

FISIOPATOLOGIA DA ICTERICIA (*)

DR. FEBUS GIKOVATE

Podemos dividir o assunto em três partes distintas. Na primeira, investigaremos a origem da bilirubina, isto é, as substâncias precursoras da mesma. Na segunda, procuraremos elucidar a sede da transformação das substâncias precursoras em bilirubina. Na terceira, parte, procuraremos interpretar o mecanismo de retenção da bilirubina, da hiperbilirubinemia, causa da icterícia que se exterioriza pela coloração amarela da pele e das mucosas. Podemos dizer desde já que o primeiro problema está integralmente resolvido, não sujeito a controversias e de compreensão bastante fácil. O segundo problema, muito discutido até há pouco, pode se considerar elucidado em suas linhas gerais, persistindo apenas divergências de carácter secundário. O mecanismo da hiperbilirubinemia, ainda oferece vasto campo para conjecturas e divergências, embora as linhas mestras do problema já estejam solidamente traçadas.

A bilirubina tem como substância precursora fundamental, a hemoglobina. A hemina, que resultou da cisão da hemoglobina, dá origem à bilirubina. Virchow foi o primeiro a levantar essa hipótese ao constatar a formação de um pigmento amarelo nos antigos hematomas.

Virchow denominou o pigmento de hematoidina e constatou a sua analogia com a bilirubina da bile. Entretanto, só em época recente foi Fischer (1933) capaz de demonstrar, pela análise química dos pigmentos aparentados à bilirubina, a natureza tetrapirrólica de todos e a possibilidade de derivar uns dos outros. Fischer também demonstrou que a bilirubina e hematoidina são substâncias idênticas. A bilirubina é o produto terminal do metabolismo fisiológico da hemoglobina. As porfirinas não são produtos intermediários. Formam-se no decurso da desintegração da hemoglobina *in vitro*. Porfirinas e bilirubina são pigmentos isentos de ferro. A transformação da hemoglobina em bilirubina não foi conseguida, ainda, "*in vitro*". Experiências em animais e observações atestam esta transformação de modo irrefutável.

(*) Aula proferida no curso de "Cirroses hepáticas", em Junho de 1944, sob os auspícios da Sociedade do Prof. Celestino Bourroul.

Basta citar o aumento da bilirubina formada após injeção de hemoglobina ou hemolise do sangue, paralelismo entre a quantidade de bilirubina excretada e hemoglobina destruída, etc. . . A bilirubina dá origem por redução ao estercobilinogeno e à estercobilina. Estercobilinogenio é igual a urobilinogenio (Jaffé e H. Fischer). Biliverdina, bilifucsina, bilifrasina, etc. . . são produtos artificiaes (Fischer).

Outras substancias podem dar origem à bilirubina, porem em quantidades muito pequenas, tais como o cito-cromo, a mio-hemoglobina, etc. A contribuição destas substancias é desprezível em comparação com a hemoglobina que fornece a quasi totalidade da bilirubina. Para evitar repetições, vamos acompanhar desde já o destino da bilirubina, depois de eliminada pela bile, atravez do canal coledoco e depois de sua chegada ao intestino. No intestino, sofre a ação redutora de bacterias aí existentes e se transforma em estercobilinogenio, que por sua vez vae dar a estercobilina. O primeiro é perfeitamente definido e unico, o segundo parece ser a mistura de diversas substancias, ainda não perfeitamente identificadas. Outro fato estabelecido é que as duas substancias são perfeitamente identicas às substancias que encontramos na urina. O estercobilinogenio encontrado nas fezes, absorvido, é eliminado parcialmente apenas pelo rim, sob a forma que recebe o nome de urobilinogenio, o mesmo acontece com a estercobilina que é eliminada sob a forma de urobilina. Sabe-se que a estercobilina e o estercobilinogenio só se formam no meio intestinal, sob a ação redutora das bacterias; depois, são absorvidos pela veia porta, chegam ao figado e apenas uma pequena parte consegue, em condições normaes atravessar a barreira hepatica, indo à grande circulação e sendo eliminada pelo rim, porisso, encontramos normalmente traços de urobilina e de urobilinogenio na urina normal. Em condições anormaes, como veremos daqui a pouco, podemos encontrar quantidades muito grandes destas mesmas substancias na urina; a presença das mesmas é muito importante para a interpretação da natureza e da patogenia da ictericia observada.

Passemos ao segundo problema. Segundo a concepção antiga a bilirubina se formava no figado, aí sendo elaborada pelas celulas acinosas, e eliminada pelos canais biliares. Quer dizer que a celula hepatica teria uma dupla função, secretora e excretora. As experiencias feitas no seculo passado (fim), pareciam todas confirmar este ponto de vista, que tinha sido assentado no inicio em bases puramente especulativas sem controle experimental.

Assim, foram feitas experiências em primeiro lugar com a rã, mostrando que a hepatectomia neste animal não acarretava o aparecimento de hiperbilirubinemia. Estas experiências não têm grande significação, porque mesmo a ligadura do canalcoledoco não produz hiperbilirubinemia na rã.

Lowit, em 1889, parecia contrariar este ponto de vista, com experiências que consistiram em provocar hemolise exagerada no organismo e fazer em seguida o estudo histológico dos mais diversos órgãos, principalmente do fígado e do baço. Feito isto, verificava-se após a hemolise exagerada, que não as células acinosas, mas sim as células de Kupfer estavam cheias de restos de hemátias e gotículas de bilirubina, o mesmo acontecendo com o baço e outras regiões.

Estas experiências ficaram esquecidas e a origem hepática da bilirubina, formada nas células acinosas, não foi abalada.

As tentativas de hepatectomia em mamíferos fracassaram no fim do século passado e no início deste. Procurou-se animais apropriados. Naunyn e Minkovski fizeram experiências célebres em aves, principalmente gansos. Feita a hepatectomia sem ou com intoxicação do animal pelo H. arseniado, não se constatava hiperbilirubinemia após a operação. Estes mesmos animais, intoxicados, mas sem hepatectomia, mostravam uma hiperbilirubinemia bastante acentuada e uma icterícia manifesta. Estas experiências, repetidas muitas vezes, parecia assentar, de maneira definitiva que a bilirubina se formava no fígado e, naqueles tempos, este fato era sinônimo de formação nas células acinosas. Daí o célebre aforismo de Naunyn: "sem fígado não ha icterícia"

Passados 30 anos, o problema foi retomado. Fez-se novamente o estudo histológico dos órgãos após a intoxicação por substâncias que provocavam hemolise exagerada e recorreu-se novamente à hepatectomia. Sem dúvida alguma, devem-se à escola de Aschoff e aos seus discípulos, em primeiro lugar a Mc Nee, as primeiras afirmações de que a bilirubina não se forma nas células acinosas e sim nos elementos do S. R. E. O estudo histológico revelou muitos anos depois os fatos já observados por Lowit em 1889. Após a hemolise, encontravam-se sinais de atividade nas células de Kupfer. A hepatectomia com a técnica de Mann e Magath, tornada possível em animais outros que aqueles utilizados por Naunyn e Minkowski, mostra que após a hepatectomia, havia hiperbilirubinemia. Esta, porém, não era tão intensa como com o fígado íntegro. Mas, acentuava-se quando se provocava hemolise ou se injetava hemoglobina.

A discussão foi longa e consistiu não só na apresentação de provas e contra-provas como também na tentativa de interpretações novas de experiencias anteriores, que deram resultados completamente diferentes. Citaremos rapidamente alguns fatos que confirmam a hipótese da escola de Aschoff de que a célula do SRE elabora a bilirubina.

Em primeiro lugar, verificou-se que nas veias esplênicas a taxa de bilirubina era mais elevada do que na artéria esplênica. Isto só se pode explicar admitindo que aí se forme bilirubina. Aschoff orientou as experiencias iniciais, feitas principalmente por Lepehne, no sentido de fazer a contra-prova, que consiste no seguinte: se as células do SRE elaboram bilirubina, deveria ser possível, anulando a ação destas células, impedir o aparecimento da hiperbilirubinemia. Podemos consegui-lo bloqueando este sistema pela injeção de certas substâncias coloidais que são fixadas pelas células do SRE e as tornam assim incapazes de atividade elaboradora. Lepehne fez experiencias não muito concludentes. Notava-se na realidade diminuição da atividade, mas não se conseguia abolir completamente esta função. Estas experiencias foram retomadas em grande escala por autores japoneses que não só constataram que era necessária uma determinada dose limiar para produzir o bloqueio efetivo do S.R.E. como também, conseguiram abolir quasi completamente a bilirubinemia. Sendo o SRE extenso e encontrando-se os seus elementos praticamente em todos os órgãos, é impossível bloqueá-lo completamente de modo que a simples diminuição bastante acentuada da bilirubinogenia após o bloqueio, é um fato muito importante a favor da teoria de Aschoff. Outro fato muito importante a favor da teoria de Aschoff e contra a acinosa, é a existencia de uma bilirubinemia fisiologica; existe nos individuos normaes uma determinada taxa de bilirubina no sangue, taxa esta relativamente reduzida que oscila entre 0,25 e 0,50 mgrs, por 100 cc. Seria difícil compreender que tendo as células hepáticas a dupla função de secretar e excretar a bilirubina, uma parte da mesma fosse ter ao sangue.

Uma das objeções feitas é a seguinte: no cão não existe bilirubinemia fisiologica. Este fato, entretanto, foi esclarecido mais tarde, quando se verificou que no homem existe um limiar renal para a excreção da bilirubina que é aproximadamente de 2 mgrs. por 100 cc. no sangue. No cão parece não se observar a mesma cousa; parece não haver limiar, de modo que ela é eliminada mesmo em quantidade muito pequena. Outro argumento contra a formação de bilirubina no SRE seria a formação da bilirubina nas metastases de carcinomas, constituídas por células

hepaticas. O fato não pode ser contestado porque é de observação objetiva. Este argumento foi apresentado por Lubarsch. Rich, porém, fez uma revisão do problema, acentuando dois fatos: 1) É muito difícil que estas metástases sejam constituídas exclusivamente de células hepáticas; 2) Mesmo que assim fosse, poderíamos admitir que as células acinosas do fígado, que têm por função retirar do sangue a bilirubina preformada, desempenhariam esta função, não só quando estão situadas no fígado, mas também, sob a forma de metástases em qualquer outro órgão. Podemos facilmente interpretar as experiências anteriores. A formação de bilirubina nos hematomas, fato que constatamos diariamente se explica pela presença de elementos histiocitários, encarregados da transformação da hemoglobina extravasada e da formação de bilirubina. Quanto às experiências de Naunyn e Minkowski, os estudos histológicos mostraram que nas aves o SRE está quase inteiramente representado pelo fígado; a medula óssea é muito reduzida devido aos ossos pneumatocócos. O baço é também reduzido. Compreende-se assim que a ablação do fígado significa nesses animais, eliminação do SRE, quase completa.

Estes fatos todos nos permitem resumir os nossos conhecimentos sobre a bilirubinogenia em poucos itens bastante claros:

1) A bilirubina se forma a partir da hemoglobina. Praticamente, é esta a única substância que dá origem à bilirubina.

2) A bilirubina é elaborada nas células do SRE, quer nas células de Kupfer do fígado, quer nas células de outros órgãos.

3) A célula acinosa do fígado não participa da elaboração da bilirubina.

4) As células acinosas do fígado têm função puramente excretora no caso da bilirubina.

Ainda um fato merece ser assinalado. Embora quasi todos os autores concordem atualmente que estas conclusões correspondem à realidade, continua a discussão um tanto diversa, sobre a importância do fígado na icterícia; mas o fígado representado pelo órgão SRE e não pelo órgão acinoso. Alguns autores afirmam que os elementos do SRE do fígado são os mais importantes na bilirubinogenia, em comparação com os elementos do SRE dos outros órgãos. Neste terreno existem experiências bastante contraditórias. Não podemos resolver o problema e dizer que as células de Kupfer têm ou não têm um papel mais importante do que os outros elementos do SRE, porque as experiências que nos permitem chegar a tais conclusões são um pouco diferentes das condições normais. Não só usamos ani-

mais em que a distribuição do SRE é diferente como também pela ablação de um órgão creamos condições um pouco artificiaes e os resultados das experiencias não se podem aplicar, automaticamente, mecanicamente, sem uma critica previa, ao que se deve passar no organismo normal. Este entretanto, é um problema de importancia secundária, em relação ao anterior, e podemos dizer, que o problema de bilirubinogenia está resolvido, pelo menos em linhas geraes.

Passemos ao 3.º problema. Podemos supor 2 mecanismos: um residiria na incapacidade excretora da célula hepatica. Esta incapacidade residiria na impossibilidade de retirar a bilirubina, elaborada pelas células do SRE e existente no sangue. Esta incapacidade, ainda teoricamente, poderia ser absoluta ou relativa. Seria absoluta, se consistisse numa diminuição da capacidade normal que tem as células de eliminar uma certa quantidade de bilirubina na unidade do tempo, não havendo aumento de formação de bilirubina. A incapacidade relativa consistiria num aumento exagerado de produção dos pigmentos biliares, ultrapassando assim a capacidade normal das células de eliminar estes mesmos pigmentos.

A 2.^a possibilidade, ainda teórica, consistiria na volta da bile a meio sanguinio em virtude de uma obstrução mecânica das vias biliares, localizadas no canal terminal ou nos canais intra-hepáticos. Teriamos uma ictericia por falta de eliminação dos pigmentos do sangue pelas células hepaticas e uma ictericia por volta destes, após a sua eliminação pelas células.

Entretanto, na pratica nem sempre podemos aplicar estes dados teóricos e explicar o que observamos na clinica e mesmo nos trabalhos experimentais. De grande auxilio para o estudo do problema da ictericia foi a constatação, feita em primeiro lugar por Van den Bergh, mostrando que podemos encontrar no plasma sanguineo bilirubina com comportamentos diversos. Podemos encontrar uma bilirubina chamada bilirubina 1, que dá reação indireta, isto é, a coloração característica só aparece depois de adicionar alcool, é a bilirubina 2, que dá uma coloração direta, sem a adição de alcool. Estes dados foram imediatamente aplicados à clinica com fito de distinguir os diversos tipos de ictericia. Antes da aplicação à clinica destes dados, vamos aprofundar um pouco mais o problema da bilirubina direta e indireta, constatadas pela reação direta ou indireta.

Verificou-se desde logo que não havia diferença quimica entre as duas substancias. Tratava-se de uma substancia só. Nem os estudos quimicos da decomposição, nem os estudos espectros-

cópicos permitiram observar diferenças na constituição química das bilirubinas, direta ou indireta. Se a diferença não residia na composição química, estaria ligada naturalmente ao estado físico sob o qual as mesmas se encontravam no plasma sanguíneo. Estudos experimentais mostraram claramente que a bilirubina indireta se encontra adsorvida a proteínas, enquanto que a bilirubina direta estaria livre. Estudos experimentais mostraram também que a adição de substâncias que diminuem a tensão superficial do líquido onde encontramos bilirubina indireta, pode ser suficiente para transformá-la em direta.

Outro fato constatado foi o comportamento do filtro renal em relação a estas duas qualidades de bilirubina. A bilirubina indireta ou do tipo 1, não é eliminada pelo rim qualquer que seja sua concentração no plasma sanguíneo. A bilirubina 2 é eliminada pelo rim uma vez atingido o limiar de eliminação que seria aproximadamente de 2 mmg. por 100 cc. de sangue. Procurando interpretar este fato em função dos dados anteriores resultaria que a bilirubina do tipo 1, estando adsorvida às proteínas do plasma, não podia atravessar o filtro renal, não acontecendo o mesmo com a do tipo 2.

Mc Nee formulou uma teoria para explicar a diferença entre os dois tipos de bilirubina. A tipo 1 ou indireta, seria a bilirubina elaborada pelos elementos do SRE que ainda não atravessou as células acinosas do fígado; seria a plasma-bilirubina. Enquanto que a direta, ou tipo 2, seria a bilirubina que já atravessou a célula hepática, sofreu uma transformação de natureza física, e quando aparece no sangue, significa que foi reabsorvida, foi novamente ter à circulação por um mecanismo que discutiremos daqui a pouco. Esta suposição foi confirmada por experiências posteriores. Sabemos que a célula hepática também secreta outras substâncias que nas experiências *in vitro* mostraram-se capazes de transformar a bilirubina indireta em direta. São os sais biliares, principalmente, e também a colesterol. Este mesmo fato permitiu também dizer que as células de Kupfer não são responsáveis pela secreção dos sais biliares e sim as células acinosas do fígado. Se as células de Kupfer também elaborassem os sais biliares, a transformação da bilirubina indireta deveria dar-se antes da passagem da mesma pelas células acinosas do fígado.

Até o momento só encaramos o aspecto qualitativo. Conseguimos distinguir duas qualidades de pigmentos biliares. Entretanto, diversos autores procuraram transformar esta reação numa reação quantitativa, não só no sentido de identificar a

existencia simultanea dos dois tipos de pigmentos no sangue de grande importancia para a patogenia das ictericas, como de constatar a preponderancia de um ou de outro. O primeiro problema é simples, o segundo é bem mais difficil.

A reação de Van den Bergh passou a ser usada com a seguinte terminologia. A reação direta pode ser imediata ou retardada. Na imediata a coloração característica aparece imediatamente após a adição do reativo. Na retardada vai aparecendo muito lentamente e se completa depois de algumas horas. A direta imediata indica a existencia de bilirubina direta no sangue; a retardada ausencia de bilirubina direta. A mesma reação pode ser bi-fasica. Pela adição do reativo, observamos uma coloração vermelha que se estabelece imediatamente, seguida lenta ou rapidamnte de coloração violacea. Significaria a presença simultanea de bilirubina indireta e direta no plasma sanguineo. Tem importancia porque significa que a patogenia de ictericia é muito mais complexa.

Não focalizei os sinais clinicos da ictericia, porque a nossa finalidade não é estudar a clinica e sim a fisiopatologia da mesma. Procuraremos investigar sómente o mecanismo da retenção dos pigmentos biliares no sangue. A ictericia é uma consequencia da hiperbilirubinemia.

O tipo de ictericia que se conhece desde mais tempo e cuja patogenia não oferece dificuldade é a ictericia por obstrução mecânica das vias biliares, realizada de diversas maneiras e que tem como consequencia impedir o fluxo de bile para o intestino. Esta obstrução dos grandes canais biliares foi observada desde muito tempo e a sua interpretação, em linhas gerais, é relativamente facil. Admite-se que a bile se acumula atraz do obstáculo, o que acarreta uma dilatação cada vez mais acentuada, retrograda dos canais biliares, que vai ganhando progressivamente as ramificações mais finas. Este fato se constata nas autópsias e indica que atraz do obstaculo existe uma pressão muito elevada. Discute-se apenas o mecanismo intimo da volta da bile ao sangue. Discute-se o ponto em que se dá a ruptura da estrutura normal do figado, permitindo a comunicação dos canais biliares com os espaços linfáticos e atravez destes, a bilirubina aparece primeiro na linfa, mostrando que vai primeiro para os espaços linfáticos. De acordo com Eppinger a ruptura se dá justamente no capilar linfático situado entre as duas traves hepáticas e através das finas comunicações que se formam entre as células hepáticas, de um lado com o canaliculo biliar e de outro lado com o linfático.

Para outros se dá dilatação ampular que se encontra no início da formação dos canais biliares intra-hepáticos. Esta icterícia é secundária, a patogenia é relativamente simples e se dá por reabsorção da bile, já eliminada através das células hepáticas.

As dificuldades começaram a surgir quando se observaram casos de icterícia e a autópsia não permitia constatar nenhum obstáculo nas vias biliares. Durante muito tempo a tendência era manter a mesma patogenia obstrutiva, embora nenhum obstáculo fosse observado nas grandes vias. Admitia-se obstrução nas ramificações mais ou menos delgadas e, assim, icterícia obstrutiva. Esta obstrução podia ser total ou parcial. Não se pode negar naturalmente que uma obstrução parcial de um certo número de canalículos biliares mais ou menos delgados possa acarretar icterícia e em alguns casos de cirrose com icterícia, teremos de aceitar pelo menos parcialmente como responsável pela icterícia e obstrução não de todos mas de certo número num setor menor ou maior do fígado.

Já os estudos de Van den Bergh permitiram constatar em certas icterícias bilirubina direta e em outros indireta. Nos tipos de icterícia mecânica pura constatamos sempre a presença de bilirubina direta. Portanto, de acordo com a hipótese de Mc Nee, trata-se de bile que foi excretada e novamente reabsorvida.

Em outros casos de icterícia encontramos sómente a reação indireta. Em outros ainda encontramos a reação bifásica, mostrando a presença simultânea dos dois tipos de pigmentos. Nos casos em que encontramos exclusivamente a reação indireta temos que admitir forçosamente que esta bilirubina é de origem extra-hepática e não tinha passado pelo fígado. Estudos, aos quais nos referiremos, conseguiram identificar o tipo da icterícia hemolítica em que o fígado apenas não eliminava o excesso de bilirubina que se formava no organismo, e outro tipo que seria a retenção verdadeira. Muito mais longa foi a discussão a propósito da chamada icterícia catarral, nas hepatites, em geral infecciosas, e nas infecções que decorrem com icterícia. Nestas circunstancias procura-se manter a teoria obstrutiva da icterícia, dizendo que por um ou outro mecanismo as vias biliares intra-hepáticas seriam obstruídas e a bile voltaria novamente ao sangue. Para explicar estas formas de icterícia, que na maioria dos casos apresentam reação de Van den Bergh bifásica, temos que admitir os dois mecanismos. A retenção se explica pela lesão da célula hepática, e a reabsorção pela desorganização da arquitetura normal do fígado.

Eppinger teve ocasião de constatar, em um caso de icterícia de exito letal a desorganização da arquitetura normal. Estabeleceu-se a comunicação entre os canaliculos biliares e os espaços linfáticos. E, como este fato se observa claramente nos casos de atrofia amarela aguda do fígado, e como ha autores que admitem que a icterícia catarral nada mais é do que um forma benigna da atrofia amarela aguda, podemos supor que em todos os casos em que constatamos icterícia do tipo de reabsorção sem obstrução ds vias biliares, ha uma desorganização de estrutura normal do fígado e, portanto, uma comunicação anormal entre os canaliculos biliares e espaços linfáticos.

As formas mixtas são as mais difíceis de serem interpretadas. Justamente nos cirroses encontraremos formas em que a icterícia é devida á ação conjunta de diversos fatores. Podemos admitir que a icterícia seja de vida, simultaneamente, á hemolise exagerada, a lesão das células hepáticas, e o fator obstrutivo. Este ultimo pode resultar da própria bile espessa ou da produção de albumina ou verdadeiros trombos biliares. Na realidade parecem intervir frequentemente dois ou tres fatores. Não podemos dissociar a influencia quantitativa de cada um destes três fatores, em um caso dado.

Podemos individualisar, com Rich, do ponto de vista do mecanismo, dois tipos de icterícia: A icterícia por retenção, quando a bilirubina indireta permanece retida no sangue, não sendo eliminada pela célula hepática, e a icterícia por reabsorção ou regorgitação, quando a bilirubina que ja atravessou as células hepáticas, volta novamente ao sangue circulante. Existem casos puros de uma ou de outra?

A icterícia hemolitica pode ser considerada como uma icterícia por retenção pura, pelo menos nas suas primeiras fases. A icterícia por obstrução das grossas vias biliares, também nas primeiras fases, pode ser considerada como representando o segundo tipo puro. Com a continuação da obstrução, com a pressão retrograda exercida sobre as células, também se adicionam lesões das células hepáticas, que podem tornar as mesmas incapazes de realizar o trabalho de excreção da bilirubina. Ainda em relação à icterícia por retenção devemos discutir um problema que é o seguinte: A retenção dos pigmentos biliares é devida somente a uma oferta exagerada de bilirubina?

Durante muito tempo acreditou-se e ainda muitos admitem a oferta exagerada e a incapacidade relativa das células acinosas de eliminar esta substancia.

Esta hipótese não pode ser mantida, porque se sabe que o fígado como os outros órgãos, tem uma grande reserva que pode usar em ocasiões necessárias. Se tirarmos 2/3 do fígado, não teremos icterícia, porque o terço restante é suficiente. Nas icterícias hemolíticas a formação exagerada de bilirubina nunca ultrapassaria a capacidade de eliminação de um fígado normal.

Temos que admitir o fator lesão da célula hepática. Esta lesão foi assinalada principalmente por Rich que mostrou ser devida à anoxemia da célula.

Na anemia perniciosa, quando aparece icterícia, a anoxemia é mais ou menos grave. Em outras circunstâncias, como nas icterícias que aparecem no decurso da insuficiência cardíaca, observamos estase e diminuição do oxigênio no sangue.

Em todos os casos vemos uma hipoxemia mais ou menos intensa revelada pelo exame histológico da célula hepática. E, assim, teremos uma diminuição do poder de eliminação. Não existiria, portanto, uma icterícia devida exclusivamente a uma oferta maior. Teríamos uma oferta excessiva de bilirubina mais lesão da célula hepática, lesão esta produzida na maioria dos casos pela anoxemia. No caso dos tóxicos hemolíticos, constatou-se recentemente que estas substâncias, sem exceção alguma, também lesam a célula hepática.

Para terminar, queremos resaltar dois fatos:

Um é o fato de encontrarmos na clínica, na maioria dos casos, formas mixtas de icterícia, e outro é encontrarmos nas cirroses, praticamente, sempre formas mixtas de icterícia.

E, estas formas mixtas são de explicação difícil, não só porque não podemos elucidar o mecanismo e superpo-lo a lesões histológicas que encontramos depois no fígado, como também porque não podemos avaliar a participação quantitativa de cada um dos fatores. Enquanto não tivermos métodos mais precisos e mais fiéis para deslindarmos perfeitamente bem a patogenia completa da icterícia nas cirroses, persistirão as dificuldades para a individualização das diversas formas de cirroses nas quais a icterícia é um sintoma importante.

Preparados Farmacêuticos

Temos a venda Marcas e Formulas licenciadas e incumbimo-nos de sua compra, venda, ou registro. LICENCIAMOS FÓRMULAS, PODENDO SER EXAMINADAS POR NOSSO TÉCNICO FARMACÊUTICO OU FORNECER FÓRMULAS. Legalizamos Laboratórios Farmacêuticos, fazemos quaisquer contratos, de instalação, de exploração, de propaganda, de fabricação

CONSULTEM-NOS SEM COMPROMISSO

A SERVIÇAL LTDA.

AGÊNCIAS REUNIDAS RIO DE JANEIRO E S. PAULO
Marcas — Patentes e Licenças de Preparados Farmacêuticos
Comestíveis — Bebidas — Etc.

Diretor Geral: ROMEU RODRIGUES

RIO DE JANEIRO
CAIXA POSTAL, 3384

Rua São José n.º 49
1.º Andar

*Nosso lema: Servir,
sem nos servir
dos clientes*

S ã o P A U L O

CAIXAS POSTAIS
3631 e 1421

Rua Direita, 64 - 3.º And.

LABORATORIO KALMO LTDA.

Únicos distribuidores: VICENTE AMATO SOBRINHO & CIA.
Consultórios Científicos:

Prof. Dr. RUBIÃO MEIRA e Dr. A. MACIEL DE CASTRO

S ã o P A U L O

FIGADO — FERRO — COMPLETO VITAMINICO B

HEMOFORT

PARA USO ORAL

RECONSTITUINTE

HEMOPOITÉTICO

OPOTERAPICO

VITAMINICO

INDICAÇÕES

Anemias. Convalescenças. Estados de astenia neuromuscular