DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS ICTERÍCIAS *

JORGE PEREIRA LIMA **

As icterícias constituem o sinal mais evidente e objetivo de uma hepatopatia, além de constituirem um elemento a mais no quadro clínico de certas afecções biliares, bem como de certas hemopatias. E de tal modo a síndrome ictérica se avantaja na patologia do fígado que Von Bergmann temendo que, na sua ausência, muitos processos hepáticos pudessem passar desapercebidos, julgou importante advertir contra a sua supervalorização.

São ainda de hoje as palavras escritas há mais de 30 anos por Mc Nee — "there must be few sections of medicine around which a larger literature has grown up than the pathology of different forms of jaundice".

Não há mister encarecer a importância de uma correta diferenciação diagnóstica das icterícias. Basta lembrar que duas orientações terapêuticas diametralmente opostas dela dependem.

Ao clínico nem sempre é possivel numa primeira indagação formular um diagnóstico. Não poucas vezes é o curso da doença quem esclarece. E entretanto aqui a precocidade diagnóstica é de suma importância dada a possibilidade da interferência cirúrgica. Daí a necessidade de recorrermos a diferentes tipos de indagação semiótica. Não basta concluir por médica ou cirúrgica uma dada icterícia. Se cirúrgica, é essencial respondermos pela oportunidade ou não da intervenção. Não desobedece assim o clínico à uma preceituação de ordem geral sistematizada por Lord Moyniham — "Surgery has been made safe for the patient; we must now make the patient safe for surgery."

Na tentativa de esclarecer qualquer condição de icterícia, percorre o clínico diferentes etapas. Estudemo-las separadamente.

1 — Etapa clínica

A observação cuidadosa do paciente, o seu interrogatório minucioso, um exame físico adequado são capazes de estabelecer em bases sólidas o diagnóstico patogênico das icterícias em 80 a 90% dos casos. Na grande maioria das vezes o problema será distinguir uma icterícia hepática de uma pos-hepática, uma vez que são raras e de diagnóstico relativamente facil as formas pré-hepáticas. Assim, em 931 portadores de icterícias estudados em 5 grandes instituições americanas — Mayo Clinic, Cook County Hospital, Mount Sinai Hospital, Presbyterian Hospital, Boston City Hospital, — quase 50% eram de icterícia médica. Apenas em 10% compareceu o componente hemolítico. Essa mesma incidência das 3 formas de icterícia é reconhecida por Tumen, no tratado de Bockus.

Entre os elementos que devem ser levados em consideração, citem-se:

a — Idade — Estatìsticamente, a maioria dos casos de icterícia hepatocelular ocorre antes dos 40 anos. Depois dessa idade, a maioria pertence ao tipo cirúrgico.

b — Sexo — As formas crônicas de icterícia hepatocelular, p.ex., as cirroses, predominam no sexo masculino; ao contrário, nas icterícias obstrutivas incompletas há predominância do sexo feminino. A incidência da icterícia pos-hepática completa é maior entre os homens que entre as mulheres.

---

* Relatório do tema oficial da II Jornada de Medicina Sul-Riograndense de Medicina Interna, realizada em Pôrto Alegre, de 23 a 28 de Outubro de 1955.

** Assistente de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre.

c — Dor abdominal — E' um dos elementos de maior valor no diagnóstico diferencial das icterícias. Não é um sintoma proeminente nas formas hepáticas; nessa o desconforto epigrástico é muito mais freqèntemente experimentado, mesmo após os esforços. Há casos, no entanto, em que a sensação dolorosa é intensa, como uma tração, ora mesmo como uma cólica.

Nas icterícias pos-hepáticas por litíase do colédoco a dor é típica. Não há necessidade de insistir nas suas características. Mas o que deve ser lembrado, como o faz Caroli, é que para que a dor tenha valor na diferenciação diagnóstica ela deve preceder de 12, 24, no máximo 48 horas o aparecimento das icterícias.

A dor é a regra nas icterícias por tumor de pâncreas. Nunca é demais insistir nesse ponto, uma vez que é crença geral que a icterícia sem dor é uma das principais características daquela provocada por um tumor de pâncreas. Berk, no Graduate Hospital de Filadélfia, fez um amplo inquérito entre estudantes do 4.º ano de Medicina, internos e residentes, "graduate medical students" e médicos fazendo clínica geral, tendo no máximo, 5 anos de exercício clínico. A todos solicitou que respondessem qual o achado mais frequênte no câncer de pâncreas. Pois bem, 93% responderam ser a icterícia e predominantemente sem dor a verificação mais frequênte nesses casos. Entretanto, continua Berk, a revisão dos arquivos do Graduate Hospital, bem como do hospital da Universidade de Chicago, e mesmo da literatura, registra que a icterícia sem dor surge em apenas 1/4 dos doentes, sendo mesmo de notar-se que nesses frequentemente se desenvolve o sintoma dor tão logo aparece a icterícia. Três, em cada quatro pacientes apresentam dor que é constante, severa, com irradiação posterior. Aumenta com o decúbito e frequentemente mimetiza aquela da úlcera péptica.

Nas icterícias pré-hepáticas a dor é secundária à litíase pigmentar. Nessa situação, uma cólica biliar típica pode desenvolver-se.

d — **Hipertemia** — A hipertemia de início repentino, brusco, acompanhada de calafrios, precedendo de perto o aparecimento da icterícia é sinal quase patognômonico de litíase do colédoco. No entanto, quando ela se desenvolve no decurso mesmo da icterícia, perde um pouco do seu valor como elemento de diagnóstico diferencial, uma vez que com frequência a desenvolvem os tumores da papila. E' rara a hipertemia do tipo descrito nos tumores de pâncreas.

Nas formas hepáticas de icterícia, a hipertermia não atinge grau tão elevado, é do tipo contínuo, frequênte no estádio pré-ictérico, desaparecendo com o desenvolvimento da icterícia.

e — **Natureza dos distúrbios digestivos** — Uma história dispéptica de longa duração, eructações e náuseas pos-prandiais, intolerância aos alimentos gordurosos, é fortemente sugestivo de doença vesicular crônica com consequente colédoco-litíase.

A anorexia é saliente nas icterícias neoplásicas. História recente de constipação ou diarréia em icterícias de idade avançada faz pensar em metástase hepática consequente a carcinoma de colon. Nas neoplasias panceáticas é de extraordinária importância o volume e o aspecto das fezes. A incapacidade da absorção do teor proteico e lipídico do bolo alimentar faz com que as matérias fecais sejam bastante volumosas e com aspecto amanteigado.

Distúrbios digestivos precedendo de uma ou poucas semanas a icterícia — tais como anorexia, náusea, desconforto epigástrico, devem fazer pensar em hepatite infecciosa.

f — **Prurido** — Está ausente nas formas pré-hepáticas não complicadas; pouco frequente, e, se presente, de intensidade leve e de pequena duração nas formas hepatocelulares; nas formas hepatocanaliculares, o prurido pode ser intenso e duradouro, levantando a confusão com as icterícias pos-hepáticas, completas ou incompletas, onde, sobretudo naquelas, o prurido é frequente, persistente e severo.

g — **duração** — As icterícias de duração longa, de mais de 2 anos, sugerem uma forma pré-hepática, hemolítica, ou, então, uma forma obstrutiva intra-hepática primária.

A duração média das icterícias em casos de hepatite infecciosa é de 3 a 4 semanas. Quando excede de 1 mês a duração da icterícia, uma causa extra-hepática deve ser sugerida.

Nas formas hepatocelulares, a hepatite infecciosa, p.ex., a icterícia atinge um máximo de intensidade, mantém-se assim por certo tempo e após declina. Na forma obstrutiva completa a icterícia é usualmente progressiva. A intermitência da icterícia deve fazer pensar em litíase do colédoco e secundàriamente em neoplasia da papila.

Uma história de operação sôbre o trato biliar, de icterícia prévia, de contacto com portadores de hepatite infecciosa, da ingestão de drogas hepatotóxicas, transfusão de sangue ou derivados, bem como da administração de medicamentos por via parenteral até 6 meses do início da icterícia seriam elementos de grande valor na conclusão diagnóstica.

Ao exame físico vale discutir pela melhor orientação diagnóstica a que conduzem os seguintes sinais:

a — **Aumento vesicular** — A presença de uma vesícula grande e palpável é um dos sinais mais úteis ao clínico. Quando a distensão vesicular se instala num repente, junto a uma crise dolorosa e consequente icterícia, trata-se provàvelmente do encravamento de um cálculo no cístico. Quando, no entanto, a distensão vesicular se faz a pouco e pouco, sem ruído, muitas vezes se desenvolvendo antes que a própria icterícia, então as probabilidades diagnósticas se repartem entre tumor de pâncreas, de papila e de baixo colédoco. E' a lei, ou melhor a regra de Courvoisier-Terrier. Não tem valor absoluto, já que em colédoco-litíase há a probabilidade da distensão vesicular. Tem, pois, valor sugestivo e não inteiramente diagnóstico.

b — **Hepatomegalia** — Em geral, não há modificação do tamanho do fígado nas formas pré-hepáticas. Nas formas hepáticas, se determinadas por uma hepatite infecciosa, p.ex., o aumento da glândula é pequeno — 2 a 3 cm. abaixo da borda costal. Nas formas crônicas das icterícias hepatocelulares — hepatites crônicas, cirroses, ex., — a hepatomegalia pode ser acentuada. Quando, em face à uma icterícia acentuada, pode estar-se seguro de que não há hepatomegalia, a regra é tratar-se de uma icterícia hepatocelular.

Nas icterícias pos-hepáticas incompletas, ou não há hepatomegalia ou essa é discreta. Nas formas completas, ao contrário, temporárias ou definitivas, há hepatomegalia e essa pode atingir até mesmo a linha umbical. O fígado é, então, liso, bordo rombo, sensível à palpação, tal como no fígado cardíaco.

Para que uma hepatomegalia tenha valor como índice de estase mecânica, é necessário que o seu tamanho seja proporcional ao grau de retenção biliar. Quando esta fôr insignificante em relação à hepatomegalia — e tratar-se seguramente de uma icterícia obstrutiva — pensar em cirrose biliar, neoplasia hepática, primitiva ou secundária, ou em hidatidose hepática. Nas formas obstrutivas, o fígado, de regra, atinge ràpidamente o volume máximo. Quando, seguros no diagnóstico de uma icterícia obstrutiva, o fígado cresce consideràvelmente, a despeito do tempo, e ultrapassa a linha umbical — pensar em neoplasia maligna.

c — **Esplenomegalia** — As maiores esplenomegalias são encontradas nas formas pré-hepáticas, do tipo hemolítico.

Nas icterícias hepáticas, se agudas como na hepatite infecciosa, p.ex., a esplenomegalia se desenvolve em 10 a 35% dos casos. O baço é mole e apenas sentido abaixo da borda costal esquerda. O achado de um baço maior, p.ex., a mais de 3 a 4 cm. abaixo da arcada costal faria suspeitar de um outro processo que não a hepatite infecciosa aguda. Já nas formas crônicas das icterícias hepatocelulares a esplenomegalia é mais acentuada e mais frequente.

Pràticamente, não há esplenomegalia no início de uma icterícia obstrutiva. Em ictéricos de início recente, o achado de um baço aumentado faria colocar em um plano remoto a hipótese diagnóstica de uma causa obstrutiva. No entanto, o desenvolvimento da cirrose, com consequente hipertensão porta, ou acessos frequentes de colangite no quadro de uma icterícia obstrutiva, justifica cabalmente o aparecimento de esplenomegalia.

d — **Aspecto da urina** — De coloração normal nas formas pré-hepáticas, é escura (coluria) tanto nas formas hepáticas quanto pos-hepáticas.

e — **Aspecto das fezes** — Nas formas pré-hepáticas, a coloração das fezes é normal, ou mesmo mais escura; nas formas hepatocelulares varia a coloração desde o normal até o cinza claro. Nas formas obstrutivas, intra ou extra-hepática, de acôrdo com a maior ou menor obstrução, as fezes assumem aspecto igualmente variável desde o normal até a já clássica "massa de vidraceiro".

Numerosos outros aspectos poderiam ser discutidos. Assim, a presença de ascite, circulação colateral, as aranhas vasculares, o eritema palmar, situações tôdas altamente sugestivas de uma forma hepatocelular de icterícia. Uma palavra apenas em relação ao hálito dos hepáticos, o "fetor hepaticus" por alguns autores considerado patognômonico de claudicação celular. Não é verdade. Butt e Mason, na mais completa revisão sôbre o assunto, verificaram que o "fetor hepaticus" é também encontrado nas formas obstrutivas, na proporção de 2 daquelas para 1 dessas. E o seu aparecimento seria independente da bilirrubinemia e da situação funcional do fígado.

2 — Etapa laboratorial

A — Provas Funcionais

Não basta que se suspeite da causa de uma icterícia. E' imprescindível que se a confirme. Não basta que se julgue obstrutiva e se indique a cirurgia. E' indispensável conhecer se o fígado suportará ou não a sua "prova funcional máxima que é o ato operatório". Para uma e outra situação recorre o clínico às chamadas provas funcionais do fígado. Seu número é hoje já incontável. Dia a dia surgem provas ou testes que melhor permitam uma diferenciação diagnóstica segura. Mas o que urge não é a descrição individual de cada uma, muito menos a sua avaliação. O que importa, segundo Popper, seria a sua organização em sistemas ou perfís que permitam uma melhor análise do paciente, correlacionando a sua fisiologia anormal com as manifestações clínicas.

Assim, de um lado temos as provas que indagam a função do parênquima: os testes de floculação, a prova do ácido hipúrico, a esterificação do colesterol, a serinemia e o complexo protrombínico. De outro lado, aquelas que provam a permeabilidade canalicular — urobilinogênio fecal, a fosfatasemia alcalina, a colesterolemia total e a lipemia. A bilirrubinemia e a urobilinuria seriam índices de ambas as situações — funcional e anatômica.

A verificação sistemática da bilirrubinemia em todo ictérico se impõe. E' a glicemia do diabético, no dizer de Eppinger. Não vamos entrar aqui em considerações a respeito do metabolismo da bilirrubina, nem na complexa discussão dos conceitos unicistas ou dualista da mesma, senão, apreciar tão sòmente o seu valor no diagnóstico diferencial das icterícias.

Se é alta a bilirrubinemia total, mantendo-se normal a fração que reage direta e imediatamente — bilirrubina que reage ao têrmo de 1 minuto (Malloy-Evelyn) — estamos em face de uma icterícia pré-hepática.

O aumento isolado da fração direta imediata, mantendo-se normal a bilirrubinemia total é uma das manifestações mais precoces da hepatite a virus, mesmo em relação aos testes de floculação. E mais, situação similar no declínio da icterícia a virus expressa a persistência da atividade do processo.

No entanto, o fracionamento das bilirrubinas não teria valor algum uma vez constituida a icterícia, no diagnóstico diferencial das formas hepáticas e pos-hepáticas. E' essa a nossa experiência em singular acôrdo aliás com os que de mais perto se têm dedicado ao problema.

O valor da bilirrubinuria é bastante limitado. Na prática, a sua importância fica reduzida às seguintes situações:

a — nas formas pré-hepáticas, onde ela está ausente;

b — nas hepatites a virus, onde ela surge no período pré-ictérico, servindo, pois, ao diagnóstico precoce;

c — nas hepatites a virus na fase de declínio, onde ela desaparece antes mesmo que os níveis bilirrubinêmicos atinjam a normalidade.

A apreciação da urobilinuria é um dos processos mais valiosos no reconhecimento de uma doença hepática. O seu valor diagnóstico mais do que qualquer outro teste repousa num exato conhecimento de sua fisiologia. Formada no intestino à custa da redução bactérica da bilirrubina, parte é excretado com as fezes e parte é reabsorvido, chegando ao fígado, onde novamente é excretado. Pequena porção escapa ao fígado normal e é eliminada pela urina em quantidades não maiores que 3 mg. em 24 horas.

Êsse esquema nos permite compreender a influência preponderante de 2 fatôres:

a — permeabilidade das vias biliares, facultando a chegada de bilirrubina no intestino e consequente formação de urobilinogênio;

b — integridade do parênquima que permite a apreensão da maior parte do urobilinogênio que lhe chega do intestino.

Nas formas pré-hepáticas há maior quantidade de urobilinogênio fecal. A urobilinuria estará normal ou pouco aumentada, dada a integridade funcional do parênquima.

Nas formas pós-hepáticas o cromogênio está normal ou ausente, conforme a obstrução seja incompleta ou completa.

Nas icterícias hepatocelulares há aumento de urobilinuria, dada a incapacidade da célula nobre manusear o urobilinogênio que lhe chega.

No entanto, dado que a suspensão do fluxo biliar é comum nas icterícias hepáticas, há necessidade de pesquisa reiterada da urobilinuria, diária ou em dias alternados, durante 8 a 15 dias.

Na correta interpretação dos achados, é claro que devem ser levados em consideração os fatôres capazes de alterá-los, tais como a insuficiência renal, a formação extra-intestinal de urobilinogênio, etc.

As provas de floculação e turvação não são, na realidade, provas de função hepática. Expressam tão sòmente, perturbações no metabolismo das proteínas sem interrogar as causas. Dada a frequência com que as proteínas se alteram nas afecções hepáticas, valem êsses testes na exploração funcional do órgão. De um modo geral, podemos afirmar que os testes de floculação e turvação medem realmente é a estabilidade das proteínas do soro. A floculação, a precipitação ou a turvação se desenvolvem se houver:

a — diminuição ou alteração qualitativa de albumina e ou alfa-globulina ambas de origem hepatocítica;

b — aumento nos lipídios do soro;

c — aumento da gama-globulina, de formação retículo-endotelial.

Ao contrário, a inibição dêsses fenômenos se processará em consequência da presença de certos fatôres no sangue, talvez lecitina.

O conhecimento dêsses fatos permite estabelecer que:

a — a reação de cefalina-colesterol depende bàsicamente da alteração qualitativa ou quantitativa da albumina ou da alfa-globulina e, secundàriamente, do aumento da gama-globulina. O fator de regurgitação tem pequena influência na positividade da reação. Porisso, essa última se verifica nas icterícias hepatocelulares e nas formas obstrutivas, seguindo-se à infecção biliar.

b — a turvação do timol dependeria dos mesmos fatôres, aos quais se acrescentaria a influência dos lipídeos do soro e das lipoproteínas. A positividade dessa reação seria encontrada nas mesmas situações que a reação de cefalina-colesterol.

c — a turvação do sulfato de zinco (reação de Kunkel) depende bàsicamente do aumento da gama-globulina, mas é notavelmente influenciada pelo fator de regurgitação biliar. Daí a sua normalidade ou mesmo apresentar valores notàvelmente abaixo do normal em casos de icterícia obstrutiva, mesmo quando existem lesões parenquimatosas.

d — a prova da gama-globulina (PGG) depende fundamentalmente da elevação da gama-globulina.

As provas de ácido hipúrico, da galactose, da esterificação do colesterol, a apreciação da serinemia, bem como da protrombinemia e a resposta dessa última à administração parenteral de vitamina K mediriam, dentro de limites, a função parenquimatosa.

Uma palavra mais a respeito dessa última prova. Teste grosseiro de exploração da função hepática, com enorme margem de êrro, fez com que um conhecimento mais íntimo da bioquímica da hemostasia e a influência exercida pelo fígado, permitisse a sua substituição pela verificação dos tempos de próacelerina e próconvertina.

Num dos mais completos estudos sôbre o tema, Alagille, em trabalho experimental e clínico, verifica que o deficit em protrombina e próconvertina é precoce, anterior mesmo aos testes de floculação, e efêmero, desaparecendo nos primeiros 6 dias da icterícia hepatocelular. O prolongamento da deficiência em próconvertina, bem como a sua intensificação seriam de alto valor prognóstico. O aumento do tempo de procelerina seria da mais alta gravidade.

Nas icterícias obstrutivas, a deficiência em protrombina e em proconvertina só se faria notar após a exaustão das reservas de vitamina K, isto é, ao cabo de 2 a 3 semanas. O tempo de próacelerina está, ao contrário, diminuido. Disso tudo decorreria a importância diagnóstica, pois se numa icterícia de 3 semanas de duração houver:

a — deficiência em protrombina e proconvertina acompanhadas de excesso de proacelerina, pensar em icterícia obstrutiva;

b — deficiência em protrombina e proconvertina acompanhadas de proacelerina normal, pensar em icterícia hepatocelular.

As provas que bàsicamente testam a permeabilidade canalicular são: fosfatasemia alcalina, o colesterol total, a lipemia e o urobilinogênio fecal.

A fosfatasemia alcalina, cujos valores normais pelo método de King-Armstrong vão até 13 U %, seria para alguns de imprescindível indagação nas icterícias. Sua elevação no soro, a par do exagero da atividade osteoblástica, estaria na dependência da obstrução ao fluxo biliar. Alguns autores aceitam, no entanto, que deva haver forçosamente uma maior produção de fosfátase alcalina por parte dos colangíolos, explicável pelo estímulo da bile regurgitada.

Seus valores limites além dos quais expresse icterícia obstrutiva são variáveis de autor para autor. O que parece certo, no entanto, é que êsses não podem ser estabelecidos com precisão porque realmente não existem. Isto é, podemos encontrar icterícias hepáticas com alto teor de fosfátase alcalina, como também podemos verificar icterícias obstrutivas com teor normal, baixo ou pouco aumentado.

De qualquer maneira, vale a regra de que a intensificação de uma icterícia acompanhada de uma elevação da fosfatasemia é altamente sugestiva de uma forma obstrutiva.

As demais provas são demasiadamente conhecidas para que nos demoremos nelas.

De tudo o que foi dito, devemos tirar as seguintes conclusões:

a — provas de função parenqumatosa alteradas ao longo de provas de regurgitação normais, pensar em icterícia hepatocelular.

b — provas de função parenquimatosa normais ao lado de provas de regurgitação alteradas, pensar em icterícia obstrutiva, incluindo, é claro, a forma obstrutiva intra-hepática, só distinguível pela história clínica, biópsia ou laparotomia.

c — se ambas as provas estiverem alteradas, devemos dar suma importância aos testes de floculação. Se êsses discordarem, maior importância cabe à negatividade da reação de Kunkel, em primeiro lugar e posteriormente à positividade das reações de Hanger e Mac Lagan.

Assim, se a reação de Kunkel fôr negativa, o caso deve ser considerado como obstrutivo, não importando a positividade das outras reações. Essas atestariam, simplesmente, lesão secundária do parên-

quima. Se, ao contrário, as reações de Hanger e Mac Lagan fôrem positivas, a icterícia é considerada médica, com exceção da forma obstrutiva infectada.

B — **Tubagem duodenal**

Quando corretamente feita e devidamente interpretada é a tubagem duodenal recurso valioso no diagnóstico diferencial das icterícias.

Assim, nas formas pré-hepáticas, do tipo hemolítico, há uma exagerada concentração do pigmento biliar na bile hepática que toma, então, uma cor amarelo-avermelhada. A microscopia revela aqui um precipitado anormalmente grande de bilirrubinatos.

Nas icterícias hepáticas, do tipo hepatocelular, no acme de sua evolução obtém-se à sondagem líquido duodenal amarelo, apesar da acolia. Quando isso não se observa espontâneamente, basta que se instilem 20 cm3. de novocaina a 1% para que, de imediato, se obtenha líquido amarelo. Na experiência de Varela Fuentes apenas em 13% dos portadores dêsse tipo de icterícia obtém-se sòmente líquido duodenal incolor, apesar da instilação de novocaína. No entanto, a repetição da sondagem, 2 a 3 vezes numa semana, determinará o aparecimento do líquido de cor amarela. Outro dado frequente nesse tipo de icterícia é a ausência de bile B, em cuja interpretação não há muito acôrdo entre os autores. No entanto, um elemento importante na sua diferenciação diagnóstica é o fato de que 50% dessas vesículas reagem ao estímulo colecinético após a administração de novocaína a 1%.

Realmente o grande mérito da tubagem duodenal no diagnóstico diferencial das icterícias está na positivação da natureza obstrutiva de uma icterícia, bem como na sua diferenciação nas formas obstrutivas completa e incompleta.

A ausência de escorrimento biliar observado em sondagens repetidas é um sinal quase de certeza de obstrução neoplásica das vias biliares extra-hepáticas. A icterícia é intensa e progressiva porque é total a obstrução, não involuindo o processo neoplásico. Apenas fazem exceção as neoplasias da papila, onde a icterícia é, em regra, intermitente, pois que dada a natureza do processo tumoral elas têm grande tendência a esfacelarem-se, a se ulcerarem. São tumores que sangram com imensa facilidade, donde um valioso sinal que nos fornece a tubagem duodenal — a aparição constante de sangue na sondagem de um caso de icterícia intermitente deveria sempre fazer pensar em neoplasia da papila.

Nas obstruções incompletas, ao contrário, a resposta do sistema biliar ao estímulo colecinético é variável, mas o que importa aqui é que se obtém bile A e C, podendo não encontrar-se bile B. As variantes serão determinadas pelo estado órgano-funcional do sistema biliar extra-hepático. De passagem, lembremos a chamada resposta paradoxal frequentemente verificada nas obstruções baixas do colédoco. Aqui, a bile reprezada pela obstáculo é concentrada progessivamente pela maior reabsorção de água, assemelhando-se, então, à bile vesicular. Origina-se assim uma concentração apreciável da bile que se obtém em jejum antes do estímulo. Logo após êsse, flue a bile clara, tipo duodenal. O paradoxo está em que a bile mais escura é obtida antes da excitação, fluindo depois a bile clara.

Nas formas obstrutivas incompletas, a exceção é a resposta negativa à sondagem duodenal. Entretanto, quando isso acontece a regra é o seu desaparecimento dentro de 3 a 4 dias. E' excepcional a obstrução completa, irredutível na dependência de um cálculo, p.ex. No entanto, isso pode desenvolver-se no encravamento do cálculo na papila, ou então no desenvolvimentos de lesões inflamatórias no desfiladeiro colédoco-duodenal que, diminuindo mais a luz, terminam por fazê-la desaparecer.

A microscopia biliar teria enorme importância. Os trabalhos de Lahey, Wilkinson, Bockus e, entre nós, Gallizzi, demonstram à saciedade a importância do achado de cristais de colesterol e bilirrubinato de cálcio como índices de litíase biliar e consequente sugestão diagnóstica. No mesmo sentido valem os diferentes elementos que expressam a inflamação nos diversos segmentos da árvore biliar extra-hepática.

Pavel empresta à tubagem duodenal o elemento de maior valor no diagnóstico diferencial das icterícias. As chamadas

provas de função outro mérito não teriam senão o de fornecer uma preciosa indicação sôbre o estado geral do paciente e, pois, da oportunidade ou não da interferência cirúrgica. Da fração

$$\frac{\text{atividades das células de Kupffer}}{\text{atividades das células parenquimatosas}}$$

onde o numerador condiciona a produção dos pigmentos biliares e o denominador o fluxo biliar, deduz o autor húngaro a sua concepção patogênica das icterícias bem como daí infere senão o único, pelo menos o melhor critério no diagnóstico diferencial das icterícias.

C — Etapa radiológica

O estudo radiológico das vias biliares extra-hepáticas, bem como do estômago e do duodeno são capazes de, em certas circunstâncias, trazerem substancial esclarecimento na diferenciação das icterícias.

O valor da colecistografia foi bastante discutido. Embora admitindo-se como certo que as modernas substâncias de contraste não sejam nocivas ao hepatócito, mesmo claudicante, o certo é que o seu valor na visualização da vesícula, e, consequentemente, dos canais excretores, fica limitado pela bilirrubinemia ou, então, pela maior ou menor intensidade da insuficiência parenquimatosa. Assim, Readinger, valendo-se do Telepaque, estudou 43 casos de hepatite a virus. Concluiu pela inutilidade da colecistografia em tal situação, desde que a bilirrubinemia ultrapassasse de 11 mg%, ou a retenção de bromossulfaleína fôsse igual ou superior a 30% nos primeiros 45 minutos. Caso contrário, na experiência dos autores, 90% tiveram colescistograma positivo, 1/3 dos quais sòmente o apresentaram após dose dupla do contraste. A conclusões similares chegou Fraga Fo., no Rio de Janeiro.

Porisso, por essa dependência ao estado anatômico dos canais biliares intrahepáticos, não dá Popper valor à colecistografia no diagnóstico diferencial das icterícias.

Ottenberg acredita que o enchimento vesicular bem seguido de um normal esvaziamento vesicular insuficiente seguir um enchimento vesicular bom, o mais provável é que se trate de uma icterícia obstrutiva. A negatividade do colecistograma não teria valor no diagnóstico diferencial das icterícias.

Borak, em 1943, utilizando-se da colecistografia em que o contraste é utilizado pela via endovenosa, como um elemento a mais no discernimento de alguns fatôres patogênicos das icterícias. Normalmente, o corante administrado por via endovenosa é, no fígado, misturado com a bile. Simultâneamente, parte é levado para a vesícula e parte para o colédoco, de onde é eliminado para o duodeno. O exame radiográfico, feito 14 horas após, evidencia a presença do contraste na vesícula e no colon. A sua existência aqui postula a permeabilidade do colédoco. Afastando a obstrução litiásica, Borak assim resumiu as suas conclusões:

Vesícula	Contraste no colon	Diagn. presuntivo
Dilatada	ausente	tumor de cabeça do pâncreas
Não visualizada	ausente	tumor do colédoco
Não visualizada	presente	tumor vesicular

A colangiografia intra-venosa trouxe inicialmente muita esperança em relação ao pronto esclarecimento de uma síndrome ictérica. A opacificação das vias biliares independentemente do tempo vesicular constituiria, não há dúvida, notável avanço na propedêutica das icterícias. O confronto dos resultados da colangiografia intravenosa e das taxas de bilirrubinemia e de retenção da bromossulfaleína evidenciou, desde logo, a pequena contribuição que ela poderia trazer ao diagnóstico das icterícias. Caroli, em janeiro de 54, apresenta 110 observações de doentes portadores de síndrome coledociano onde foi utilizada a colangiografia intravenosa. Desde que a bilirrubinemia ultrapasse de 3 mg.% é bastante provável a inutilidade da prova, dada a hipertensão endocanalicular. Nos casos em que, ao contrário, não há retenção biliar ou essa é discreta, a prova da bromossulfaleína seria de capital importância na indicação e judiciosa interpretação dos resultados. Salvo raras exceções — alterações isoladas das proteínas sanguíneas — pode esperar-se a visualização colangiográfica se a retenção da BSP fôr inferior a 20%. A colangiografia intravenosa

é, em regra, negativa se a retenção de BSP atingir ou fôr superior a 30% em 45 minutos.

A idênticas conclusões chegaram Sutton, Cohen, Orioff, etc.

O exame radiológico do duodeno pode revelar importantes sinais para o diagnóstico das icterícias. O aumento e a irregularidade da papila, a distorção da região peripapilar, bem como a diminuição da sua flexibilidade e distensibilidade, a ausência de atividade peristálica ao redor da papila, a luz duodenal estreitada, a vesícula palpável fluoroscòpicamente, denteamento vesicular no bordo duodenal convexo seriam dados de extrema valia na feitura do diagnóstico de tumor da papila.

Da mesma maneira, o estudo radiológico do estômago e duodeno é capaz de fornecer valiosas informações quanto à possibilidade de um tumor de pâncreas no determinismo patogênico da icterícia. Em geral, as primeiras alterações se localizam no bordo interno, côncavo de D2. A diminuição ou ausência do peristaltismo; denteamentos, um ou vários, sobretudo suprapapilar, na superfície interna de D2; sinal do 3 invertido, bem como alteração na mucosa duodenal seriam as primeiras alterações radiológicas expressivas de tumor maligno da cabeça de pâncreas. O alargamento do arco duodenal, bem como a invasão local da mucosa e consequente fixação, irritabilidade, espessamento e ulterior destruição seriam já sinais tardios do processo maligno.

D — Etapa histo-patológica

Não há dúvida que o notável desenvolvimento que a Hepatologia vem sofrendo nesses últimos anos deve-se à enorme contribuição trazida pela biópsia hepática. Precisamente aqui, no diagnóstico diferencial das icterícias, é um dos setores onde mais exata é a sua indicação e mais precisa a sua contribuição. Bjornoboe e cols., num estudo de 1164 casos, concluiram que há indicação para a biópsia em 4% das icterícias médicas e 13% do material cirúrgico, precisamente os casos onde a clínica ajudada das provas funcionais não firma o diagnóstico. Nas icterícias médicas, a incerteza diagnóstica foi reduzida de 4 para 0,4%. Para Schiff, a biópsia hepática seria de maior valor que as assim chamadas provas funcionais, mesmo quando usadas em combinação; indo mesmo mais longe, conclui que, em certo sentido, o valor da biópsia superaria o contingente de resultados aduzidos pela clínica e pelas provas de função, ambas associadas.

Tyor e Cayer, numa série grande de ictéricos, concluem que os resultados clínicos e histo-patológicos coíncidiram em 84% dos casos; em 4% os reseultados histo-patológicos coíncidiram com os resultados laboratoriais, alterando as implicações de ordem clínica; em 8% a biópsia acrescentou ou alterou os dados clínicos e laboratoriais associados, tendo sido inadequada ou enganadora em 4% dos casos. Mas o que vale sobretudo é que o acréscimo da biópsia aos resultados clínicos e laboratoriais permitiu a feitura diagnóstica de certeza em 94% dos casos.

Popper, num estudo sôbre 192 pacientes, concluiu que os diagnósticos clínico-laboratoriais foram melhorados em 3,6%; ao contrário, em 5,3% o diagnóstico da biópsia sem conhecimentos dos achados clínicos e laboratoriais diferiu do diagnóstico final e, pois, com tôda a probabilidade, estavam errados.

Numerosos outros autores têm evidenciado a importância da biópsia hepática no diagnóstico diferencial das icterícias (Roholm e Iversen, Roholm e Krarup, Cogswell, Sherlock, Volwiler, Jones, Caroli; etc.)

Nas icterícias obstrutivas as lesões fundamentais exprimiram a sobrecarga do fígado em pigmentos biliares. Nas células hepáticas êsses se apresentariam como granulações amareladas; nas células de Küpffer e nos sinusóides os pigmentos assumiram o aspecto de massas mais impartantes e esverdeadas. Os capilares biliares estão dilatados, bem como as suas ramificações intratrabeculares. O amoldamento dos cilindros biliares à sua morfologia dá lugar ao aspecto descrito na literatura como " ramificações de veado".

A sobrecarga pigmentar e com ela a dilatação dos capilares biliares é inicialmente centrolobular e só posteriormente periférica, não havendo ainda conhecimento da causa dessa predileção.

Nas formas extra-hepáticas as células parenquimatosas estão íntegras. Apre-

sentam, mesmo, no dizer de Albot, um aspecto mais escuro que o normal. São mantidas as proporções entre o epitélio e os capilares, bem como é nítida a estrutura radiada no lóbulo.

Como características próprias e, por assim dizer, patognomônicas da obstrução extra-hepática, citam-se:

a — dilatação dos dutos biliares nos espaços porta, podendo conter bile e microcálculos.

b — os lagos biliares, caracterizados por um acúmulo central de bile extravazada, circundando por um halo mal corado de células hepáticas degeneradas, do tipo "feathery". Nos espaços porta haveria tendência para a formação dos granulomas biliares. Schiff, Popper, Caroli, e outros consideram êsses dados como diagnósticos da obstrução extra-hepática, embora Ricketts excepcionalmente os tenha visto em casos de obstrução intra-hepática.

c — necrose periférica focal, com rarefação citoplasmática dos hepatócitos pigmentados — são os infartos biliares.

Entretanto, se essas são características suficientes para estabelecerem o diagnóstico de obstrução extra-hepática, a sua ausência, em absoluto, exclue tal formulação.

A multiplicação dos dutos biliares na zona porta — os néo-canais de Hering, no dizer de Albot — seria para alguns elemento de maior importância na caracterização diagnóstica. Resultado, talvez, da desdiferenciação das células nobres periportais, êles se apresentariam como alongados, tortuosos, de luz ampla, contendo bile, exsudato purulento, ou ambos, e atapetados por um epitélio cúbico alto. Seriam, talvez, uma resposta à pressão aumentada ou à irritação biliar.

A proliferação do tecido conjuntivo, das células de Kupffer, e um infiltrado redondo celular nos sinusóides completariam o quadro.

A variedade obstrutiva intra-hepática é de diagnóstico bem mais dificil. Numerosas têm sido as causas propostas para o seu determinismo étiopatogênico — a metiltesterona, arsênico, a "cura do sono", o vírus A ou B da hepatite infecciosa. A natureza obstrutiva do processo estaria, de certa maneira, fundamentada nos achados de uma dilatação enorme, aneurismática, dos capilares biliares intra-hepáticos, e o seu enchimento por uma bile densa e concentrada. Nem o número, nem o tamanho dos cilindros biliares seriam índices fiéis da diferenciação entre as formas extra e intra-hepática de icterícia.

As suas características principais, para uns, seriam as alterações inflamatórias na área limite entre o espaço porta e o parênquima, bem como um exsudato, agudo ou crônico, em tôrno e dentro dos colangíolos. Êsses fariam as vezes de ninhos em tôrno dos quais o exsudato se desenvolveria e concentraria. Há, além disso, proliferação de pseudo-dúctolos. Embora possuidores de luz e comunicação com o sistema ductal pré-existente, há aqueles que acreditam que os pseudo-dúctolos representam apenas células hepáticas regeneradas num estágio de maturação interrompida.

A integridade das células parenquimatosas parece existir em algumas dessas formas — a arsenical, p.ex.. Na forma viral, embora aceita por muitos a integridade do parênquima — Watson, Hoffbauer, Hanger, Caroli, etc. — é negada por Gall e cols. Para êsses, bem como para Dible e cols., as células parenquimatosas apresentariam as mesmas alterações que na forma banal, comum, apenas que em grau menos acentuado. Chamaria mais a atenção a pericolangite de que as alterações parenquimatosas.

Nas icterícias hepatocelulares os quadros histopatolóligicos seriam variáveis de acôrdo com as situações etiopatogênicas. Pela frequência com que surgem na clínica, importa conhecer os quadros das hepatites infecciosas — específica e inespecífica — e tóxica.

Na hepatite viral, os aspectos fundamentais dizem respeito às lesões hepatocelulares e a reações inflamatórias. Entre as primeiras, descrevem-se a dissociação das células hepáticas, o caracter difuso das lesões parenquimatosas, com necrose de células isoladas. A reação inflamatória é constante e pode, mesmo nos casos mais leves, predominar sôbre a participação epitelial. De predominân-

cia na área periporta, constituindo o que alguns autores chamam de "triadite", pode extender-se à região intra-lobular. As células de Kupffer apresentam sinais de atividade — em grande número, estão aumentadas de volume e em atividade fagocitária. A trama de reticulina é bem conservada.

A pericolangite, a proliferação de pseudo-túbulos são encontradas nessas formas de icterícia. Da mesma maneira, a retenção de pigmentos, a estase biliar que para alguns autores — Caroli, Lucké, Mallory — têm importância fundamental na patogenia dêste tipo de icterícia.

Os quadros n.º 1 e 2, respectivamente de Weisbrod e cols. e de Popper e cols. resume as principais características diferenciais entre as icterícias obstrutivas e hepatocelulares de um lado, e entre as hepatites infecciosas e tóxicas de outro lado.

Lembre-se, no entanto, que essas são características gerais dos diferentes processos aqui estudados. Nas hepatites, p. ex., quanto maior fôr o tempo que medeia entre o início da doença e o instante da biópsia, tanto mais apagadas serão as suas características e mais dificil o diagnóstico. Ao contrário, nas icterícias obstrutivas, quanto mais longa a evolução do processo, melhor se definem os traços que lhe dão a personalidade histopatológica.

Por fim, as icterícias pré-hepáticas não alteram a estrutura do órgão. Aliás, a negatividade do achado é um dado positivo a favor dessa última hipótese diagnóstica.

Mesmo que tenhamos com seguro critério e adequada interpretação analisados um a um os dados de ordem clínica, laboratorial e histopatológica, surgirão casos não muito raramente em que a conclusão diagnóstica final exige outras perquirições. E antes de submetermos o paciente à laparotomia exploradora é possivel com bastante segurança a realização da laparoscopia. Essa servirá não apenas para a obtenção de novo material de biópsia, agora feita não às cegas, mas dirigida, como também à análise de coloração do fígado — cromodiagnóstico — o seu volume, a sua superfície, bem como o estudo da vesícula biliar. Kalk, na Aelmanha, Caroli, na França e Royer, na Argentina, têm sido os que maior desenvolvimento têm dado a êsse setor semiótico.

Royer, valendo-se da laparoscopia, desenvolveu a colângiografia laparoscópica. Técnica ainda não acessível à rotina, de segurança discutível e discutida, suas vantagens teóricas são no entanto óbvias.

Mesmo entretanto, percorrendo um a um os meios propedêuticos de que se pode utilizar, com certa frequência o clínico entrega ao cirurgião a solução do problema. E de ventre aberto, com acesso extremamente facil às vias biliares, tendo à disposição e ao manuseio meios valiosos e sensíveis de exploração — como a colângiografia, e a radiomanometria — não pode mesmo assim algumas vezes o cirurgião decifrar a causa da icterícia.

BIBLIOGRAFIA

1 — Alagille, D. Le complexe prothrombique dans l'exploration fonctionelle de la cellule hépatique. Revue International d'Hépatologie, 1, 1, 1954.

2 — Albot, G. — Les formes anatomocliniques de la cholostase intra-hépatique, em Albot, G., Poilleux, F. — Le Foie et la Veine Porte — Masson et Cie., Paris, 1955.

3 — Albot, G., Poilleux, F. — Le retentissemente hépatique de la stase biliaire et les cirrhoses cholostatiques,, em Le Foie et la Veine Porte — Masson et Cie., Paris, 1955.

4 — Barker, M.H., Capps, R.B. — Gastrointestinal manifestations of acute and chonic infectorous hepatitis — Review of Gastroenterology, 14, 9, 1947.

5 — Barlaro, P. — Las ictericias — El Ateneu, Buenos Aires, 1946.

6 — Bengolea, A. J., Velasco Suarez, L. — El Sondeo Duodenal — 2.ª Ed. Editorial Guillermo Kraft Tmta., Buenos Aires, (sem data).

7 — Blanco-Morales, C., P., Viñuela Herrero, A. — Étude anatomo-clinique d'un cas de maladie de Hanot avec biopsie du foie et de la rate. — Revue International d'Hépatologie, 7, 1099, 1956.

8 — Bjrnoboe, M., Iversen, P., Trautner, K. — Obstructive jaundice with negative findings at operation — Acta Medica Scandinavica, 141, 249, 1952.

9 — Berk, J., E. — Diagnosis of carcinoma of the pancreas — in Postgraduated Gastroenterology — Edited by Bockus, H. — W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1950.

10 — Bollman, J. — Direct and indirect Van den Bergh reacting bile pigment Gastroenterology, 25, 615, 1953.

11 — Butt, H.R., Mason, H., L. — Fetor hepaticus: its clinical significance and attempts at chemical isolation — Gastroenterology, 26, 829, 1954.

12 — Caroli, J. — em Cachera, R., Caroli, J., Bolgert, M. — Maladies du foie, des Voies biliaires et du pancreas. Les Éditions Médicales Flammarion, Paris, 1951.

13 — Caroli, J., Étevé, J., Charbonnier, A. — Les ictères hépatolytiques prolongés — em Albot, G., Poilleux, F. — Le Foie et la Veine Porte — Masson et Cie., Paries, 1955.

14 — Caroli, J., Paraf, A., Etévé, J. — Étude histopathologique de la rétention biliaire — Sémaine des Hôpitaux de Paris, 17, 743, 1950.

15 — Caroli, J., Ricordeau, P. — La laparoscopie dans le diagnostic des ictères par rétention. Revue International d'H.patologie, 7, 951, 1955.

16 — Cazal, P. — Histopathologie du foie — Masson et Cie., Paris, 1955.

17 — Cazal, P. — La ponction biopsie du foie — Vigot Frères, éditeurs, Paris, 1949.

18 — Charbonnier, A., Cyffers, B., Schwartz, D., Vessereau, A. — Discrimination entre ictères medicaux et chirurgicaux a partir des résultats de l'analyse életrophorétique des proteínes du sérum — Revue International d'Hépatologie, 7, 1039, 1956.

19 — Charbonnier, A., Faron, G. — Bilirubine indirecte et bilirubine directe — Revue International d'Hépatologie, 3, 314, 1955.

20 — Coleman, P.N. — Anomalous findings in differencial diagnosis of jaundice by biochemical tests — British Medical Journal, 29, 246, 1950.

21 — Cohen Gershon, J., Orloff, T. L., Sklaroff, D.M., Cohn, E.M. — Intravenous cholangiography and cholecistography — The American J. of Roentgenology, 72, 801, 1954.

22 — Dible, J.H., Mc Michael, J., Sherlock, S.P.V. — Pathology of acute hepatitis; aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy and serum jaundice — Lancet, 2, 402, 1943.

23 — Dominici, G. — Le Malattie del fegato e delle Vie Biliari — Societa Editrici Libraria — Milão (sem data).

24 — Ducci, H. — Flocculation tests in jaundice — in Liver Disease, Ciba Foundation Symposium — Blakiston Company, Philadelphia, 1951.

25 — Ducci, H. — Contribuition of the Laboratory to the differencial diagnosis of jaundice — J.A.M.A., 135, 694, 1947.

26 — Eppinger, H. Enfermedades del Hígado — Trad. espanhola — Editorial Labor, Barcelona, 1941.

27 — Fahrlander, H., Hesse, W. — L'ictère dans les pancréatites — Revue International d'Hépatologie, 2, 273, 1955.

28 — Fraga Filho, C. — Conduta diagnóstica e terapêutica nas icterícias — Resenha Clínico-Científica, 11-12, 374, 1953.

29 — Fraga Filho, C. — Etíopatogenia e Clínica das icterícias — Medicina Cirurgia e Farmácia, 145, 212, 1948.

30 — Fraga Filho, C. — Hepatite por virus — Tese, Rio, 1952 — Gráfica Barthel Ltda.

31 — Gall, E.A., Braunstein, H. — Hepatitis with manifestations simulating bile duct obstruction — American Journal of Clinical Pathology, 10, 1113, 1955.

32 — Galizzi, J. — Diagnóstico da litíase biliar — Tese — Imprensa Oficial, Minas Gerais, 1950.

33 — Girardi, P. — A Entubação duodenal no diagnóstico e na terapêutica — Trad. portuguêsa — Cia. Editora Nacional (sem data).

34 — Gutman, A.B., Hanger, F. — Differencial diagnosis of jaundice by combined serum phosphatase determination and cephalin floculation test — Medical Clinics of North America, 28, 837, 1941.

35 — Hanger, F. — Diagnostic problems in jaundice — Archives of Internal Medicine, 86, 169, 1950.

36 — Hanger, F., Gutman, A.B. — Postarsphenamine jaundice apparently due to obstrution of the intrahepatic biliary tract. JAMA, 11, 115, 263, 1940.

37 — Hoffbaur, F.W. — Bedside diagnosis of jaundice — Northwest Medical, 48, 757, 1949.

38 — Hoffman, F. — Cholangiolitic hepatitis. Case report and review — Gastroenterology, 2, 247, 1955.

39 — Hegstrom, G.J., Zoeckler, S.J., Keil P.G. — Peritoneoscopy — Gastroenterology, 25, 243, 1943.

40 — Hult, H. — Cholémie simple familiale and posthepatitic stats without fibrosis of the liver — Suplemento 244 da Acta Medica Scandinavica.

41 — Izarn, P., Mathieu, M. — L'hypoprothrombinémie des hépatiques — sa fréquence, ses causes, sa place dans la pathogénie des hémorragies. Revue Internacionale d'Hépatologie, 6, 783, 1952.

42 — Jiminez Diaz, C. — Lecciones de Patologia Médica — Tomo VI, Editorial Científico Médica, Madrid, Barcelona, 1948.

43 — King, W.E. — Differencial diagnosis of jaundice, the use of liver biopsy and liver function tests — in Avery Jones — Modern trends in Gastro-Enterology — Butterworths Co. Londres, 1952.

44 — Lichtmann, S.S. — Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts — 3.ª edição — Lea and Febiger, Philadelphia, 1953.

45 — López Garcia, A. — El síndrome coledociano — Libreria Hachette S.A. — Buenos Aires, 1942.

46 — Lucké, B.A., — The pathology of fatal epidemic hepatitis. American Journal of Pathology, 20, 471, 1944.

47 — Mallory, T. — The pathology of epidemic hepatitis. JAMA, 134, 655, 1947.

48 — Leevy C.M., Dvorschak, C.K. Guassi, A.M. — The liver in extra-hepatic biliary obstruction. American Journal of Medical Science, 227, 272, 1954.

49 — Meyer, K. A., Popper, H., Steigmann, F. — Biliary hepatitis — Quarterly Bulletin, Northwestern University Medical School, 23, 321, 1949.

50 — Movitt, E.R. — Differencial diagnosis of regurgitation jaundice; the role of needle liver — Annals of Internal Medicine, 5, 932, 1954.

51 — Movitt, E.R., Davis, A.E. — Extrahepatic biliary obstruction: experience with needle biopsy of the liver — Annals of Internal Medicine, 5, 952, 1954.

52 — Neefe, J.R. — Viral hepatitis — American Journal of Medicine, 16, 710, 1954.

53 — Neefe, J.R., Gambescia, J.M. — Diagnosis of liver disease — Medical Clinics of North America, Novembro de 1951.

54 — Nezelof, C. — Les renseignements fournis par l'examen histologique des ponctions-biopsie du foie — em Albot, G., Poilleux, F. — Le foie et la Veine Porte — Masson et Cie., Paris, 1955.

55 — Orloff. T.L. — Intravenous choledocholaminography — The American Journal of Roentgenology, 72, 801, 1955.

56 — Pavel, I. — Les Ictères — 3.ª edição — Masson et Cie., 1949.

57 — Pereira Lima, J. — Bilirrubina, natureza química, origem, modalidades reacionais, significação clínica — Revista de Medicina do Rio Grande do Sul, 8, 203, 1952.

58 — Poppel, M.H. — Roentgen manifestation of pancreatic disease — Charles Thomas, Springfield, Illinois.

59 — Poppel, M. H., Jacobson, H. E., Smith, R.W. — The roentgen aspects of the papilla and empulla of Vater — Charles C. Thomaz, 1953.

60 — Popper, H. — Differencial diagnosis of jaundice by laboratory tests — The Review of Gastroenterology, 19, 826, 1952.

61 — Popper, H. — Factors affecting the results of flocculation tests — in Liver Disease, Ciba Foundation Symposium — Blakiston Company, Philadelphia, 1951.

62 — Popper, H. — Liver Disease — Morphologic considerations — American Journal of Medicine, 16, 98, 1954.

63 — Popper, H., Bean, W.B., Huerga, J., Franklin, M., Tsumagari, Y., Routh J.I., Steigmann, F. — Eletrophoretic serum protein fractions in hepatobiliary diseases — Gastroenterology, 17, 138, 1951.

64 — Popper, H., Franklin, M. — Differential diagnosis of hepatitis by histologic and functional laboratory methods — JAMA, 137, 230, 1948.

65 — Popper, H., Schaffner, F. — Hepatic tests — Advances in Internal Medicine, Volume IV, Year Book Publishers, 1950.

66 — Popper, H., Schaffner, F. — Laboratory diagnosis of liver disease — JAMA, 150, 1367, 1952.

67 — Popper, H., Steigmann, F. — Differential diagnosis between medical and surgical jaundice by laboratory tests — Annals of Internal Medicine, 29, 305, 1948.

68 — Popper, H., Steigmann, F., Tsumari, Y., De la Huerga, J. — The floculation tests in the differential diagnosis of jaundice — The American Journal of Digestive Diseases, 18, 192, 1951.

69 — Portis, S. — Diseases of the Digestive System — Lea Febiger, Philadelphia, 1953.

70 — Raynaud, R., Miniconi, P., Imbert, Ch., Pasquet, P., Constant, A. — L'élotrophorèse sur papier dans les ictères — Archives des Maladies de l'Appareil Digestif, 12, 1191, 1954.

71 — Readinger, H. M., Swift, W. E., Gardner, H.T. Sheedy, J.A. — Oral cholecistography in patients with viral hepatitis — American Journal of Medicine, 8, 611, 1950.

72 — Ricketts, W., Wissler, R. W. — Cholangiolitic biliary cirrhosis (primary biliary cirrhosis) — Annals of Internal Medicine, 36, 1241, 1952.

73 — Roholm, K., Iversen, P. — Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based in 83 aspiration biopsies — Acta Pathological Microbiological Scandinavica, 16, 427, 1939.

74 — Roholm, K., Krarup, N.B. — Histopathology of the liver in obstructive jaundice — Acta Medica Scandinavica, 108, 48, 1941.

75 — Royer, M. — La colangiografia laparoscópica — Ed. El Ateneu — Buenos Aires, 1952.

76 — Royer, M. — La urobilina en el estado normal y patológico — Ed. El Ateneu, Buenos Aires, 1943 — 2.ª edição.

77 — Royer, M., Colombato, L.O., Mazure, P.A. — Peritoneoscopic cholangiography with manometric control — Gastroenterology, 26, 626, 1954.

78 — Rycketts, W.E. — An analysis of tests widelcy used in the diffential diagnosis of jaundice — Gastroenterology, 3, 391, 1953.

79 — Sadek, H.M., Vasconcelos, E., Aiad, M. — A importância da anamnese, do exame físico e dos testes de laboratório no diagnóstico diferencial das icterícias — Arquivos de Cirurgia Clínica e Experimental, 15, 25, 1952.

80 — Schalm, L., Schulte, M.J. — The quantitative determination of the two types of bilirubin simultaneously present in the blood, and its clinical importance — American Journal of Medical Science, 219, 606, 1950.

81 — Schaffner, F., Popper, H., Steigmann, F. — The significance of bilirubin partition in hepato-biliary diseases — American Journal of Medical Science, 3, 307, 1950.

82 — Schiff, L. — Needle biopsy of the liver: clinical applications — Liver Injury — Transactions of the ninth conference — Josiah Macy Jr., Joundation, 1950.

83 — Schiff, L. — The clinical value of needle biopsy of the liver — Annals of Internal Medicine, 34, 948, 1951.

84 — Schiff, L. — Value of a history in the differential diagnosis of jaundice — The Interne, pg. 613, 1946 (separata).

85 — Sherlock, S. — Diseases of the liver and biliary system — Blackwell Scientific Publications Oxford, 1955.

86 — Spellberg, M. Diseases of the liver — Gdune & Stratton, New York, 1954.

87 — Smetana, H.F. — The histologic diagnosis of viral hepatitis by needle biopsy — Gastroenterology, 26, 612, 1954.

88 — Sugasti, J. Síndrome coledociano Editorial Rosário, J.A., 1950.

89 — Sutton, D., Tillett, J.V. — Intravenous cholecystography and cholangiography: clinical trials with a new medium (biligrafin) — The British Journal of Radiology, 27, 275, 1954.

90 — Tumen, H.J. em Bockus, H.L. — Gastroenterology — 3.º vol. W.B. Saunders, Philadelphia, 1946.

91 — Tumen, H.J. — Differential diagnosis of jaundice — em Postgraduate Gastroenterology, edited by Bockus, H. L. — W. B. Saunders, Philadelphia, 1950.

92 — Twiss, J.R., Oppenheim, E. — Liver, pancreas and biliary tract — Lea and Febiger, Philadelphia, 1955.

93 — Tyor, M.P., Cayer, D. — The differential diagnosis of jaundice: the relative value of the clinical impression, laboratory, tests and aspiration liver biopsy — Gastroenterology, 24, 63, 1953.

94 — Varela Fuentes, B. — Las ictericias de origen intra-hepático — Anales de la Clínica Medica "A", Faculdade de Medicina de Montevidéu — Tomo IV — 1941-1944.

95 — Watson, C. J. — Regurgitation jaundice: clinical differentiation of the common forms particular reference to the degree of biliary obstruction — JAMA, 114, 2427, 1940.

96 — Watson, C.J. — Some biochemical studies of hepatitis with special reference to the problem of differentiating medical and surgical jaundice — Canadian Medical Association Journal, 61, 483, 1949.

97 — Varela Fuentes, B., Varela López, J. — Le drainage duodénale dans les ictères hepatocytique — Archives des Maladies de l'Appareil Digestif, 40, 979, 1951.

98 — Watson, C.J., Hoffbauer, F.W. — The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the cholangiolitic type and to the development of cholangiolitic cirrhosis of the liver — Annals of Internal Medicine, 25, 195, 1946.

99 — Wellin, G. — Needle biopsy and liver function tests in acute hepatitis and cirrhosis of the liver — Suplemento 268 da Acta Medica Scandinávica, 1952.

100 — With, T.K. — Bile pigment metabolism — em Liver Disease — Ciba Foundation Symposium — Blakiston Company, Philadelphia, 1951.

101 — With, T.K. — The biological significance of the direct diazo reaction — em Liver Diseases — Ciba Foundation Sympsium — Blakiston Company, Philadelphia, 1951.