ao leite e, mais tarde aos ali-
mentos gordurosos, com alternativas de
diarr3ia e constipaç3o e f3gado grande e
doloroso. Corresponde 3 "dishepatia lipi-
dogena de Wohringer" (in Henry Wal-
ter — 19).

Descreve-se uma forma cut3nea, cor-
respondente 3 "Diatese exsudativa" e
uma forma pulmonar, com bronquites
repetidas e arrastadas e evoluindo para
a asma infantil. Estas formas, muitas
v3zes, se sucedem ou intrincam (19).

Aqu3 entra a "cholemia familiar" de
Gilbert e Lereboullet, descrita nos ado-
lescentes e caracterizada por manifesta-
ç3es cut3neas (coloraç3o "biliosa", me-
lanodermias) nervosas (depress3o, tris-
teza, irritabilidade, inquietude) e diges-
tivas (dispepsia). O f3gado e o baço est3o
ligeiramente aumentados de volume (19).

Quero destacar, no estudo cl3nico da
insufici3ncia hep3tica, dois fatos que me
parecem de suma import3ncia e aos
quais, ali3s, j3 aludi na introduç3o d3ste
trabalho.

Estes dois fatos de m3xima impor-
t3ncia, repito, s3o:

- 1.º a relaç3o 3ntima entre o f3gado
e alergia.
- 2.º a ligaç3o estreita entre o f3gado
e "stress".

Destas duas observaç3es, salta a con-
clus3o l3gica da uni3o entre os tr3s ele-
mentos: stress — f3gado — alergia.

1.º — Fígado e alergia:

O estudo desta questão nasceu com as experiências de Richet e Portier e as investigações de Widal, Abrami e Brissaud. (12).

O mecanismo da anafilaxia animal tem no fígado um dos seus principais e evidentes fundamentos. O choque anafilático é a consequência do brusco fechamento da barragem das veias suprahepáticas, por excitação vagal (histamina).

Três fatores são necessários à produção das manifestações alérgicas: **um fator predisponente** (comum a todos os acidentes) — **o fator constitucional**, o terreno alérgico — **um fator desencadeante** (emoções, traumatismos, mudanças de temperatura, doenças) e **um fator polarizante**, que fixa os acidentes sobre um sector dado, — o sector ou órgão de choque — (espasmo dos bronquios na asma, dilatação das veias cerebrais na enxaqueca, infiltração edematosa dos tegumentos na urticária, no edema de Quincke, etc.). Este fator polarizante, às vezes inaparente, se objetiva bem em outros casos. (19).

Varela Fuentes e P. Recarte (9) dizem que “a participação do fígado nas afecções, provocadas por alergia para alimentos, deve seguramente, ser muito frequente”.

Henry Walter (19) “acredita poder considerar os estados alérgicos como uma forma particular, monossintomática, da pequena insuficiência hepática.”

Pablo Barlaro (12) afirma que “a alergia forma parte, na grande maioria dos casos, de uma das facetas da insuficiência hepática”.

Temos, sem hesitação, que aceitar esta maneira de ver, — esposada por outros muito numerosos autores e que sintetizamos nas citações acima — em face do indiscutível e importantíssimo papel desempenhado pelo fígado no metabolismo protídico, detendo e homologando as proteínas heterologas, tomando parte na destruição das bases aminadas, (em particular da histamina e tiramina) no metabolismo aquoso, no metabolismo lipídico.

Hoje em dia, “numerosos autores admitem a alergia como causa etiológica da hepatite aguda (atrofia amarela aguda e icterícia parenquimatosa) e também da

hepatite crônica (cirrose). O substrato dessas alterações se encontra na inflamação serosa”. O prenquima hepático funcionaria como órgão de choque no processo alérgico (Fornet in 9).

Vemos, assim, que a insuficiência hepática pode ser causa e pode ser efeito da alergia. Como causa, ela provoca acidentes alérgicos aqui e ali. Como efeito, ela é a expressão de um estado de alergia. Por outro lado, é preciso não esquecer a comprovação valiosa da prova terapêutica estimulante das funções hepáticas, que tem influência favorável sobre as manifestações alérgicas.

2.º Fígado e stress:

Já vimos que o fígado desempenha um papel muito importante no “stress”.

Já vimos também a série de alterações hepáticas, que se produzem na reação de alarme, na fase de resistência e na de esgotamento.

Se olharmos as hepatopatias em conjunto, se as analisarmos panoramicamente, veremos que “o processo pode ser violento e rapidamente fatal — como na atrofia amarela aguda — ou pode produzir-se cura completa e rápida — como na maioria das hepatites (hepatite infecciosa, icterícia catarral). Outras vezes, as primeiras fases são inteiramente latentes e o processo adquire caráter clínico num período terminal (cirrose)”. (J.H. Musser in 4).

Musser não emitiu estes conceitos em relação com o “stress”. Mas, indiscutivelmente, eles se superpõem e neles encontramos reproduzida a típica reação trifásica, característica da “síndrome geral de adaptação”.

As lesões determinantes da insuficiência hepática, da mesma forma que os sintomas que delas resultam, não são, de um modo geral, específicos, não estão vinculados a um agente etiológico fixo, particular, único. Mas, o que domina é a inespecificidade, a reação comum — como a inflamação serosa — a qualquer alarmogeno. Às vezes, à reação inespecífica somam-se, é verdade, elementos específicos e diretamente ligados ao agente agressor.

O ACTH e a cortisona facilitam o armazenamento do glicogenio hepático e

a glico-neogenese, assim como os processos de conjugação. E, por outro lado, atuam estes hormônios como inibidores da proliferação conjuntiva (processos cirróticos).

E está, assim, desenhada a ligação stress — fígado — alergia ou stress — alergia — fígado.

ANATOMIA PATOLÓGICA

Vamos simplesmente assinalar que, na base da insuficiência hepática, se encontram lesões e alterações as mais variadas.

Nítidas, extensas e evidentes, umas, discretas e pouco acessíveis outras.

Somos dos que acreditam existir sempre um fundamento anatômico na base da insuficiência hepática. Os nossos meios de investigação é que, algumas vezes, não o põe em evidência. Hoje, porém, com os estudos histo-químicos ou histo-citológicos é possível reconhecer e pôr em destaque lesões, até então, desconhecidas e inacessíveis.

Aplicando, à hepatologia, a classificação de Tello-Cajal, para os processos patológicos em geral, podemos reconhecer insuficiências hepáticas:

1.º — de origem metabólica:

- a) — degenerativas — hepatoses
- b) — atroficas (que podem vir da variedade "a")
- c) — necróticas (que podem ser a consequência da variedade "a")
- d) — cirróticas (?) — a cirrose é um processo degenerativo-regenerativo que, talvez, possa ser incluído entre as lesões degenerativas (variedade "a") ou entre as lesões inflamatórias (grupo 3).

2.º — de origem circulatória (inclusive o choque).

3.º — de origem inflamatória-hepatites:

Neste grupo incluímos a hepatite se-rosa, a hepatite linfangítica (já que o

espaço de Disse é considerado como um espaço linfático) e as lesões inflamatórias propriamente ditas.

4.º — de origem neoplásica:

- a) — primitivas
- b) — secundárias

Eis, sintética e esquematicamente, o que se pode observar, sob o ponto de vista anátomo-patológico, na insuficiência hepática.

FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

A insuficiência hepática, como vimos, se exterioriza por sintomas clínicos e perturbações funcionais e metabólicas.

Já analisamos, ao estudar a exploração funcional, a genese das perturbações das diferentes funções hepáticas, que acarretam desvios dos metabolismos em que o fígado tem participação exclusiva ou importante.

Os sintomas clínicos são a expressão ou da própria alteração do fígado ou de suas íntimas relações com outros órgãos da economia.

Ao lado da incapacidade e inatividade funcional do fígado — **hepatargia de Quinck** — responsável pelo aparecimento das manifestações tóxicas da insuficiência hepática, é preciso considerar também a "intoxicação autolítica" ou "intoxicação hepatolítica de Palmer". A necrose do fígado determina intoxicação por produtos de desintegração celular, de verdadeira autólise hepática.

As células, profundamente alteradas, constituem detritos perigosos para o organismo, libertando toxinas. Formam-se, então, anticorpos, que neutralizam essas toxinas — mecanismo alérgico — e que, ao mesmo tempo, agredem e lesam novas células do fígado. Estabelece-se, assim, um círculo vicioso e fatal, a partir do momento em que se criou uma lesão hepática. A reação orgânica — pela repercussão humoral — agrava a lesão inicial. O organismo defende-se contra seu próprio fígado. E aí está um dos mecanismos de progressão das hepatites e das cirroses (Fliessinger — 1).

ETIOLOGIA

Quando estudamos as formas clínicas da insuficiência hepática, já delineamos o seu aspéto etiológico.

A alta diferenciação celular hepática, a multiplicidade de funções, a dupla condição circulatória, a sinergia funcional com outras vísceras, as relações íntimas com outros órgãos, a participação em funções gerais, faz com que o fígado sofra com facilidade agressões de toda e qualquer ordem. E qualquer desses ataques pode levar à insuficiência hepática.

O fígado debil congenito — colemia familiar de Gilbert e Lereboullet ou “disfunção hepática constitucional” dos americanos — facilita os ataques mórbidos e o aparecimento da insuficiência hepática.

Distinguiremos como causas etiológicas:

- 1.º) Infecções e afecções parasitárias
- 2.º) Causas tóxicas
- 3.º) Distúrbios neuro-endócrinos
- 4.º) Distúrbios nutritivos e carenciais
- 5.º) Distúrbios circulatórios.

1.º) — Infecções e afecções parasitárias

O fígado é uma barreira de defesa aos micróbios e às toxinas. Ele tem funções bacteriopepticas e bacteriolíticas.

a) Infecções agudas —

Praticamente, todos os estados infecciosos agudos podem alterar as funções hepáticas e provocar insuficiências, mais ou menos graves.

Destacam-se, em primeiro lugar, as infecções de localização digestiva: febres tifóides e paratífóides, colibacilose. Depois vêm os estados infecciosos do aparelho respiratório: pneumonias, gripes, bronquites, supurações pleuro-pulmonares.

Extreptococcias, gonococcias, febres eruptivas são também causas responsáveis.

A brucelose não deve ser esquecida. A espiroquetose ictero-hemorrágica e

a febre amarela — apesar da icterícia — não se acompanham de insuficiência hepatocítica.

b) Infecções crônicas —

Tuberculose, sífilis e impaludismo são as três grandes infecções crônicas responsáveis pela insuficiência hepática.

c) Parasitoses —

Amebíase, giardíase e chistosomose são as três parasitoses que merecem um destaque especial.

2.º) — Causas tóxicas

Alcool, arsenicais, fósforo, sulfas, cincofenóis, toxinas intestinais, alguns anestésicos, etc.

3.º) — Distúrbios neuro-endócrinos

Já assinalamos as importantíssimas relações, que existem entre fígado e sistema nervoso central e periférico e fígado e glândulas de secreção interna.

Em certos casos é o fígado o elemento causal de distúrbios nervosos e endócrinos. Outras vezes, porém, o fígado sofre a repercussão de tais distúrbios neuro-endócrinos. Pende e Bufalo descreveram uma série de “síndromes hepáticas — neurogenicas e neuro-endócrinas”.

4.º) — Distúrbios nutritivos e carenciais

As deficiências nutritivas e as carencias de certos elementos, — como as vitaminas, — podem levar à insuficiências hepáticas mais ou menos graves.

Por outro lado, a insuficiência hepática conduz a distúrbios nutritivos e a carencias, também, mais ou menos graves.

De um modo geral a sub-alimentação gera alterações hepáticas e leva ao estado de insuficiência. E, como assinala Eppinger, facilita o ataque toxi-infeccioso.

Também o excesso alimentar pode, por sobrecarga, levar o fígado ao esfacelamento.

Hidratos de carbono, proteínas e gorduras, alterados em suas proporções quanti ou qualitativas podem ser prejudiciais ao fígado.

A influência recíproca entre o fígado e as vitaminas é hoje fartamente conhecida e comprovada.

A avitaminose A pode ser uma das expressões da insuficiência hepática e pode determinar esta insuficiência. Também a carência das diversas vitaminas B repercute sobre o fígado.

De igual forma atuam as vitaminas C — D — E — H e R.

Himsworth e Glynn (25) chegam a considerar dois grupos de hepatites: as toxicopáticas e as trofopáticas.

5.º) — Distúrbios circulatórios e sanguíneos.

Já de há muito se conhece a congestão passiva do fígado no curso da insuficiência cardíaca, que pode chegar até a chamada "cirrose cardíaca".

Conhecem-se também, de há muito as congestões ativas.

Hoje sabemos mais. Sabemos que o fígado é um órgão depósito ou reservatório de sangue, o que lhe dá um papel de grande destaque na regulação da circulação em geral. A circulação do fígado é composta de 70% de sangue da porta e 30% de sangue da artéria hepática. Parece também que o fígado recebe mais oxigênio pela via porta que pela hepática (16).

Actis Dato e Angelino (19) cateterizam o fígado, utilizando a mesma técnica e o mesmo material do cateterismo cardíaco, e verificam que o sangue de origem hepática pura é menos oxigenado que o sangue venoso misturado.

Conhecem-se pouco as perturbações do fígado, consecutivas à trombose ou outras enfermidades da artéria hepática.

Antigamente se dizia que a obstrução da artéria hepática conduzia à necrose do fígado. Hoje, entretanto, se faz a ligadura da artéria hepática, como tratamento da hipertensão porta. E, se os pacientes não morrem por necrose, é porque se administram antibióticos em quantidade. Influe igualmente a distribuição anatômica da artéria hepática e o "quantum" de circulação porta conservada (16).

Ao contrário, os transtornos de origem venosa são bem conhecidos.

As alterações circulatórias do sistema porta não tem, numa fase inicial, ex-

teriorização clínica. Clinicamente, é o "fígado mudo" de Jimenez Diaz, tanto sob o ponto de vista físico, como humoral (hepatograma mudo). No fim de um certo tempo, sobreveem a segunda etapa, a das degenerações celulares e reação conjuntiva.

Instala-se a cirrose, com fígado grande e alterado. Numa terceira fase teremos a necrose dos hepatócitos (6).

Na segunda fase, o hepatograma pode ser mudo e até a punção biópsia negativa. Somente certas provas funcionais — como a bromosulfaleína — e a pesquisa de urobilina no sangue, atestam a insuficiência hepática.

As relações entre o fígado e os glóbulos vermelhos do sangue são de uma importância vital. Não vamos nos referir aqui à anemia perniciosa, em que o transtorno fundamental pode se encontrar numa insuficiência hepática.

O fígado insuficiente não mais fornece, à medula óssea, a *anahemina*, isto é o *hemogen* (formado pela união do fator extrínscio vitamínico e do fator intrínscio hormonal gastro-duodenal e armazenado no fígado) transformado pela *hemogenase de Reimann*.

Mas vamos citar o empobrecimento de glóbulos vermelhos do sangue como causa de insuficiência hepática. A anemia, é causa de degeneração do hepatócito, determina alterações mais ou menos graves, que podem chegar até a necrose. A hipoxemia têm grande influência causal.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da insuficiência hepática se faz pelo estudo minucioso e completo dos pacientes — estudo clínico e funcional.

A clínica, como o dissemos, conserva toda sua soberania e magestade e é indispensável, para orientar e interpretar as provas funcionais.

Nas grandes insuficiências hepáticas, o diagnóstico, de um modo geral, não apresenta dificuldades e não se discute. O conjunto sintomatológico é tão rico e expressivo, que impõe, por assim dizer, o diagnóstico. O hepatograma — quando se tem tempo de fazê-lo, tal a rapidez de evolução em alguns casos — mostra a

profunda alteração hepática, confirmando o diagnóstico clínico.

As dificuldades já são maiores nas médias insuficiências do fígado. Aqui, ao lado da interpretação dos sinais clínicos, é necessário o estudo do hepatograma, empregando a exploração funcional.

É muito mais difícil e complicado é o diagnóstico das pequenas insuficiências hepáticas. Os quadros clínicos são, muitas vezes, imprecisos e insuspeitados. E, até mesmo, o hepatograma pode ser mudo. A exploração funcional deve ser tão completa quanto possível. As próprias circunstâncias, que envolvem o aparecimento do mal, tem que ser muito bem estudadas e discutidas. As formas frustas e monossintomáticas passam, muitas vezes, despercebidas.

Podemos esquematizar o diagnóstico dizendo:

1.º) O diagnóstico da grande insuficiência hepática é **essencialmente clínico**.

A riqueza e evidenciação do quadro sintomatológico, a sua extrema gravidade, permitem e exigem um diagnóstico clínico pronto e imediato. Dele depende a terapêutica enérgica, que vae, talvez, possibilitar a regressão do disturbio máximo.

2.º) O diagnóstico da média insuficiência hepática é **ao mesmo tempo, clínico e laboratorial**.

Aqui, ainda, os sintomas clínicos são bastante numerosos e expressivos, para permitirem o diagnóstico, com muita probabilidade. O fato de não haver sintomas específicos e patognomônicos não permite um diagnóstico absolutamente seguro. Mas o conjunto sintomatológico e as circunstâncias em que apareceram, tornam as probabilidades muito elevadas.

A confirmação nos é dada pela exploração multifuncional. Estes elementos laboratoriais, não só precisam o diagnóstico, como indicam a extensão e gravidade das alterações e perturbações.

3.º O diagnóstico das pequenas insuficiências hepáticas é, **acima de tudo, laboratorial**.

Os sintomas clínicos, escassos e, muitas vezes, pouco expressivos, permitem so-

mente a suspeita da claudicação funcional do fígado.

E' sem dúvida, o hepatograma que vae mostrar o deficit de função hepática. Mesmo, porém, a exploração funcional, em certos casos, se mostra negativa inicialmente e é necessário, então, seguir, acompanhar, controlar e repetir as investigações, para completa e definitiva elucidação.

Em suma quando clinicamente se suspeitar uma enfermidade hepática, é necessário realizar uma exploração funcional completa e bem dirigida.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

A evolução e o prognóstico da insuficiência hepática dependem essencialmente e de um modo geral, da forma clínica com que ela se apresenta.

Assim, a grande insuficiência hepática — de evolução aguda, grave, brutal e rápida — tem um caráter de fatalidade, contra o qual pouco podemos fazer.

A média insuficiência hepática — de evolução aguda, sub-aguda ou crônica — comporta um prognóstico relativamente benigno, em geral. Ela pode, entretanto, revestir um caráter grave, transformando-se em grande insuficiência, com toda sua periculosidade.

A pequena insuficiência hepática, as formas monossintomáticas e frustas — de evolução mais ou menos crônica — tem um prognóstico benigno, já que costumam melhorar com facilidade. Entretanto, recidivam com certa frequência e por influências as mais diversas e apresentam sempre a possibilidade de intensificação e transformação em médias e graves insuficiências.

Além disso, a insuficiência hepática, de pequena e média intensidade, trazem sempre consigo o perigo de uma complicação.

Diminuido o papel protetor do fígado, torna-se mais facil a agressão mórbida — infecciosa ou tóxica. Não só o próprio fígado, mas todo o organismo sente e sofre o desfalecimento das atividades funcionais hepáticas.

Os alarmogenos atuam com mais facilidade e intensidade. A síndrome geral de adaptação, "frequentemente, passa e se transforma em doença de adaptação".

O organismo deixa de ser alérgico ou hiperérgico, para apresentar-se anérgico (anergia hepática de von Pirquet). Não há mais exteriorização do conflito antígeno — anticorpo — alergia — nem destruição imediata do antígeno — hiperergia — mas penetração imediata do antígeno sem reação do organismo — anergia.

Fiessinger e Pezzangora, provaram que, no curso das afecções graves do fígado, há diminuição dos anticorpos. E Fiessinger e Brodin mostraram que o fígado insuficiente se acha em estado de menor resistência em face da tuberculose.

Em suma, a evolução e o prognóstico da insuficiência hepática apresentam variações com o grau e o forma da claudicação e sofrem modificações de acordo com circunstâncias intercurrentes, criadas, muitas vezes pela própria insuficiência.

TRATAMENTO

O tratamento da insuficiência hepática compreende um tratamento medicamentoso e um tratamento dietético fundamental (7).

Em muito poucos casos se pode indicar um tratamento etiológico preciso. Na grande maioria das vezes — nas insuficiências infecciosas — o agente causal é desconhecido.

1.º) Tratamento medicamentoso

Variável é o tratamento medicamentoso com a causa e o quadro sintomatológico. Daremos somente algumas regras gerais e focaremos alguns aspectos terapêuticos modernos.

Regras gerais:

a) “Inundar o paciente com glicose” (Fiessinger). 200 a 300 gramas diárias são necessárias e de preferência pela boca. Se esta via não é possível, pela veia em gota a gota permanente, por proctoclise ou gastroclise por sonda.

E' inútil o soro glicosado sub-cutâneo e inútil também o soro glicosado hipertônico endovenoso. As quantidades de glicose são mínimas.

A associação de insulina ao soro glicosado não mais se utiliza atualmente, **salvo nos diabéticos**. Mesmo as pequenas doses de insulina (5 a 10 unidades) aconselhadas por Bergmann, não mais se justificam. A chamada “ginástica ou massagem de Pribam” não é verdadeira e os estudos de Cori e Cori, mostraram, de forma indiscutível, sua inutilidade e até mesmo sua nocividade (2).

b) Abundância de proteínas:

De preferência sob a forma de dieta hiperprotéica, da qual falaremos adiante.

Aquí, vamos falar da colina e metionina, tão em moda atualmente. Salvo casos de urgência — grandes insuficiências hepáticas — só se devem dar colina e metionina, por via gástrica ou endovenosa, se houver impossibilidade de administração natural, alimentícia (2).

Entre a colina e a metionina, dar preferência à colina. A metionina, realmente, vae, num final, transformar-se em colina. Tem, além disso, a colina uma melhor tolerância gástrica e não tem mau cheiro e não provoca as eructações incômodos da metionina (2).

Lopez Garcia (2) prefere a lecitina, recomendada por Rosenthal.

Em casos urgentes, recorrem-se às transfusões de sangue e plasma ou às injeções endovenosas de amido-ácidos.

c) Vitaminoterapia abundante e variada, por seus efeitos tróficos sobre o hepatócito.

A vitamina A é muito útil e, até mesmo, indispensável. 150.000 unidades por dia.

Da mesma forma as vitaminas B — **complexo** e B-12. A B-1 isolada não deve ser administrada porque tem um efeito antilipotrópico, favorecedor da infiltração gordurosa. — Igualmente é preciso dar vitamina C (1/2 a 1 grs. diária), D e K (quando necessária e de acordo com o tempo da protrombina.)

Aspectos terapêuticos modernos.

a) Antibióticos (quando a causa for infecciosa).

Dos antibioticos, o mais indicado e eficiente é, sem dúvida, a aureomicina, em dose de 1 gr. diária no máximo.

Não se conhecem efeitos prejudiciais da aureomicina sobre o hepatocito e, ao contrário, se lhe atribue uma ação trófica, independente de sua ação antimicrobiana (2).

A aureomicina se seguem, em ordem decrescente de eficácia, a dihidroestrep-tomicina, a penicilina, a cloromicetina e a terramicina (2).

b) ACTH e cortisona

A principal indicação do ACTH e da cortisona se encontra no coma hepático. Aconselham-se doses iniciais elevadas e diminuição progressiva e rápida.

Nas hepatites, a virus é preverível não empregá-los. Se às vèzes, o doente apresente melhoras significativas, parece que diminuam as reações de defesa. A diminuição de positividade das reações de floclulação, por diminuição da gama-globulina é expressão de uma reação de imunidade e até parece conferir imunidade passiva nas hepatites a virus (2).

c) colagogos e colereticos

Os colagogos e colereticos são simplesmente, contraindicados.

d) Transfusões

Duas palavras ainda sobre as transfusões de sangue e plasma, que já referimos ligeiramente, ao tratar da proteino-terapia. E voltamos a considerá-las por sua enorme importância prática. As transfusões são, muitas vèzes, o recurso heróico e salvador, o único meio capaz de restabelecer uma situação de extrema insuficiência hepática.

Em todos os estados de choque — em que o fígado tem papel saliente e está claudicante — mesmo com hemoconcentração e hiperproteinemia total — há indicação formal da transfusão sanguínea — e da transfusão em quantidade suficiente, para compensar a perda de seroalbuminas.

Não se deve, porém, levar ao exagero a ação benéfica das transfusões sanguíneas e pensar que elas regeneram um he-

patocito degenerado. Elas, simplesmente, corrigem situações de emergência, dependentes dos desequilíbrios proteicos.

2.º) Tratamento dietético

O tratamento dietético é fundamental nas insuficiências hepáticas médias e pequenas.

Sinteticamente, podemos dizer que o regimen dum hepático deve ser rico em hidratos de carbono, suficiente em proteínas, com bastante sais minerais e vitaminas, pobre em gorduras e isento de sal. E' um regimen de "proteção hepática".

Um regimen nessas condições preenche os dois requisitos fundamentais para o hepático (Cesar Cardini in 7).

a) ser **antiflogístico**, isto é, desprovido por completo de sal, já que o substrato anatômico dos processos hepáticos conta, quasi sempre, com o elemento inflamatório (7).

b) **estimular o processo de reparação celular hepática e proteger o funcionamento das células ainda não lesadas.** (7).

Algumas pequenas observações sobre a natureza destes regimens é útil fazer.

A riqueza em hidratos de carbono se justifica amplamente, por serem eles indispensáveis ao bom funcionamento do fígado. Além do seu papel de proteção antitóxica, os açúcares estimulam e favorecem a regeneração celular.

A dieta hiperproteica — sem exageros, porém — é, hoje em dia, considerada essencial. Ela substituiu, integralmente, a antiga concepção da restrição proteica. E esta transformação foi o resultado de observações experimentais e clínicas. Seu valor prático se manifesta, principalmente, nas grandes insuficiências agudas e nos cirróticos crônicos em que existe, proticamente sempre nos pacientes não tratados, a infiltração gordurosa, suceptível de regressão e reversão.

Tem a dieta hiperproteica sua base na oferta dos amino-ácidos essenciais (colina, metionina, cistina), que possuem um papel protetor, para a célula hepática e tem uma atividade lipotrófica. A caseína (queixo fresco, 150 gr., leite coalhado) rica em amino-ácidos, está de-

monstrado ser o melhor agente para repôr, — quando ainda existe parenquima suficiente — as proteínas perdidas, por uma dieta inadequada ou uma ingestão insuficiente (2).

Quanto às gorduras, é preciso acentuar que sua supressão total não é, positivamente, necessária. O indicado é sua restrição. Mesmo, porque, é extremamente difícil suportar uma dieta sem gordura. E o hepático necessita, acima de tudo, comer e comer bem. Das gorduras permitidas são preferíveis as vegetais, já que as animais são de digestão gástrica mais difícil.

Uma última palavra, sobre as vitaminas, que, como já dissemos, são absolutamente necessárias e devem ser dadas generosamente, todas elas.

Quanto à vitamina B-1 também já o dissemos — não deve ser dada isoladamente, por ter uma ação antilipotrópica, que favorece a infiltração gordurosa. O que o doente necessita é do complexo B. Um meio fácil de administrar este complexo B é dar levedo de cerveja, na dose de 6 a 8 grs. diárias.

* * *

E' necessário e interessante, quando se estuda a insuficiência hepática, fazer uma pequena referência ao que se chama **hiperbepatia ou hiperhepatismo**.

A hiperhepatia ou hiperhepatismo é uma síndrome de hiperfunção hepática. O fígado trabalha exageradamente, suas funções são excessivamente ativas.

Caracterisa-se a síndrome de hiperfunção hepática, fisicamente por um grande fígado e, funcionalmente, por produção exagerada de bile (hiperbiligenia), por hiperazotemia, e por hiperglicogenia.

Aceita por alguns — principalmente da escola francesa — é a hiperhepatia negada redondamente por outros.

Para os que não a reconhecem, os sintomas, com que se a pretende caracterizar, na realidade não são a expressão de uma hiperfunção hepática.

Os grandes fígados — das cirrôses hipertróficas, dos diabéticos, do gigan-

tismo e da acromegalia e de certas anemias perniciosas — são explicados de outra forma.

Assim, nas cirrôses o fígado grande é o resultado da proliferação fibrosa e da hipertrofia compensadora. No gigantismo e na acromegalia, o fígado aumenta de tamanho como todos os outros tecidos.

Na anemia perniciosa, o fígado cresce para se adaptar a um meio sanguíneo empobrecido.

Da mesma maneira, a hiperbiligenia é dependente de fatores extrahepáticos e é considerada como a consequência de uma destruição exagerada dos globulos vermelhos por envenenamentos (anilina e ácido pirogalico) e certas infecções (espiroquetose ictero-hemorrágica, febre biliosa hemoglobinurica).

A hiperazotemia depende de uma exagerada ingestão de proteínas alimentícias (diabete, por exemplo) ou de uma excessiva destruição das proteínas teciduais como se observa em certas infecções (espiroquetose ictero-hemorrágica, por exemplo).

Quanto à hiperglicemia não se sabe bem ainda hoje como interpretá-la.

Apesar destes argumentos contrários, parece que se pode aceitar a hiperhepatia e a hiperfunção celular do fígado, em certas circunstâncias.

Assim como se admitem e se distinguem síndromes de hiper e de hipofunção para todas as outras glândulas — hipófise, tireóide, pâncreas, suprarrenal, genitais, etc., etc. — não há razão nem fundamento para excluir o fígado deste consenso geral.

Por outro lado, recentemente, Caroli e colaboradores, baseados em constatações biológicas indiscutíveis, demonstraram a existência da hiperhepatia.

No curso de crises de enxaqueca — acompanhadas de aumento do volume e sensibilidade do fígado e de vômitos biliosos abundantes, — constatou Caroli um aumento da velocidade de eliminação, na bile, da bromosulfaleima e uma diminuição da retenção no sangue. Verificaram ainda que ao mesmo tempo, se produz um aumento da excreção dos produtos normais da bile — pigmentos, sais e

colesterina (bile negra dos que sofrem de enxaqueca) (19).

Sem exageros, portanto, devemos aceitar, ao lado da insuficiência hepática, a síndrome de hiperhepatia.

E, assim, Senhores, terminamos a tentativa de "conceituar clinicamente a insuficiência hepática".

E' um relatório longo. Mais longo do que o desejámos. Mas na verdade, não tão longo, como a vastidão e a complexidade do tema o exigem.

Por isso, repito as palavras que disse, ao iniciar este estudo: "não é simples nem fácil conceituar clinicamente a insuficiência hepática".

São tantas e tão numerosas as causas de insuficiência hepática, são tantas e tão profundas as suas repercussões orgânicas, são tantas e tão variadas suas expressões clínicas, que uma síntese integral é difícil e complexa.

A insuficiência hepática desbordou o campo da clínica médica e especialidades afins e adquiriu uma importância fundamental em cirurgia. E' absolutamente indispensável saber, hoje em dia, como funciona e como se comporta um fígado em circunstâncias mórbidas, diversas e em face de uma intervenção cirúrgica iminente.

Da ação e reação do fígado, ante um alarmogeno, pode depender a vida do paciente. Vimos, neste relatório, como o risco cirúrgico aumenta desproporcionadamente, quando a cifra de sero-albuminas é inferior a 28°/oo. A ameaça de morte, por choque ou insuficiência hepática grave, se concretiza, praticamente, sempre, nessas condições.

Eu, pessoalmente, guardo uma amarga e dolorosa lembrança da insuficiência hepática. Duas pessoas caríssimas — cuja recordação até hoje me comove e confrange o coração — morreram ante a violência do ataque hepático e o desmoronamento de sua capacidade funcional e defensiva.

A insuficiência hepática deve ser bem conhecida, para ser bem prevenida e bem tratada.

Se na grande insuficiência, a morte, quasi sempre, é o fim fatal e inelutável, nas médias e pequenas insuficiências, nossa influência pode ser benéfica e salvadora.

BIBLIOGRAFIA

- 1.º — R. de Grailly — "Traité de Médecine" — Lennere, Lenormant Paquiez, Savy, etc. — Tomo VIII — 1948 — Masson & Cie. — Paris.
- 2.º — Andres Lopez Garcia — "Conceptos generales para el tratamiento de las enfermedades del hígado" — Orientacion Médica — Ano II n. 63 — Noviembre — 1953.
- 3.º — Pedro J. Hardoy — Tratado de semiologia e clínica propedéutica" — 3.ª edição — Araoz Alfaro e Bonorino Udaondo — Tomo II — 1931 — Buenos Aires.
- 4.º — Rodolfo Q. Pasqualini — "Stress" — Edição 1952.
- 5.º — Victor Raul Miatello — "Exploracion funcional del hígado" — Orientacion Médica — Ano I n. 5 — 3 — Octubre — 1952.
- 6.º — Andres Lopez Garcia — "O hepatograma mudo" — Orientacion Médica — Ano I — n. 47 — 24 — Julio — 1953.
- 7.º — Victorio V. Olguin — "Patologia Médica" — Biblioteca da Medicina Interna II (segunda parte) — Peritoneo — Pancreas — Hígado e Vias biliares. — El Ateneo — Buenos Aires.
- 8.º — Juan Suros Forns — "Diagnostico funcional y tratamiento de las hepatopatias" — 1945 — Salvat — Editores — Barcelona — Buenos Aires.
- 9.º — B. Varela Fuentes e A. Graña — "Patologia Digestiva" — Edição brasileira 1944 — Editora científica — Rio.
- 10.º — B. Varela Fuentes — "Las ictericias de origen intra-hepatico" — Prensa Médica Argentina — Noviembre 3 de 1943 — ano XXX — n. 44.

- 11.º — B. Varela Fuentes — “La bilirrubine extractible par l'éther” — Acta médica scandinavica — Fasc. I (1950) — vol. CXXXVIII (138).
- 12.º — Pablo Barlaro — “La insuficiencia hepática” — 1943 — El Ateneo — Editorial — Buenos Aires.
- 13.º — H. Roger — “Quelques travaux recents sur la physiologie du foie” — La Presse Médicale n. 55. — 12 Juillet 1939.
- 14.º — Hans Eppinger — “Enfermedades del hígado” — Versión española por Juan Rof Carballo — Editorial Labor — 1940.
- 15.º — Andres Lopez Garcia — “Proteínas” — Orientación Médica — Ano II — n. 80 — 12 Marzo 1954.
- 16.º — Thomaz Mariante — “Estudos de Patologia e clínica” — 1.ª Série Livraria do Globo — P. Alegre — 1936.
- 17.º — José Dutra de Oliveira — “Vitaminas e Amino-ácidos” — Editores: Mario M. Ponzini & Cia. — São Paulo — 1941.
- 18.º — Vicente Baptista — “Vitaminas e avitaminoses” — Editores: Mario Ponzini & Cia. — São Paulo — 1942.
- 19.º — Henry Walter — La pratique de l'exploration fonctionnelle du foie” — Masson & Cie. — Paris — 1953.
- 20.º — Clementino Fraga Filho e José Rodrigues da Silva — “Provas de função hepática” — Medicina Cirurgia Farmácia — Fevereiro — Março de 1947 — vol. 130-131 — Rio de Janeiro.
- 21.º — Clementino Fraga Filho — “Fisiopatologia e clínica da insuficiência hepática” — Medicina Cirurgia e Farmácia — Outubro 1946 — Vol. 126 — Rio de Janeiro.
- 22.º — Clementino Fraga Filho — “Contribuição ao estudo da exploração funcional do fígado — Função glicídica” — Imprensa Nacional — Rio de Janeiro.
- 23.º — Clementino Fraga Filho — “Hepatite por virus” — Rio — 1952.
- 24.º — Alvaro Barcellos Ferreira — “Concepção das icterícias” — Arquivos Riograndenses de Medicina — Ano XIII — Maio de 1934 — n. 3.
- 25.º — H. P. Himsworth — “El higado e sus enfermedades” — Versão castelhana — Editorial Alfa — 1949 — Buenos Aires.
- 26.º — The American Journal of Medicine — “Clinic-pathologic Conference — Hepatit Insuficiency” — Vol. XVI — February 1954 — n. 2 — pág. 272.
- 27.º — Roberto Pasqualin e Riva Moscovici — “Estudos sobre a colinesterase do sôro sanguíneo” — Arquivos de Biologia — Ano XXXVIII — n. 316 — Jan., Fev. 1954 — São Paulo.
- 28.º — Lichtmann — “Diseases of the liver” — Lea e Febiger — Filadelfia — 1949 — 2.ª edição.
- 29.º — F. Rosenthal — “Doenças do fígado e das vias biliares” — Edição brasileira — 1936 — Livraria do Globo — Tradução de Vasco Azambuja.
- 30.º — Vicira Romeiro — “Semiologia Médica” — 6.ª Edição — 1937.
- 31.º — José Casa Sanchez — “Manual de Patologia Médica de M. Bañuelos” — 4.ª edição tomo II — Barcelona — 1943.
- 32.º — Etienne Chabrol — “Les ictères” — Masson & Cie. — Paris — 1932.

- 33.º — B. Varela Fuentes — P. P. Recarte — A. Graña — “Alergia en la pratica clínica” — Esoasa — Calpe, Argentina, S.A. — Buenos Aires — México — 1946.
- 34.º — Pierre Duval, J. Ch. Roux, Goiffon — “Essai sur l'intoxication par les polipeptides” — Presse Médicale n. 91 — 14 Novembre 1934.
- 35.º — Noel Fiessinger — “L'intoxication par les polipeptides” — Presse Médicale — n. 91 — 14 Novembre 1934.
- 36.º — Marcelo Royer — “Higado y Páncreas” — Biblioteca de Semiología de T. Padilla e P. Cossio — El Ateneo — Buenos Aires — 1936.
- 37.º — A. Pedro Pons e outros — “Cirroses hepáticas esplenomegálicas y transtornos de la circulación portal” — José Janés, Editor — Barcelona — 1951.
- 38.º — A Ciba Foundation Symposium — Liver Disease — J. e A. Churchill Ltd. — London — 1951.
- 39.º — Liver Injury — Transactions of the Eleventh Conference — April 30 and May 1.º — 1952 — New York.
- 40.º — Liver Injury — Transactions of the Ninth Conference — April 27 and 28, 1950 — New York.
- 41.º — Oswaldo F. Mazzini — “Insuficiencia hepática en la cirugía del Hígado — El Ateneo — Buenos Aires — 1938.
- 42.º — Clementino Fraga — “Doenças do fígado” — Editora Guanabara — Rio.
- 43.º — Clementino Fraga Filho — “Asma-brônquica e insuficiência hepática” — Revista Brasileira de Medicina — Vol. VII — n. 12 — 1950 — Dezembro — Rio.
- 44.º — J. P. Lopes Pontes — “Icterícia após transfusão de plasma — Seis casos de hepatite de sôro homólogo” — Rev. Brasileira de Medicina — Vol. V — n. 10 — Outubro 1948.
- 45.º — Mariano R. Castex — “Contribución al estudio de algunas formas de hiperlipemias” — La Prensa Médica Argentina — Vol. XLI — n. 24 — 11 de Junio de 1954.