

## INDICAÇÃO DO EXTRATO DE FIGADO NO TRATAMENTO DAS ANEMIAS

DR. PEDRO JANNINI

De algum tempo para cá, tem-se notado um incremento extraordinário no emprego do extrato de figado no tratamento das anemias. Tal fato, segundo nosso modo de ver, é consequência das descobertas de Castle e Minot (1, 2, 3) sobre o valor do extrato hepático em certas anemias. Dado o grande número de trabalhos a esse respeito, parece ter havido uma certa confusão no espírito dos colegas menos familiarizados com a hematologia, advindo daí, o emprego exagerado e mesmo errôneo do extrato de figado para o tratamento das anemias, as mais variadas, e o grande número de preparados farmaceuticos cujas bulas dão indicações imprecisas, sem uma orientação científica exata.

É nosso intuito, nesse pequeno trabalho, dar uma idéia geral sobre quando deve ser usado o extrato hepático e o porque de seu emprego, visando, sempre, adotar em nossas considerações, um caracter o mais prático possível.

Para se ter uma compreensão exata desse assunto, precisamos abordar vários problemas cuja elucidação nos põe ao par do conhecimento exato da questão.

Trataremos de alguns assuntos que à primeira vista parecem inúteis mas que, depois de abordados, nos mostram quão necessário é o seu conhecimento.

Desse modo, abordaremos:

- 1 — Pesquisas iniciais que deram em resultado a descoberta do fator anti-anêmico de Castle;
- 2 — Existência de um segundo fator anti-anêmico, também chamado Fração de Whipple;
- 3 — Outros fatores existentes no figado, úteis para o tratamento das anemias;
- 4 — Considerações sumárias sobre metodos de preparação dos extratos hepáticos;
- 5 — Considerações esquemáticas sobre a evolução da hematia até o seu estadio adulto;

- 6 — Considerações sobre dois tipos principais de anemia, cujo conhecimento, sob o ponto de vista terapêutico, é indispensável;
- 7 — Quando se deve usar o extrato de fígado.

### 1 — FRAÇÃO ANTI-ANÊMICA PERNICIOSA DE CASTLE

Essa fração, também chamada fração anti-anêmica, — termo impróprio porque se presta à confusão com a fração de Whipple — ou fração G de Cohn, ou ainda, fator de maturação eritroblástica, foi descoberto por Castle (4, 5, 6), partindo da seguinte experiência: é sabido que os indivíduos portadores de anemia perniciosa de Adison Biermer apresentam, na sua quasi totalidade, uma aquilia gástrica refratária mesmo à injeção de histamina, o maior excitante de secreção gástrica.

Além disso, sabe-se também que um dos sinais mais evidentes de resposta medular a um tratamento anti-anêmico, é o aumento dos reticulócitos no sangue periférico.

Pois bem, os autores acima tomaram indivíduos com anemia perniciosa de Adison Biermer e formaram três grupos. Ao primeiro grupo deram somente carne; ao segundo, carne num dia e no dia seguinte suco gástrico de indivíduo normal e ao 3.<sup>o</sup> mistura de suco gástrico de indivíduo normal e carne, colocados previamente na estufa, a 37.<sup>o</sup>C, durante vinte e quatro horas.

Qual o resultado obtido?

Os indivíduos do primeiro e segundo grupo não apresentaram melhora, evidenciada pela reticulocitose, isto é, aumento dos reticulócitos no sangue periférico, ao contrário do terceiro grupo, onde houve ótima resposta reticulocitária, e portanto, melhora da anemia.

Dessa experiência concluiu aquele autor que, si só carne ou carne num dia e suco gástrico de indivíduos normais no outro não tinham produzido efeito algum e si a mistura dos dois, estando previamente na estufa e depois administrada ao doente, produzia efeito, é porque na carne, assim como no suco gástrico de indivíduo normal haviam fatores que, separadamente, não produziam efeito mas, o mesmo não acontecia si estivessem em contacto previamente e na estufa a 37.<sup>o</sup>C.

Não querendo entrar em cogitações sobre o tipo provável de reação existente entre esses dois fatores, diremos apenas que aquele autor deu ao fator contido na carne o nome de fator extrínseco — F. E. — e ao contido no suco gástrico de indivíduos normais, fator intrínseco — F. I. —. A união entre esses dois fatores, cujo tipo de reação pouco se sabe, dá origem ao chamado F. M. E. — fator de

maturação eritroblástica — ou principio anti-anemico pernicioso, ou ainda, fração G de Cohn, que é armazenado em maior quantidade no figado e daí cedido à medula óssea, à medida das necessidades. Portanto, o figado é a maior fonte do F. M. E..

O F. M. E. além de existir na carne, existe no leite, rim, baço, ovos, manteiga, etc..

Desse conhecimento, tiramos uma conclusão importante: pôde existir deficiência de F. M. E. nos processos gastro-intestinais: diarreias, deficiência alimentar; processos hepáticos, etc.

## 2 — FRAÇÃO DE WHIPPLE

Outro fator existente no figado é a chamada fração de Whipple (7, 8, 9), ou simplesmente, fração anti-anemica. Whipple, provocando anemia em cães após repetidas hemorragias, administrava a esses animais, uma substância, que tem o seu nome, retirada do figado por processos especiais e obtinha melhora evidente e mesmo cura da anemia. Ainda há dúvidas quanto à existência e eficácia dessa fração, chegando alguns autores a afirmar que o efeito da mesma é devido ao ferro que ela contem. Não nos interessam detalhes sobre esse fato. Apenas devemos salientar que existe outro fator no figado, diferente da fração anti-anemica pernicioso ou F. M. E., sem efeito terapêutico algum nas anemias que respondem ao tratamento com o F. M. E. e, vice-versa, este último não tem ação nas anemias que parecem responder ao tratamento com a fração de Whipple.

## 3 — OUTROS FATORES EXISTENTES NO FIGADO, ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DAS ANEMIAS

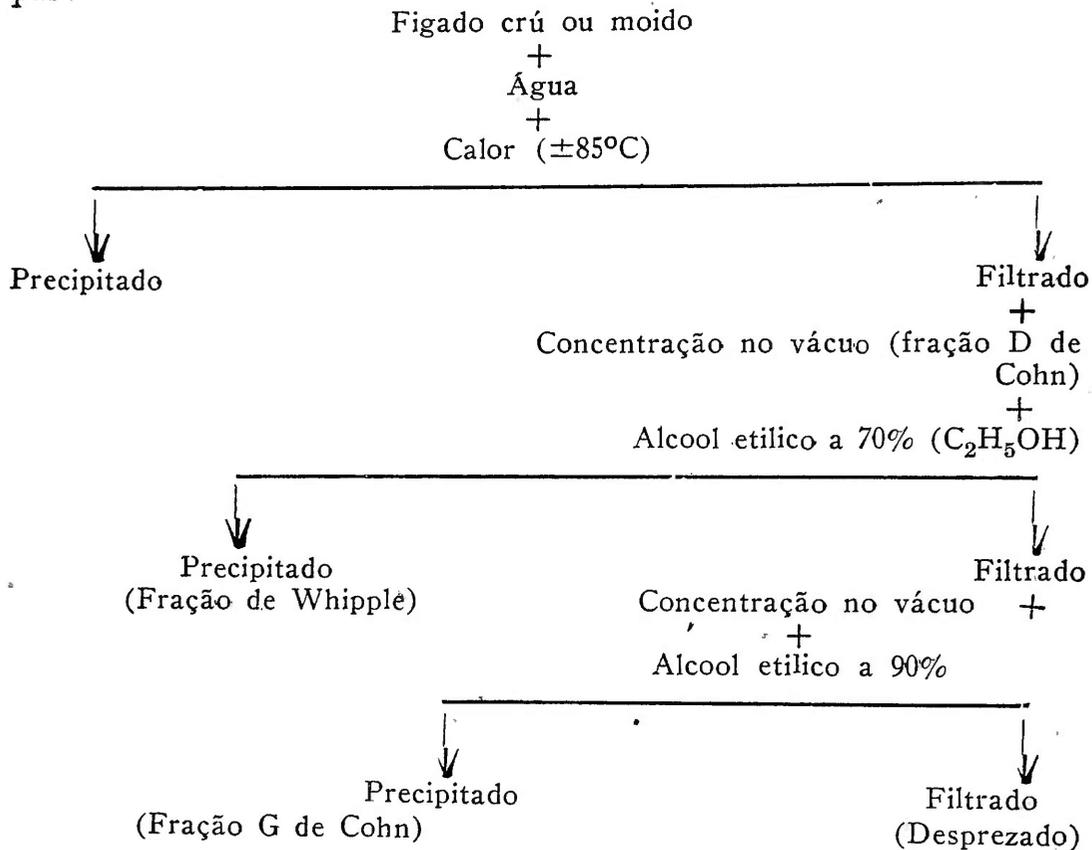
Além desses fatores supra citados, que poderemos chamar de específicos para as anemias, há outros cujo efeito, embora pequeno, tem valor para qualquer anemia.

São eles: o ferro, amino-ácidos, complexo B, em particular a piridoxina (Vit. B<sub>6</sub>), proteínas etc., etc.. Desses, apenas o primeiro tem valor mais específico, mas, sua quantidade é pequena para poder ser considerado de uma maneira particular embora, como dissemos, achem alguns autores que o efeito da fração de Whipple é devido ao seu conteúdo em ferro.

## 4 — METODOS DE PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS HEPÁTICOS

Numerosos são os metodos de preparação do extrato de figado. O extrato hepático, para o seu preparo, passa por diversas etapas

durante as quais, vai perdendo alguns componentes em detrimento da concentração de outros (10). Em resumo, são as seguintes as etapas:



Pelo esquema acima verifica-se que o extrato de fígado, a medida que passa por essas etapas, vai perdendo seus fatores para conter quase que exclusivamente o F. M. E. e desse modo, somente irá servir para as anemias que necessitam F. M. E.. Um extrato total, isto é, — que contem maior número de componentes — servirá para as outras anemias, mas a quantidade desses componentes outros é tão pequena que tem pouco valor terapêutico anti-anêmico.

Infelizmente, grande número de laboratórios farmacêuticos não dá informações exatas dos componentes e do método de preparação de seus extratos de fígado, resultando grande confusão em torno dos mesmos e insucessos no tratamento das anemias, com grande perda de tempo e dinheiro do paciente.

## 5 — EVOLUÇÃO DA HEMATIA ATÉ O SEU ESTADIO ADULTO

A hematia, até chegar ao seu estadio final, passa pelas seguintes fases (11): Proeritroblasto — eritroblasto basófilo — eritroblasto policromatófilo — eritroblasto ortocromático — reticulocito — he-

matia. Para a evolução normal da hematia, passando por essas diferentes fases, interveem fatores dos quais os mais importantes são o F. M. E. e o ferro.

O F. M. E. age sobre a fase de proeritroblasto e eritroblasto basófilo.

Sua falta dará como resultado uma parada, na medula óssea, dos elementos imaturos nas fases de proeritroblasto e eritroblasto basófilo, não seguindo portanto a evolução normal e, como consequência, teremos um tipo de anemia em que predomina a queda de glóbulos vermelhos sobre a da Hb.. A medula óssea, como que “ciente” dessa queda maior de glóbulos vermelhos no sangue periférico em relação a queda de Hb., lança no sangue, hematias maiores que o tamanho normal, afim do continente — hematia — poder conter maior quantidade de Hb. — conteúdo —. São as anemias macrocíticas hipercromicas.

Não há necessidade que haja falta absoluta de F. M. E. para termos as anemias macrocíticas; há estados em que existe apenas uma deficiência, dando como resultado, a macrocitose e hipercromia (12, 13, 14).

Poderemos ter deficiência ou mesmo falta total de F. M. E. nas seguintes eventualidades: a) toda a vez que estiver prejudicada a absorção ou suprimento de um dos fatores que intervêm na formação do F. M. E.; b) embora formado o F. M. E., não há armazenamento do mesmo; ou, c) se houver, não há aproveitamento pela medula óssea. Citemos alguns exemplos de moléstias, com o fim elucidativo apenas:

- a) — *Deficiência de F. I.* — processos gástricos, Ca do estomago (às vezes), gastrite atrófica. anemia perniciosa;
- b) — *Deficiência de F. E.* — Deficiência alimentar, principalmente da ingestão de alimentos ricos em F. E.. Existe até um tipo especial de anemia, caracterizada pela ingestão, deficiente ou nula, desses alimentos: é a anemia tropical de Wilkinson;
- c) — *F. I. e F. E. normais* mas não há absorção de F. M. E. formado: diarréias, processos gastro-intestinais, sprue, esteatorréia idiopática, etc.;
- d) — *Falta de armazenamento do F. M. E.* no figado: cirrose hepática (as vezes), processos hepáticos vários, etc.;
- e) — *Falta de aproveitamento de F. M. E.* pela medula óssea: há somente um tipo de anemia conhecida que é a anemia acréstica de Wilkinson e Israels (14).

São essas, em resumo, as eventualidades mais encontradas na prática, com exceção da última, em que podemos ter uma anemia macrocítica hipercromica e que necessita, para o seu tratamento, o F. M. E.

A passagem do Eritroblasto Basófilo para o Eritroblasto Policromatófilo e desse, para as fases seguintes, se faz a custa de outros fatores, cuja ausência, como se pôde prever, traz uma parada da evolução nessa fase. Esses fatores são: ferro, cobre, cobalto, vitamina B<sub>6</sub>, germanium, vanadium, amino-ácidos e fração de Whipple. Desses, o mais importante é o ferro, devido entrar em maior porcentagem, em relação aos outros, na constituição da molécula da Hb.. Esta, é o componente que tem maior importância na evolução da hematia pois do eritroblasto basófilo até a hematia verifica-se, como principal modificação da célula a hemoglobinação do seu citoplasma que, por isso, de basófilo passa a acidófilo.

Quanto ao tipo de anemia que advem pela falta desses fatores, em particular do ferro, trataremos a seguir.

## 6 — TIPOS PRINCIPAIS DE ANEMIA

Há numerosas classificações das anemias, entrando em cada uma muitos tipos cujo conhecimento é de importância muito grande.

Entretanto, sob o ponto de vista prático terapêutico, para o tratamento das mesmas há três meios: extrato de fígado, ferro ou transfusão, sem cogitarmos de certos tipos especiais, mais raros na prática cujo tratamento é diferente.

Como nosso intuito é apenas terapêutico e prático, vamos considerar as anemias sob dois grupos importantes, caracterizados morfológicamente e, para cujo tratamento usamos ou extrato hepático ou ferro, deixando de lado o que se refere à transfusão de sangue e outros meios terapêuticos.

Vimos, no parágrafo precedente, que quando havia deficiência ou falta de F. M. E. resultavam as anemias macrocíticas hipercromicas. Quando faltam outros componentes, em principal o ferro, como já foi dito, há uma parada dos elementos imaturos na medula óssea, nas fases de Eritroblasto Policromatófilo e Eritroblasto Ortocromático porque, faltando o ferro, não há hemoglobinação das hematias. Aparece então um tipo de anemia em que predomina a queda da Hb. sobre a dos Eritrocitos; portanto há uma deficiência de conteúdo — Hb. — em relação ao continente — eritrocito.

Em virtude da queda maior do conteúdo, as hematias serão lançadas em tamanho menor que normal e mesmo assim a quantidade de Hb. em cada hematia, dada a sua grande baixa não é suficiente para

saturar o eritrocito, resultando então as anemias microcíticas ou normocíticas hipocromicas, conforme a hematia seja menor ou igual em tamanho ao normal. Em virtude da deficiência de Hb. há uma anoxemia da medula que se hiperplasia de maneira acentuada.

Esses dois tipos de anemia — macrocítica hepercrômica e normo ou microcítica hipocromica — são as que mais encontramos na prática clínica. Deixamos a parte, certos tipos especiais em que interveem outros fatores, como má constituição dos órgãos hematopoiéticos, invasão da medula por células extranhas, etc., e cujo diagnóstico cabe mais ao hematologista e além disso, são os casos menos comuns.

Devemos lembrar que pôde haver anemia mixta, isto é, macrocítica hepercromica, quando houver deficiência tanto de F. M. E. como de ferro.

## 7 — USO DO EXTRATO DE FIGADO

Expuzemos, em noções muito gerais, os principais tipos de anemia que se nos deparam na prática diária. Resta-nos agora saber quando devemos usar o extrato de figado.

Os fatores existentes no figado que mais influem no tratamento das anemias e sobre cujo valor não há dúvidas até o momento atual são: o ferro, cujo papel embora bem acentado, existe em muito pequena quantidade, de modo a produzir pequeno efeito nas anemias que respondem a ferroterapia e, o F. M. E. cujo efeito é surpreendente, quando bem indicado. Desses dois, apenas o F. M. E. é que tem efeito em maior escala e portanto *somente devemos usar o extrato de figado quando houver necessidade desse fator, isto é, somente quando existir anemia macrocítica.*

Quando houver deficiência marcial usaremos o ferro. Em se tratando do ferro reduzido pelo hidrogenio, que é o mais usado entre nós, deveremos usa-lo em pequena dose, ao contrário do que aconselha a maioria dos autores. Já foi por nós demonstrado esse fato, em sessão da Associação Paulista de Medicina, e, publicado na revista dessa Associação em Novembro de 1944. No caso de anemia mixta, daremos o extrato hepático e o ferro conjuntamente.

Convem lembrar que F. M. E., ou, de um modo geral, o extrato de figado, não tem ação ou si tem é muito pequena, sobre as anemias hipocromicas e, portanto, seu uso, nesse caso, além de erroneo é dispendioso para o doente.. Do mesmo modo, o ferro não tem nenhum valor para o tratamento das anemias macrocíticas em que a taxa Hb. é normal.

Diante então de um caso de anemia, deveremos usar, ou o extrato de figado ou o ferro, conforme fôr macrocítica hipercromica ou microcítica e normocítica hipocromica, respectivamente.

Poderá ser feito porem uma objeção: “Na ausencia de um exame hemátológico, que nem sempre póde ser feito, como devemos proceder ao tratamento da anemia?”

A resposta é facil:

1 — Como regra geral, no nosso meio, predominam as anemias hipocromicas, devidas na sua grande maioria, à verminose, infecções crônicas, etc., e portanto o tratamento é o marcial.

2 — As anemias macrocíticas podem ser suspeitadas, do mesmo modo que as anteriores, por uma boa história e exame clínico, tais como, a anemia perniciosa com todo o seu cortejo sintomático gastrointestinal e nervosos; as anemias nutritivas, sprue, etc., etc.. Nesse caso o tratamento é pelo extrato hepático, e, conforme o caso, em doses grandes;

3 — Caso nada se consiga pela história clínica, segue-se o seguinte raciocínio: si houver palidez é porque há deficiência de Hb. e portanto necessita de ferro que é o que devemos fazer de início, dar ferro ao paciente. Si quizermos, daremos extrato de figado como coadjuvante e apenas na dose de uma a duas ampolas por semana, ao contrário do que é feito habitualmente. Si notar-mos que a melhora da anemia é lenta, evidenciada pela côr da mucosa, melhora do estado clínico, como, dispnéia, etc., então poderemos aumentar o numero de injeções de extrato de figado.

Usamos de preferência o extrato de figado total que contem, além do F. M. E. os outros fatores já descritos, deixando para se usar o extrato purificado, mais rico em F. M. E., somente quando tivermos casos típicos de ausência ou deficiência acentuada de F. M. E., o que será elucidado pelo exame hematológico.

Em resumo, na ausência de um exame hematológico, iniciamos o tratamento marcial. Si houver melhora rápida, deveremos continuar somente com ele e, si quizermos usar o extrato hepático, então usa-lo-emos na dose de uma injeção por semana, ou duas, como tratamento coadjuvante.

### CONCLUSÕES

Com o grande número de trabalhos aparecidos sobre o extrato de figado no tratamento das anemias, reina enorme confusão quanto ao emprego do mesmo.

No fígado existem ferro, amino-ácidos, complexo B, em particular a piridoxina, fração anti-anêmica perniciosa de Castle e fração anti-anêmica de Whipple. Desses produtos, tem real e elevado valor terapêutico anti-anêmico o princípio anti-anêmico pernicioso, o ferro mas, cuja quantidade é pequena e a fração de Whipple sobre cujo efeito ainda há dúvidas.

Vários métodos são usados na preparação dos extratos hepáticos e como linha geral, um extrato de fígado é tanto mais rico em fração anti-anêmica perniciosa quanto mais purificado for e nesse caso serve exclusivamente para o tratamento das anemias macrocíticas.

O extrato de fígado total (que contém, além do F. M. E., outras substâncias) tem valor infimo nas anemias hipocromicas, quando comparado com o ferro.

O F. M. E. não tem ação nas anemias hipocromicas assim como o ferro não tem ação alguma sobre as anemias macrocíticas em que a taxa de Hb. é normal.

Diante de uma anemia hipocromica, normo ou microcítica, devemos dar única e exclusivamente o ferro e no caso de uma anemia macrocítica, unicamente o extrato de fígado. Na hipótese de se tratar de uma anemia mixta, isto é, macrocítica hipocromica, então a terapêutica será hepática e marcial.

Na ausência de um exame hematológico, deveremos sempre iniciar com a ferroterapia e depois, caso não haja melhora da anemia ou, si suspeita uma macrocitose, deve-se usar como coadjuvante a hepatoterapia.

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1 — Minot, G. R. and Murphy, W. P.: Treatment of pernicious anemia by special diet. *J. A. M. A.* 1926, vol. 87, 470.
- 2 -- Meulengracht, E.: Some etiologicał Factors in pernicious anemia. A SYMPOSIUM ON BLOOD. University of Wisconsin Press 1939, pg. 73.
- 3 — Castle, W. B. and Minot, G. R.: Patologicał Physiology and Clinical description of the Anemias. Oxford Medical Publications, 1936.
- 4 — Castle, W. B.: 1929, *Am. J. Med. Sc.* 178, 748.
- 5 — Castle, W. B.; Heath, C. W. and Strauss, M. B.: *Am. J. Med. Sc.* 182, 741, 1931.
- 6 — Castle, W. B.; Townsend, W. C. and Heath, C. W.: *Am. J. Med. Sc.* 180, 305, 1930.
- 7 — Whipple, G. H.; Roscheit-Robbins, F. S.: *Amer. J. Physiology*, 72, 408, 1925.
- 8 -- Whipple, G. H.; Robscheit-Robbins, F. S. and Walden, G. B.: Blood regeneration in severe anemia XXI. A liver fraction potent in anemia due to hemorrhage. *Am. Jour. Med. Sc.* 1930, 174, 628.
- 9 — Sperry, W. M.; Elden, C. A.; Robscheit-Robbins, F. S. and Whipple, G. H.: Blood regeneration in severe anemia XV: Liver fractions and potent factors. *Jour. Biol. Che.* 1929, 81, 251.
- 10 -- J. A. M. A.
- 11 -- Ferrata, A.: *Le emopatie*: Societa Editrice Libraria Milano 1932 — 2.<sup>a</sup> edição, Vol. 1, parte I.
- 12 — Whitby, L. E. H. and Britton, C. J. C.: *Disorders of the Blood*. Fourth edition, 1942. Philadelphia. The Blakiston Co.
- 13 — Downey, H.: *Handbook of Hematology*. Vol. II. Paul B. Hoeber Inc., 1938.
- 14 — Wintrobe, M. M.: *Clinical Hematology*. Lea and Febiger. Philadelphia, 1942.