

# Exploração Funcional do Fígado (x)

DR. ELIO LOURENÇO DE OLIVEIRA

## II

*Prova do ácido hipúrico:* É justo destacar-se esta dentre as provas de sobrecarga funcional do fígado em virtude da importância que tem assumido na experiência médica mais recente, do seu mecanismo independente dos distúrbios da eliminação da bile, que inutilizam as provas dos corantes, e do baixo custo do material que exige, em contraste com a dispendiosa prova da galactose.

Para que o processo de síntese do ácido hipúrico pudesse ser considerado com índice de função hepática teria sido necessária a demonstração de que êle realmente tem séde no fígado ou se encontra essencialmente na dependência desse órgão. Entretanto as experiências clássicas de BUNGE e SCHMIEDEBERGER, em cães, o que demonstraram rigorosamente foi que a séde exclusiva da formação do ácido hipúrico era o rim. Esse fato experimental, sólidamente estabelecido, explica a noção arraigada da formação renal do ácido hipúrico. Mas a demonstração fôra sómente em cães; experiências posteriores mostraram que o coelho a presença e a função dos rins absolutamente não são indispensáveis à produção do ácido hipúrico, aparecendo o trabalho do fígado como fator de importância fundamental no processo. A existência dessa diferença de comportamento entre espécies animais pôs em cheque a certeza do conceito derivado de BUNGE e SCHMIEDEBERGER na sua extensão ao organismo humano. A verificação dos fatos no homem, diretamente, em base experimental não é possível. Mas o estudo da intensidade da síntese do ácido hipúrico através da prova clínica padronizada por QUICK veio trazer elementos sugestivos de uma relação definida entre ela e o estado funcional do fígado; a sugestão é suficientemente forte para que a prova seja aceita como prova clínica de função hepática; deriva, porém, de fatos puramente clínicos e está longe de ser demonstração fisiológica de que, no que concerne à séde da síntese do ácido hipúrico, o organismo humano tem comportamento diverso do do cão e comparável ao que se verificou no coelho. Antes de tudo, a prova de QUICK se baseia na quantidade de ácido hipúrico excretado na urina de certo intervalo de tempo como medida

(x) Conclusão do artigo publicado no n. 123

da quantidade produzida no organismo; assim sendo, uma prova má em doente de afecção difusa dos rins poderia ser explicada pela deficiência da função renal de excretar o ácido hipúrico, e não se pode avançar que para tal resultado contribua uma deficiência da possível função renal de sintetizar o ácido hipúrico. Clinicamente, a questão dessa possível participação do rim não tem interesse atual; considerando-o como simples órgão de excreção, e só levando em conta as provas realizadas em indivíduos sem alteração demonstrável dessa função excretora é que a experiência tem pôsto em evidência boa relação dos resultados da prova com a capacidade hepática. Tais resultados devem ser interpretados em face de tôdas as possibilidades de interferência de fatores extra hepáticos, referidos no estudo geral das provas de sobrecarga funcional

Já foi estudado, também, o mecanismo através do qual o fígado interfere decisivamente no processo da síntese do ácido hipúrico. É preciso voltar a este ponto para dar uma interpretação aos resultados frequentemente anormais da prova de QUICK nos doentes de obstrução completa das grandes vias biliares. É, evidentemente, possível que a causa se encontre realmente na existência de lesão parenquimatosa concômitante, quando a obstrução for complicada ou datar de muito tempo; mas a excreção do ácido hipúrico pode se encontrar abaixo do normal mesmo em casos de ictericia obstrutiva em que nenhum outro recurso de investigação funcional demonstra alteração hepatocelular. A explicação possível é que as obstruções completas, ocasionando um desvio total da bile para a circulação geral, donde a eliminação dos sais biliares pelo rim na medida em que o fígado os secreta, sobrecarregam extraordinariamente o parênquima hepático na sua função de síntese desses sais biliares; ao passo que nas condições normais a quasi totalidade dos sais biliares se reabsorve pelo intestino e é aproveitada novamente pelo fígado, quando há obstrução completa das vias excretoras deverá haver, ao contrário, constante neoformação de sais biliares para compensar a perda representada pela eliminação dos mesmos através do rim; é como si houvesse uma fístula biliar, cujo longo trajeto fosse representado por veias, artérias e sistema urinário. Ainda que, como nas derivações experimentais do fluxo biliar para o exterior, possa diminuir a concentração dos glicocolatos e taurocolatos na secreção hepática, a sua produção persiste durante longos períodos de supressão da circulação entero-hepática, sobretudo si não falta a ingestão de proteínas para garantir o suprimento de ácido cólico necessário à síntese dos tauro e glicocolatos. A síntese da glicocola pelo fígado é portanto, nesses casos, uma função sujeita a solicitação contínua e anormalmente intensa, atendendo ao ritmo da produção conglicocolatos. A introdução de ácido benzóico na circulação se acompanhará, portanto, de síntese de ácido hipúrico numa velocidade que corresponde a sómente parte da glicocola formada pelo

fígado, pois que êsse aminoácido deve, simultaneamente, se empregar na síntese exagerada dos glicocolatos. Tal mecanismo — hipotético — explicaria casos de baixa excreção de ácido hipúrico na prova de QUICK aplicada a doentes com obstrução biliar completa e sem qualquer evidência de lesão perenquimatosa hepática.

Na prova de QUICK, à administração endovenosa de 1,5 gm de ácido benzóico (como benzoato de sódio) corresponde ao fim de 1 hora a excreção urinária de no mínimo 0,70 gm do mesmo ácido (conjugado à glicocola, sob a forma de ácido hipúrico). Excreções inferiores são consideradas anormais, podendo-se entretanto admitir como normais valores ligeiramente inferiores a esse nos indivíduos de pequena massa corporal. Tentou-se dar um significado patológico a excreções muito abundantes (acima de 1,0 de ácido benzoico), que se verificariam nas afecções leves do fígado agindo de modo irritativo sobre os elementos do parênquima; não há, porém, demonstração suficiente de que se haja de levar em conta mais que as anormalidades de hipoexcreção.

Quantidades de ácido hipúrico muito pequenas obtidas na prova de QUICK representam um índice interessante para o juízo prognóstico relativo ao caso. Uma excreção de cerca de 0,40 gm (ácido benzóico) parece corresponder a um valôr crítico abaixo do qual o resultado da prova do ácido hipúrico corresponde a prognóstico definidamente máu; resultados de tal ordem devem se ligar a lesão hepática com apreciáveis distúrbios circulatórios e metabólicos, quando não também a graves alterações difusas do parênquima renal. Nêsse caráter de índice prognóstico geral, a prova da síntese do ácido hipúrico é indicada como investigação de rotina no pre-operatório de qualquer espécie de caso menos simples, pois que um resultado normal dá uma certa segurança quanto à normalidade de um conjunto de funções, hepática, circulatória, excretora renal.

## ALTERAÇÕES SANGUINEAS ESTABELECIDAS NO DECURSO DAS HEPATOPATIAS

Ao contrário dos tipos de provas já referidos, em que a solicitação de um trabalho ao fígado lhes dá um caráter de exploração funcional dinâmica, numerosos outros métodos consistem simplesmente no estudo de certas características dos constituintes do sangue, quantitativas ou qualitativas, relativas às quais se descobriram diferenças entre os indivíduos sãos e os doentes do fígado.

**Sôro-proteínas:** As proteínas do sôro devem sofrer alterações qualitativas precocemente no curso das afecções hepáticas; essas alterações não estão perfeitamente determinadas, e somente recentes pesquisas pelo método da eletroforese as estão objetivando. A questão permanece, porém, no estrito campo da investi-

gação científica. Uma dessas alterações qualitativas precoces é, provavelmente, a causa da floculação da cefalina-colesterol na prova de HANGER, de que tratamos em separado.

Anormalidades quantitativas das soroproteínas se encontram nas fases mais avançadas e tardias de molestia do fígado; caracteristicamente, nas cirroses graves. Há que considerar separadamente as frações soroalbuminas e soroglobulinas: as primeiras tendem a baixar, as outras a aumentar, diminuindo portanto o valor da relação A/G. Pode não ser o fígado lesado a causa dessas variações, possivelmente ligadas respectivamente aos fatores carência protéica e irritação mesenquimal presentes na cirrose; de qualquer modo, porém, é importante para o diagnóstico desta afecção o estudo da relação entre as albuminas e as globulinas do sôro, seja pela sua respectiva dosagem química, seja por meio de reações especiais. O que é, na prática, importante considerar-se é que a positividade dessas reações ou os resultados anormais daquelas dosagens acusam distúrbios que acompanham muito frequentemente moléstias crônicas e difusas do fígado, sendo porisso valiosos elementos de confirmação desse diagnóstico; não são porém indicativos, por si sós, da presença dessa afecção, pois ocorrem também em outras condições patológicas. Por outro lado, lesões certas, mesmo graves, do parênquima hepático, de caráter agudo e curta duração, de modo geral não se traduzem por dados positivos daqueles métodos.

As provas clínicas cujos resultados se acham na dependência da concentração das soroproteínas são a *reação de Takata* e a *reação do formol-gel*.

A reação de Takata consiste na floculação de globulinas do sôro em determinadas diluições, na presença dum complexo químico resultante da mistura de soluções de carbonato de sódio e bicloreto de mercurio. Com o sôro normal a floculação não se dá ou é discreta; reação positiva significa floculação mais abundante e em maior número de tubos de prova (diferentes diluições do sôro) — as duas características em que se baseia a gradação da positividade da prova. A explicação dos Takata positivos se encontra, talvez, em parte, na presença de soroglobulinas anormais, menos estáveis; outra causa da floculação, bem demonstrada, é a diminuição das albuminas em relação às globulinas, ou seja a queda do quociente A/G. Os quadros abaixo, do estudo duma vintena de casos, ilustra a dependência em que os resultados se encontram desse fator (quadros I e II).

*Quadro I*

| R. de Takata | Valores Médios |       |      |
|--------------|----------------|-------|------|
|              | ALB.           | GLOB. | A/G  |
| Nega.        | 4,08           | 2,26  | 1,85 |
| Posit.       | 3,11           | 3,26  | 1,02 |

*Quadro II*

(Ordem crescente dos valores de A/G)

| A/G  | R. de T. | ALB. | GLOB. |
|------|----------|------|-------|
| 0,60 | +        | 2,93 | 4,87  |
| 0,75 | +        | 3,40 | 4,50  |
| 0,79 | +        | 3,95 | 5,00  |
| 0,83 | +        | 3,62 | 4,34  |
| 0,83 | +        | 2,08 | 2,51  |
| 0,94 | +        | 2,24 | 2,36  |
| 1,08 | +        | 3,12 | 2,88  |
| 1,12 | +        | 3,05 | 2,71  |
| 1,33 | +        | 2,40 | 1,80  |
| 1,48 | +        | 4,30 | 2,90  |
| 1,54 | +        | 3,13 | 2,03  |
| 1,54 | —        | 4,15 | 2,69  |
| 1,67 | —        | 3,54 | 2,11  |
| 1,67 | —        | 4,28 | 2,56  |
| 1,75 | —        | 4,43 | 2,52  |
| 1,80 | —        | 4,09 | 2,26  |
| 1,82 | —        | 4,88 | 2,68  |
| 2,14 | —        | 3,13 | 1,46  |
| 2,26 | —        | 4,17 | 1,84  |

A reação do formol-gel depende exclusivamente da taxa de globulinas do sôro, sua positividade indicando seguramente uma hiperglobulinemia (quadros III e IV).

A indicação dessa prova para o diagnóstico de diferentes moléstias (sífilis, leishmaniose, sarcóide de Boeck, mieloma, etc.) se justifica apenas como recurso auxiliar, valioso, para objetivação da hiperglobulinemia que acompanha tais doenças. O mesmo é verdadeiro para muitos casos de cirrose hepática.

**Quadro III**

| R. do<br>F. — Gel | Valores Médios |       |      |
|-------------------|----------------|-------|------|
|                   | ALB.           | GLOB. | A/G  |
| Negat.            | 3,61           | 2,36  | 1,55 |
| Posit.            | 3,47           | 4,67  | 0,74 |

**Quadro IV**

(ordem crescente dos valores de Glob.)

| GLOB. | R. do F. — G. | ALB. | A/G  |
|-------|---------------|------|------|
| 1,46  | —             | 3,13 | 2,14 |
| 1,80  | —             | 2,40 | 1,33 |
| 1,84  | —             | 4,17 | 2,26 |
| 2,03  | —             | 3,13 | 1,54 |
| 2,11  | —             | 3,54 | 1,67 |
| 2,26  | —             | 4,09 | 1,80 |
| 2,36  | —             | 2,24 | 0,94 |
| 2,51  | —             | 2,08 | 0,83 |
| 2,52  | —             | 4,43 | 1,75 |
| 2,55  | —             | 4,90 | 1,90 |
| 2,56  | —             | 4,28 | 1,67 |
| 2,68  | —             | 4,88 | 1,82 |
| 2,69  | —             | 4,15 | 1,54 |
| 2,71  | —             | 3,05 | 1,12 |
| 2,88  | —             | 3,12 | 1,08 |
| 2,90  | —             | 4,30 | 1,48 |
| 4,34  | +             | 3,62 | 0,83 |
| 4,50  | +             | 3,40 | 0,75 |
| 4,87  | +             | 2,93 | 0,60 |
| 5,00  | +             | 3,95 | 0,79 |

*Prova de Hanger: floculação da cefalina-colesterol.* HANGER verificou que uma emulsão de cefalina (obtida de cérebro de carneiro) e colesterol é estável em presença do sôro sanguíneo normal e floculada especificamente pelo sôro de doentes com lesão parenquimatosa do fígado. O mecanismo dessa reação não está esclarecido; possivelmente uma globulina particular, produzida sob a influência de produtos do metabolismo alterado da célula hepática, se encontre em circulação e seja a responsável pela reação, agindo à moda de anti-corpo em relação ao antígeno inespecífico.

A experiência tem sido muito favorável ao valôr da prova de Hanger. Seus resultados positivos têm acompanhado sempre de modo satisfatório a ocorrência de lesões hepatocelulares, independentemente da causa das lesões, da existência ou não de icterícia ou de alterações quantitativas das soroproteínas. As suas qualidades principais são a sensibilidade e a especificidade; em certas estatísticas são referidos resultados positivos falsos, em indivíduos de grupos normais testemunhos; sempre raros, não se sabe bem até que ponto tais resultados se devem ao emprego de cefalina.

não preparada e não “amadurecida” de acôrdo com as exatas indicações.

São indicações especiais da prova de Hanger objetivar lesão hepática suspeitada clinicamente, digamos no curso de afecções gastrointestinais, de tratamentos arsenicais ou sulfamidicos prolongados, etc., e dar indicação da tendência evolutiva das hepatites agudas: a repetição periódica da prova fornece resultados de positividade cada vez mais leve e logo negativos nos casos que evoluem para cura, persistentemente positivos enquanto perdura a atividade do processo hepático.

**Protrombinemia** A protrombina é produzida pelo fígado e constantemente destruída nos pulmões e outros órgãos; a quantidade circulante, portanto a protrombinemia, resulta do equilíbrio entre produção e destruição, e conseqüentemente diminuirá si a capacidade hepática de produção baixar apreciavelmente.

Avalia-se a protrombinemia pela determinação do tempo de protrombina, isto é o tempo de coagulação do plasma oxalatado ao qual se fornecem um excesso de tromboplastina e uma quantidade adequada de calcio. Esse tempo é função da concentração de protrombina, aumentado quando ela diminue.

Pode-se, por esse meio, verificar que as hepatopatias graves difusas se acompanham de queda da protrombinemia, o que aliás explica em grande parte os fenômenos hemorrágicos que se verificam em tais casos.

O fígado depende, porém, do suprimento normal de vitamina K para que possa sintetisar a protrombina. Em presença de carência dessa vitamina (por falta de absorção, que se verifica quando há impecilho à chegada de bile ao intestino) a diminuição da protrombina absolutamente não é índice de lesão parenquimatosa do fígado. Para afastar essa causa de dificuldade na interpretação dos resultados LORD e ANDRUS padronisaram uma prova de sobrecarga parenteral de vitamina K (injeção intramuscular de menadiona), após a qual o tempo de protrombina apenas deixará de manifestar certa tendência à normalização quando realmente haja lesão parenquimatosa do fígado.

**Prova de Weltmann.** O sôro sanguíneo normal exhibe um especial fenômeno de coagulação pelo calor quando diluído em soluções de eletrolitos de concentrações determinadas. Para uma dada solução, como a de cloreto de calcio da prova de Weltmann, há uma concentração limite bem definida abaixo da qual a coagulação térmica do sôro normal deixa de se verificar. Sôros anormais podem apresentar essa concentração-limite mais alta (“desvio para a esquerda” ou “encurtamento da faixa de coagulação de Weltmann”) ou mais baixa (desvio para a direita, ou alongamento da faixa).

A primeira anomalia se verifica quando há no organismo um

processo inflamatório, passando-se para a segunda eventualidade quando a inflamação assume a forma produtiva. Essas duas modalidades se traduzem no tipo de desvio da reação de Weltmann independentemente da séde do processo patológico. Os resultados anormais da prova de Weltmann não se eligram, assim, especificamente á presença de afecção hepática, mas podem servir eventualmente para o estudo da evolução de processos inflamatórios do fígado, como também de outros órgãos.

*Macrocitose.* Por vezes se encontra anemia do tipo macrocítico acompanhando moléstias hepáticas graves e de longa duração. Admite-se que o defeito da eritropoiese nesses casos seja devido à incapacidade hepática de armazenar o princípio anti-anêmico e fornecê-lo ao organismo segundo suas necessidades. GOL-  
DHAMMER não obteve nenhuma resposta reticulocitária em indivíduos com anemia perniciosa após tratamento com extrato de fígado cirrótico humano.

### PROVAS DA PRESENÇA DE BILE NA CIRCULAÇÃO

De todos os recursos pelos quais se possa demonstrar a presença de bile no sangue deve-se lançar mão no esclarecimento de qualquer caso de hepatopatia. Ou se busca evidenciar diretamente no sangue a presença de bilirubina biliar (reação de van den Bergh) ou se pesquisam, na urina certos elementos constituintes da bile (sais biliares ou bilirubina); a bilirubinuria é indicativa, por si da presença de bile na circulação porque a bilirubina própria do plasma sanguíneo normal não é eliminada pelos rins, o que ao contrário se verifica em relação à bilirubina biliar mesmo quando em quantidades mínimas na circulação.

A positividade de tais provas pode ser condicionada por lesões parenquimatosas graves, com necroses hepatocelulares (fig. 2,B) ou ocorrer sem comprometimento do parênquima específico do fígado (fig. 2A). O que essencialmente significa é a solução de continuidade das paredes do sistema coletor biliar intra-hepático, as lesões correspondentes podendo ser intra ou extra-lobulares, ou de ambas as localizações simultaneamente.

*Reação de Van den Bergh.* É a reação corada que se pode observar ao tratar o sôro sangüneo pelo diazo-reativo de Ehrlich. A reação *direta* é a que se obtém pela ação do reativo sobre o sôro não sujeito a qualquer tratamento prévio. A côr característica da reação não se desenvolve, por esse modo, nos sôros normais, ou apenas se desenvolve bem tardiamente (reação direta retardada); o mesmo se observa com sôros de doentes com icterícia de tipo hemolítico puro. Quando há bile em circulação a reação direta se positiva dentro dos primeiros 30 segundos após a adição do reativo ao sôro (reação direta imediata).

A reação *indireta* se realiza com o líquido resultante do tra-

tamento do soro pelo álcool; esse líquido, que se obtém após separação das proteínas precipitadas pelo álcool, contém a bilirubina em condições de dar a reação de Van den Bergh positiva haja ou não bile na circulação. A reação indireta, assim, é positiva nos sôros normais e nos ictericos de qualquer espécie, e sua utilidade se resume na possibilidade, que faculta, de uma avaliação colorimétrica do teor bilirubínico total do sangue. Quando se pretenda formar idéia sobre o teor exclusivamente da bilirubina indireta do sangue há necessidade de método especial de extração prévia da mesma (método de Varela Fuentes, já referido).

*Exames de urina.* Consistem na pesquisa de bilirubina e de sais biliares. Na prática, estes são pesquisados, indiretamente, através da diminuição de tensão superficial que provocam: um pouco de flor de enxofre pulverizada sobre a superfície da urina vai ao fundo (prova de Hay).

O pigmento biliar é pesquisado através da sua propriedade de, por oxidação, passar a biliverdina, de cor perfeitamente distinta da do pigmento original. Consiste a pesquisa, então, no tratamento da urina por certos agentes oxidantes (ácido nítrico, iodo) e verificação de uma zona de transição de cor do amarelo ao verde, com tons intermediários.

### III

## VALOR SEMIOLÓGICO DAS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA

Interessa saber, do ponto de vista prático, qual a importância dos diversos métodos de exploração funcional no diagnóstico de afecção hepática. A resposta a essa questão obriga à insistência neste ponto essencial: a fisiopatologia de cada prova define certas situações em que o seu resultado normal, ou anormal, não significa normalidade, ou anormalidade, do fígado. Assim, a excreção de urobilinogênio pelo rim pode ser igual à normal na fase de atividade máxima de uma hepatite aguda (concomitante diminuição do fluxo biliar para o intestino — v. Quadro VI); a prova de Quick pode apresentar um resultado mau em indivíduo sem afecção hepática, porém com ascite ou nefrite crônica (retenção de ácido hipúrico nas coleções líquidas ou deficiência da sua excreção pelo rim); qualquer prova de excreção de corantes será de resultado anormal em indivíduo com icterícia obstrutiva de curta duração, sem lesão do parênquima hepático (volta à circulação, pelas soluções de continuidade dos canaliculos excretorios, do corante já excretado pela célula hepática); a prova Takata só é positiva em certo tipo de afecção hepática, difusa e crônica, que se acompanha de determinadas alterações quantitativas das soroproteínas, e será igualmente positiva quando tais alterações se verifiquem na ausência de doença do fígado (v. Quadro V); a bilirubinemia indireta

aumenta por deficit funcional do fígado, mas aumentará do mesmo modo durante crises de hemólise ou no período de absorção de um hematoma; a reação de Van den Bergh direta positiva, imediata, no sôro sanguíneo, assim como a presença de bilirubina na urina, indica a presença de bile na circulação — e ainda que tal fato se verifique no curso das hepatites, é invariável nas ictericias obstrutivas, inclusive nas fases em que nenhuma deficiência das funções do parênquima hepático pode ser demonstrada.

É natural, portanto, que frequentemente os resultados de certas provas se afastem do normal em casos em que outras não acusam anormalidades. Não há sentido em considerar as provas, por isso, discordantes; cada resultado é um fato, deve ser interpretado com o conjunto dos outros resultados. São elementos que se completam e permitem, no seu aspecto global, uma compreensão da natureza e da extensão das alterações hepáticas menos imperfeita e duvidosa que a permitida pelos resultados de provas isoladas. A ausência de lesões do parênquima hepático não pode ser afirmada, também diante do resultado negativo de qualquer prova isolada; a negatividade de um conjunto de provas convenientemente escolhidas dá porém, uma base muito segura para admitir-se a normalidade funcional do fígado. Certamente, muito do ceticismo do clínico relativamente à objetivação de afecções hepáticas pelos métodos de exploração funcional do fígado decorre da má experiência colhida com o emprego de tal ou qual prova; é que qualquer prova, pela interferência de fatores extra-hepáticos mais ou menos reconhecíveis, pode ter seus resultados falsamente desviados no sentido positivo ou no sentido negativo. As pesquisas recentes de patologia clínica parecem ter feito realmente um progresso nesse sentido com a criação da prova da floculação da cefalina-colesterol, que se baseia em uma propriedade do sôro certamente independente da existência ou não de refluxo biliar, de distúrbios circulatórios ou de alterações quantitativas das albuminas e globulinas, e de modo apreciavelmente constante ligada à existência de lesão do parênquima hepático; há desconhecimento completo dos fatores extra-hepáticos capazes de influir sôbre os resultados dessa reação de floculação, ainda que isso não signifique que eles não existem.

As causas deturpadoras dos resultados não são as mesmas para os diversos tipos de provas, e esse fato já indica, por si, a orientação mais recomendável para a exploração funcional do fígado: o emprego sistemático de um certo número de provas de diferentes tipos. A série de dados que assim se obtém permite ao clínico julgar muito mais abalissadamente da verdadeira significação de cada um dêles individualmente, e através dessa apreciação mais perfeita compreender melhor a patologia presente. Tudo necessariamente considerado em face dos dados clínicos, a evolução da moléstia pode ser melhor acompanhada e julgada através dos resultados do conjunto das provas.

As provas que se usam para esse fim escolhem-se um pouco de acôrdo com as facilidades decorrentes das condições em que se trabalha, até certo ponto por preferência pessoal ou hábito. Isso explica porque em instituições de alto padrão se executem como métodos de rotina, aí portanto consagrados, certos recursos de exploração funcional do fígado que são praticamente ignorados em outras instituições de igual valor; é o que se pode verificar percorrendo diferentes hospitais universitários americanos. Certas pesquisas, porém, não se dispensam nunca; assim, as informações que o estudo dos pigmentos biliares permite colher sôbre a integridade e permeabilidade dos canálculos biliares não poderiam sinão muito dificilmente ser obtidas por investigações dirigidas para outros elementos; do mesmo modo, as alterações das proteínas séricas são de importância tal que não se pode dispensar a sua determinação quantitativa, ou pelo menos o seu estudo através de reações adequadas; pelo seu mecanismo todo particular, aparentemente independente do de tôdas as outras provas, e ainda pela sua sensibilidade e especificidade apreciáveis, a prova de floculação da cefalina deve ser considerada entre as indispensáveis; por fim, um método de sobrecarga funcional, que possa dar um índice da atividade hepática num intervalo de tempo determinado, completará no essencial, o conjunto de provas que devem constituir um plano rotineiro de exploração funcional do fígado.

*Frequência de "discordâncias" entre os resultados de provas diferentes.* Sob este ponto de vista, analisemos alguns dados colhidos com o emprego mais ou menos sistemático de uma série de provas de função hepática:

- a) prova de floculação da cefalina-colesterol. Dos resultados desta prova vamos aqui grupar entre os negativos os casos de floculação mínima, desde os duvidosos até os habitualmente definidos por uma +.
- b) determinação da urobilinogenúria: pelo método de Wallace e Diamond, ou seja o das diluições progressivas. É dado como prova positiva todo o caso em que a presença de urobilinogênio seja ainda acusada na diluição de 1/50 superior; negativa quando isso seja possível no máximo até a diluição de 1/20.
- c) reação de Van den Bergh. Considera a reação direta, dando-se como positivos os casos de positividade imediata (isto é, no máximo ao fim de 30 segundos).
- d) prova da síntese do ácido hipúrico. Método de introdução endovenosa da substância de prova. Normal a excreção de 0,70 gm. ou/mais (em termos de ácido benzoico). "Prova positiva" significa excreção de quantidade inferior a essa.

e) reacção de Takata. Positiva quando se verifica a presença de precipitado flocoso em 4 tubos no mínimo, inclusive algum dos 4 primeiros.

f) reacção do formol-gel.

As provas de *Takata* e de *Hanger*, realizadas simultaneamente em 121 casos, deram resultados assim combinados:

|    |                 |          |                          |    |                    |
|----|-----------------|----------|--------------------------|----|--------------------|
| 1. | Takata negativa | e        | floc. cefalina negativa: | 34 | casos              |
| 2. | "               | "        | e "                      | "  | positiva: 30 casos |
| 3. | "               | positiva | e "                      | "  | negativa: 9 casos  |
| 4. | "               | "        | e "                      | "  | positiva: 48 casos |

Os grupos 2 e 3, com 39 casos, correspondem a 32,2% do total. Assim, si todo o grupo abrangido no quadro acima fosse estudado por dois clinicos que pretendessem basear exclusivamente em cada uma das duas provas a confirmação de possíveis lesões hepáticas, haveriam êles de discordar em uma terça parte dos casos.

Repetindo, com outros pares de provas, o mesmo modo de apresentar os resultados, e considerando apenas casos em que ambas as provas foram feitas exatamente na mesma ocasião, teremos:

|    |                         |          |                          |    |                |
|----|-------------------------|----------|--------------------------|----|----------------|
| 1. | floc. cefalina negativa | e        | urobiligenuria negativa: | 15 | casos          |
| 2. | "                       | "        | e "                      | "  | positiva: 3 "  |
| 3. | "                       | positiva | e "                      | "  | negativa: 17 " |
| 4. | "                       | "        | e "                      | "  | positiva: 18 " |

---

53 casos

|    |                         |          |                        |    |                |
|----|-------------------------|----------|------------------------|----|----------------|
| 1. | floc. cefalina negativa | e        | aç. hipúrico negativa: | 11 | casos          |
| 2. | "                       | "        | e "                    | "  | positiva: 8 "  |
| 3. | "                       | positiva | e "                    | "  | negativa: 16 " |
| 4. | "                       | "        | e "                    | "  | positiva: 29 " |

---

64 casos

Quadro V

| N.º | Cefalina | Urobilin. | V. d. B. dir.<br>Ac. hipúr. | Takata | Formol-gel | Diagnósticos                               |
|-----|----------|-----------|-----------------------------|--------|------------|--|
| 1   | +        | +         | +                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 2   | +        | +         | +                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 3   | +        | +         | +                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 4   | +        | +         | +                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 5   | +        | +         | +                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 6   | +        | +         | +                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 7   | +        | +         | +                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 8   | -        | -         | +                           | +      | -          | Ca. (autopsia)                             |
| 9   | -        | -         | -                           | -      | -          | Ca. (confirmado pela evolução clínica)     |
| 10  | +        | -         | -                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 11  | +        | -         | -                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 12  | +        | -         | +                           | +      | -          | Cirroze                                    |
| 13  | +        | -         | +                           | +      | +          | Cirroze                                    |
| 14  | +        | +         | +                           | +      | -          | Cirroze biliar (biópsia) Cole-docolitiase. |
| 15  | +        | +         | +                           | +      | -          | Hepatite aguda (cirrose?)                  |
| 16  | +        | -         | +                           | -      | -          | Hepatite aguda                             |
| 17  | +        | -         | +                           | -      | -          | Hepatite aguda (fezes acólicas)            |
| 18  | +        | -         | +                           | -      | -          | Hepatite aguda (fezes acólicas)            |
| 19  | -        | +         | +                           | +      | -          | Hepatite aguda (em fase de cura)           |
| 20  | +        | +         | -                           | -      | -          | Hepatite aguda (amebíase)                  |
| 21  | +        | -         | -                           | -      | +          | Abcesso amebiano do fígado                 |
| 22  | +        | -         | -                           | +      | +          | Schistosomose. Supuração pulmonar.         |
| 23  | +        | -         | -                           | +      | +          | Tuberculose pulmonar.                      |
| 24  | -        | -         | +                           | +      | -          | Ictericia obstrutiva. Ca. pancreas         |
| 25  | -        | -         | +                           | +      | -          | Ictericia obstrutiva. Ca. pancreas         |
| 26  | +        | -         | +                           | +      | -          | Ictericia obstrutiva. Ca. pancreas         |
| 27  | -        | -         | +                           | +      | -          | Ictericia obstrutiva. Ca. pancreas         |
| 28  | +        | +         | -                           | +      | +          | Blastomicose.                              |
| 29  | -        | +         | -                           | -      | +          | Blastomicose.                              |
| 30  | -        | -         | -                           | -      | +          | Blastomicose.                              |
| 31  | -        | -         | -                           | -      | +          | Blastomicose.                              |
| 32  | +        | -         | -                           | -      | -          | Schistosomose (curada. Esplenomegalia)     |
| 33  | +        | -         | -                           | -      | -          | Schistosomose (forma intestinal)           |
| 34  | -        | -         | -                           | -      | -          | Diabete (compensada).                      |
| 35  | -        | -         | -                           | -      | -          | Empiema torácico                           |
| 36  | -        | -         | -                           | +      | -          | Colite crônica.                            |
| 37  | +        | -         | -                           | -      | -          | Hipertireoidismo.                          |
| 38  | -        | -         | -                           | -      | -          | Hipertireoidismo.                          |
| 39  | +        | -         | -                           | -      | -          | Anemia grave. Ancilostomiase.              |
| 40  | +        | -         | -                           | -      | -          | Strongiloidiase.                           |
| 41  | +        | -         | -                           | -      | +          | Pleuriz. Amebíase.                         |
| 42  | -        | -         | -                           | -      | -          | Gastroenterite crônica                     |
| 43  | -        | -         | -                           | -      | -          | Normal.                                    |
| 44  | -        | -         | -                           | -      | -          | Normal.                                    |
| 45  | -        | -         | -                           | -      | -          | Normal.                                    |
| 46  | -        | -         | -                           | -      | -          | Normal.                                    |
| 47  | -        | -         | -                           | -      | -          | Normal.                                    |

|    |                  |          |   |              |           |    |       |       |
|----|------------------|----------|---|--------------|-----------|----|-------|-------|
| 1. | urobilinogenuria | negativa | e | ac. hipúrico | negativa: | 13 | casos |       |
| 2. | "                | "        | e | " "          | positiva: | 12 | "     |       |
| 3. | "                | positiva | e | " "          | negativa: | 4  | "     |       |
| 4. | "                | "        | e | " "          | positiva: | 13 | "     |       |
|    |                  |          |   |              |           |    | 42    | casos |

|    |              |        |          |   |                |           |    |     |    |
|----|--------------|--------|----------|---|----------------|-----------|----|-----|----|
| 1. | V. den Bergh | direta | negativa | e | floc. cefalina | negativa: | 59 | c.  |    |
| 2. | "            | "      | "        | e | " "            | positiva: | 59 | c.  |    |
| 3. | "            | "      | positiva | e | " "            | negativa: | 8  | c.  |    |
| 4. | "            | "      | "        | e | " "            | positiva: | 30 | c.  |    |
|    |              |        |          |   |                |           |    | 156 | c. |

Nessas séries, os grupos 2 e 3 (resultados "discordantes"), correspondem respectivamente a 37,7%, 37,5%, 38,1% e 43,6%.

Em resumo pode-se dizer, em relação às provas referidas, que uma delas "discordará" sempre de qualquer outra, segundo as probabilidades estatísticas deduzidas de um grupo clinicamente heterogêneo, em 30 a 40% dos casos. Em inúmeras situações clínicas serão evidentes as razões da anormalidade de um resultado em face do resultado normal de outra prova; ao clínico competirá então indicar os métodos de pesquisa de interesse particular nos casos concretos — nunca se atendo, portanto, ao emprego rotineiro desta ou daquela prova exclusivamente. Em outras muitas ocasiões, trata-se de comprovar pela exploração funcional uma alteração hepática sobre a qual os recursos clínicos apenas fornecem informações vagas ou uma simples suspeita: comprovação que não poderá se basear numa prova única sem se arriscar a explorar uma consequência da lesão hepática ocasionalmente não evidenciável, ou, ao contrário, a colher um dado positivo diretamente ligado a uma causa extra-hepática. Ou, então, o problema é objetivar a extensão das consequências funcionais de uma afecção hepática clinicamente evidente, particularmente para se acompanhar a evolução do caso: é óbvio que aqui, muito especialmente, a exploração funcional em todos os sentidos é obrigatória, e a série de provas selecionadas deve ser a rotina.

O Quadro V visa simplesmente ilustrar, numa série de casos bem diagnosticados, a maneira por que se podem combinar os resultados de diversas provas; dispensamos comentários, que obrigariam a considerações menos breves sobre casos clínicos e a recordar noções expostas nos capítulos anteriores deste trabalho. Queremos chamar a atenção para os casos 8 e 9, em que o quadro de resultados das provas foi o primeiro elemento que obrigou à reconsideração do diagnóstico inicial que, por tôdas as evidências clínicas, era de cirrose hepática.

No Quadro VI se expõe a evolução de um caso de icterícia catarral através dos resultados de provas funcionais, desde o momento de máxima atividade da moléstia até a cura. Não é preciso chamar a atenção para a esquemática curva da urobilinogenúria em função da presença de pigmentos biliares na luz intestinal.

O Quadro VII é para demonstrar o paralelo entre a frequência de soluções de continuidade nas paredes dos capilares biliares (reação de Van den Bergh direta positiva) e a intensidade da lesão hepática avaliada pelo grau de positividade da reação de flocculação da cefalina.

*Quadro VI*

(caso de hepatite aguda)

| Data    | Cefalina | Urobil. | Color. fezes | V. d. Bergh | Ac. hip. | Takata | Formol gel |
|---------|----------|---------|--------------|-------------|----------|--------|------------|
| 21. XI  | +++      | 1/5     | 0            | + im.       |          | —      | —          |
| 23. XI  |          | 1/20    | 0            |             |          |        |            |
| 24. XI  |          | 1/50    | 0            |             |          |        |            |
|         |          |         | 0            |             |          |        |            |
| 26. XI  |          | 1/50    | +            |             |          |        |            |
|         |          |         | +            |             |          |        |            |
| 28. XI  | ++       | 1/400   | +            | + im.       |          | —      |            |
| 29. XI  |          |         | ++           |             | 0,43     |        |            |
|         |          |         | ++           |             |          |        |            |
| 1. XII  |          | 1/200   |              |             |          |        |            |
| 3. XII  |          | 1/100   | ++           |             |          |        |            |
| 5. XII  |          | 1/100   | ++           |             |          |        |            |
| 6. XII  | ++       |         |              |             |          | —      | —          |
| 11. XII |          | 1/50    |              |             |          |        |            |
| 30. XII | —        |         | +++          | —           | 0,97     | —      | —          |
| 2. I    |          | 1/20    | +++          |             |          |        |            |

*Quadro VII*

| Prova de Hanger | N.º total de casos | C/ Van d. Bergh posit. |            |
|-----------------|--------------------|------------------------|------------|
|                 |                    | N.º de casos           | % do total |
| — a +           | 69                 | 10                     | 14,5       |
| ++              | 38                 | 10                     | 26,3       |
| +++             | 35                 | 12                     | 34,3       |
| ++++            | 16                 | 8                      | 50,0       |