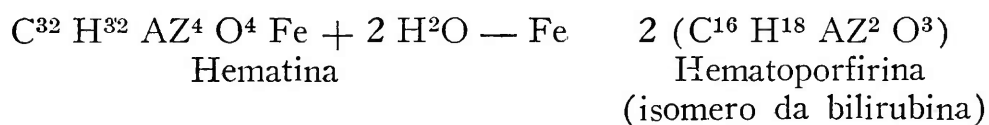


FISIO-PATOLOGIA DAS ICTERICIAS (*)

PROF. A. DE ALMEIDA PRADO

O capítulo da patogenia das icterícias é um dos mais obscuros dentre todos os das afecções hepáticas e, mesmo, de toda patologia.

A transformação do pigmento hemático — a hemoglobina — em pigmento biliar — a bilirubina — é um desses segredos biológicos que a ciência ainda não conseguiu desvendar completamente. A própria química vai até um certo ponto, além do qual os seus ensinamentos são puramente analógicos. Sabemos que a bilirubina não é mais do que a hematina que perdeu o ferro e ganhou duas moléculas de água. A fórmula abaixo expõe o parentesco químico que as liga.



Como vemos, a reação não chega à caracterização do pigmento biliar verdadeiro — a bilirubina — senão à da hematoporfirina, que lhe é apenas isômero. A identidade dos pigmentos intermediários — hematoidina e hematoporfirina — com a bilirubina, aceita pelos estudos de alguns autores, como HOPPE-SEYLER, SIEBER SAL-KOWSKI, não é um fato definitivamente assentado.

Também os trabalhos clássicos de HIJMANS VAN DEN BERGH, que, afim de explicar certas particularidades da fisio-patologia das icterícias, apelam para 2 espécies de bilirubina, uma funcional, extra-hepática, e outra, que poderíamos chamar parenquimatosas, produzida pela célula hepática, esteiam-se em mera conjectura, ainda não ratificada pela bioquímica.

Depois de longa caminhada, estamos quasi como no tempo de GUBLER: dos seus dois tipos de icterícia — *hemaphetica* e *biliphetica*, a primeira, extra-biliar, por destruição exagerada das hemátias, vale bem a icterícia *dinâmica*, funcional, de VAN DEN BERGH, assim como a segunda vale a icterícia de *estase* do mesmo autor.

(*) Recomposição feita do texto taquigrafado, da conferencia da série sobre "Molestias do fígado", promovida pelo Departamento Científico do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz, em Setembro de 1939.

HAYEM aproximou-se ainda mais do conceito moderno, quando chamou de *metapigmentar* à icterícia hemafeica, querendo com isso estigmatizar-lhe a natureza anormal do pigmento, e de *ortopigmentar* à bilefeica, cujo pigmento, ao contrário, seria a expressão funcional da célula hepática íntegra. E a *hemafeina* de GUBLER, renegada porque nunca chegou a ser isolada quimicamente, corresponde ao pigmento que a reação "retardada" de VAN DEN BERGH se propõe caracterizar e ao qual também, como veremos adiante, os químicos de hoje não reconhecem idoneidade de constituição definida.

O progresso realizado é mais de palavras do que de fatos.

Dois vícios de raciocínio têm dificultado, a nosso ver, a apreensão exata do problema: a aplicação da experimentação animal — recurso que nem de longe se assemelha ao que se passa na patologia humana — à interpretação dos fatos clínicos e a ânsia de querer comprimir dentro de uma unidade patogênica fenômenos por demais complexos, que, com toda a segurança, não se compadecem com essa simplicidade esquemática.

Assim como não existe, clinicamente, um único tipo de icterícia, não deverá existir um só mecanismo formador do pigmento colêmico para todas as modalidades patológicas da afecção. *Mecanismo*, acentuamos a intenção do vocábulo, e não origem, no seu sentido estrito. Somente a observação das condições de aparecimento do síndrome colêmico no homem poderá esclarecer integralmente o problema e nunca experiências em animais, que o deslocam do plano clínico, isolando-o em aspectos singulares, desarticulados dos outros elementos que o compõem na realidade.

Recapitulemos, pois, em largos traços, as diferentes formas patológicas da icterícia.

Normalmente, a hemoglobina, posta em liberdade pelo envelhecimento dos eritrócitos, fornece a matéria prima para a elaboração da bilirubina que irá constituir a porção corante da bile. Parece provado que a urobilina, derivada, mediante redução, da bilirubina, não tem poder tintorial. Uma vez elaborada, a bilirubina é eliminada no intestino, pelo canal colédoco e pequena fração dela passa para o sangue, verificando-se a sua presença no soro normal.

Deixando de lado, por enquanto, a análise mais aprofundada do problema, podemos admitir que a icterícia aparecerá quando se processem desvios atinentes aos três fatores fundamentais que se entrosam na colemia fisiológica, isto é, maior oferta de hemoglobina, por destruição globular hiperhemolítica, impossibilidade de escoamento da bile pela suas vias de excreção normais e maior facilidade de passagem dela para o sangue, em virtude de lesões ou de funcionamento defeituoso da célula hepática. Daí, a divisão inicial das icterícias em *hemolíticas*, *obstrutivas* e *parenquimatosas*. Esta classificação, bom é que se diga, não tem outra pretensão que a de dar alguns pontos de reparo para a explanação do assunto.

Icterícias obstrutivas { por compressão extrínseca: aderências, gânglios, etc.;
 por lesões parietais: tumores, inflamações;
 de origem cavitária: cálculos.

Vejamos como se caracteriza êste primeiro tipo, cujos representantes mais frequentes em clínica são a calculose hepato-vesicular e o câncer da cabeça do pâncreas.

Interrompido, pela obstrução, o livre trânsito da bile, o polo biliar deixa de funcionar e toda a secreção da célula hepática remonta à corrente circulatória pelo polo sanguíneo. Há estase biliar, rompem-se os canalículos e a bile retida passa para o sangue, por via linfática e talvez, mesmo, diretamente. Em consequência da estagnação biliar, as fézes, desprovidas do pigmento e gordurosas, pela deficiente absorção das substâncias graxas, tomam o aspecto esbranquiçado, argiloso, denominado acólico. As urinas, ao invés, ficam escuras, pigmentadas, côr de cerveja preta, guardando o seu teor de eliminação pigmentar estreito paralelismo com o grau da impregnação ictérica; em outras palavras, a uma bilirubinemia pronunciada corresponde bilirubinúria de igual intensidade. Além do pigmento, encontram-se no sangue os ácidos biliares e daí os sintomas clínicos de intoxicação correlatos: prurido e bradicardia. Não obstante isso, a eliminação urinária dos ácidos biliares é insignificante. E' possível, segundo alvitra LEPEHNE, que o fígado, sob a ação da estase, não consigna formá-los em quantidade normal. A urobilina e até o urobilinogênico, do qual existem sempre traços na urina normal, não são encontrados. Cessada a passagem de bile para o intestino, cessa também a formação do urobilinogênico, que se faz normalmente à custa da bilirubina da bile.

Em suma: acolia fecal, bilirubinemia e bilirubinuria proporcionais, presença de ácidos biliares no sangue (prurido, bradicardia) ausência de urobilinogenuria e de urobilinuria.

* * *

Icterícias parenquimatosas: hepatite (Toxi-infecciosas) { tóxicas;
 atrofia amarela aguda do fígado;
 icterícia catarral simples;
 icterícias infecciosas benignas epidêmicas;
 icterícias tífica e colibacilar;
 icterícias infecciosas graves;
 moléstia de Weil, espiroquetose ictérgica
 de Inada e Ido. Febre amarela.

Agrupamos nesta chave algumas das icterícias que têm origem no comprometimento mais ou menos grave da célula hepática. Nela incluímos a icterícia catarral simples, atribuída outrora à obstrução do colédoco, na sua porção mais inferior por uma espécie de rolha de muco (VIRCHOW), idéia nunca provada satisfatoriamente nas necrópsias e que foi substituída pela noção do acometimento hepático celular.

O desfecho, observado em alguns casos, da icterícia catarral na atrofia aguda, na atrofia sub-aguda ou na cirrose secundária e, sobretudo, a positividade da *prova da galactose*, o que mostra que o elemento nobre do parênquima hepático foi atingido, criaram a moderna concepção que radica essa forma de icterícia à agressão celular.

Os termos, *hepatóse aguda*, *hepatia aguda*, denominações vagas e imprecisas, lembradas a propósito dêsse tipo lesional, deixam, contudo, a impressão de que a natureza da lesão hepática não está ainda completamente estabelecida.

O capítulo das icterícias infecciosas, que abarcava antigamente uma extensa variedade etiológica — o pneumococo, o gonococo, o estreptococo, o tetrágeno — germes de ação patogênica diversa, mas que teriam a estranha propriedade de possuir, todos, acentuada capacidade icterígena, vai sendo, a pouco e pouco, desembaraçado, à medida que se vai reconhecendo a especificidade restrita de certos e agentes para determinar reações ictericas. Assim, no grupo das icterícias graves, a moléstia de Weil, ou de MATHIEU-WEIL como querem os francezes, foi identificada à *espiroquetose íctero-hemorrágica*, desde que INADA e IDO descobriram, nas minas do Japão, em 1914, o respectivo agente patológico.

Discute-se ainda, para certas dessas icterícias, a via da agressão microbiana: se *ascendente*, por angiocolite, se *celular* por via sanguínea. A origem sanguínea, provada pelas experiências de FORSTER e KAYSER, DORR, LEMIERÉ e ABRAMI, que reproduziram clinicamente todas as variedades de *angio-colecistites*, em animais, mediante injeções microbianas na circulação, resolve definitivamente a questão, no pensar de BRULÉ e GARBAN.

O colibacilo e o bacilo tífico resistiram, porém, à investida; ambos continuam a ser considerados como agentes etiológicos específicos indiscutíveis de icterícias.

Do primeiro observamos, em nosso serviço hospitalar, em 1927, um caso absolutamente característico. Era um doente, de 38 anos, que entrou no serviço em estado de grave adinamia, profundamente icterico, com urinas colúricas, com urobilinúria, ácidos e pigmentos biliares, reação meningítica evidente e apirético. O síndrome clínico era o de uma febre tifóide grave. As reações de WIDAL e a hemocultura foram negativas. Em breve espaço de tempo, a icterícia regrediu, as urinas tornaram-se a pouco e pouco mais claras, o palor icterico mais esmaecido, as fezes diarréicas, frequentíssimas, porém pigmentadas, ao mesmo passo em que o estado geral piorava assustadoramente, sobrevindo a morte dentro de poucos dias. Antes disso, no entanto, a presença do colibacilo havia sido demonstrada, não só pela positividade das provas serológicas — soro-aglutinação em título alto, prova do desvio do complemento — como, ainda, pelo seu encontro no pus de um processo de otite, complicação sobrevinda no correr da doença.

Foi também injetado no peritônio de cobaia 1 c.c. de urina do doente recolhida em condições asépticas, tendo-lhe provocado a morte em 48 horas.

Reduzido a corte um pedaço de fígado do animal, foi submetido ao exame do PROF CARMO LORDY, que reconheceu nele focos de necrose miliares bem limitados, semelhantes aos produzidos pelos bacilos de Eberth no fígado humano e colônias típicas de colibacilos, que obstruíam os capilares do ácido hepático, e até ramos da veia porta nos espaços de Kiernan.

Abrimos um espaço maior agora para a icterícia da febre amarela.

MIGUEL COUTO, em 1898, impressionado pela discordância entre as lesões hepáticas necropsiais — a glândula inteira transformada em um bloco de gordura — e a acuidade das manifestações ictéricas, admitiu que o pigmento pudesse ser formado fora do fígado, noção, que só mais tarde, assumiria tanta importância em patologia. “Se a matéria corante que dá a grande icterícia na febre amarela só pudesse ser fabricada no fígado, como conciliar o máximo da lesão anatômica com o máximo da atividade funcional”? perguntava o nosso grande clínico.

Posteriormente, no concurso para professor, em que competiu com ALMEIDA MAGALHÃES, e no livro ue escreveu em colaboração com o PROFESSOR AZEVEDO SODRÉ na enciclopédia de NOTHNAGEL, em língua alemã, “*Das Gelbfieber*” desenvolveu o mesmo tema.

Foi uma visão clínica de alta envergadura científica a de MIGUEL COUTO, mas estudos recentes não lhe confirmam completamente os fundamentos da doutrina. Êle “vira a febre amarela em cêrca de 12 mil doentes, fizera uma centena de necrópsias, muitos milhares de cortes histológicos e um sem conto de pesquisas, de todos os gêneros” é certo. Faltaram-lhe, porém, os meios de estudo da função hepática, que só hoje começamos a compreender melhor.

No surto epidêmico da doença verificado na Capital da Republica, em 1928, SINVAL LINS retomou o estudo da doença, chegando a conclusões, nem de todo acordes com o que firmára MIGUEL COUTO. Êste vira muito acertadamente a possibilidade da *biligenia extra-hepática*; mas os fatos invocados para legitimar a sua concepção não se acham ao abrigo de toda a crítica.

A prática das necrópsias mostrara-lhe a permeabilidade das vias biliares, ao lado da riqueza do fígado em substâncias gordurosas, a ponto de ser possível a extração de 420 grs. de gordura de uma víscera pesando 1.800 grs.; as pesquisas de laboratório evidenciaram-lhe o aumento da hemoglobina e dos glóbulos vermelhos, com predominância do fator hemoglobínico, tanto assim que “o valor globular sobe a cifras jamais vistas em nenhuma outra doença”; o exame clínico advertira-o de que o volume do baço era sempre respeitado e que, portanto, não deveria haver hemólise. Tudo isso,

enfim, o conduzira racionalmente à única opinião possível na época: se o fígado, funcionalmente nulo, não poderia formar o pigmento e se as toxinas circulantes não tinham o poder de destruir as hemátias, de hemolisá-las, só restava a hipótese do veneno agir sobre a hemoglobina plasmática, não contida nos eritrócitos. A icterícia da febre amarela, dentro desse conceito etio-patogênico, seria uma icterícia *hematogênica*, e não hemolítica.

Em uma série de "Lições sobre a febre amarela", publicadas por ocasião do surto de 1928, MIGUEL COUTO voltou a sustentar os seus antigos pontos de vista.

SINVAL LINS pensa que não existe propriamente degeneração hepática com esteatose, mas antes simples infiltração, conseqüente à diminuição da reserva de glicogênio, processo perfeitamente reversível, segundo se depreende da cura completa observada em muitos casos. Amparam-lhe a argumentação fatos clínicos e averiguações de laboratório de monta. Em primeiro lugar, o fígado produz bile no curso da infecção. Normalmente a bilirubina é lançada no intestino grosso e aí, sob a ação redutora das bactérias, se desdobra em estercobilina e estercobilenogênio, os quais são eliminados pelas fezes e, em parte, reabsorvidos pelo sangue, retornando ao fígado, que os elimina pela bile, destruindo, ou possivelmente transformando de novo a porção restante em bilirubina.

O urobilinogênio faz parte da urina normal, ao passo que a urobilinúria indica sempre mau funcionamento da célula hepática, pois, em condições fisiológicas, só se encontram na urina vestígios de urobilina.

Ora, na febre amarela, a só verificação da urobilinúria, sinal precoce e relativamente frequente na evolução da doença, está a atestar que a bile continua a ser lançada no intestino. A urobilinúria existe, e às vezes em quantidade apreciável. Ao lado disso, as fezes não são acólicas e a vesícula dos cadáveres contém sempre certa porção de bile espessa — o que parece autorizar a afirmação de que o fígado lesado pelo mal continua a atender à função biligênica, pelo menos parcialmente. Demais, todas as outras funções da célula hepática — glicêmica, uropoiética, assim como o metabolismo das gorduras e a formação de corpos cetônicos etc. — não são perturbadas no decurso da infecção. O resultado negativo das provas da galactosúria e da levosúria falam no mesmo sentido de preservação do funcionamento hepático.

Mas se não existe obstáculo ao escoamento da bile, nem hyperhemólise, qual o motivo determinante da icterícia amarílica?

E' que a febre amarela não é uma poliosteatose visceral aguda, como sugeriu MIGUEL COUTO, mas, sobretudo, um processo de necrose em focos, e as células hepáticas necrosadas, à medida que vão sendo destruídas e digeridas, lançam na corrente circulatória a secreção que contêm no momento da necrose, estabelecendo comunicação entre o canalículo, de um lado, e o vaso sanguíneo do lado

posto. Nos pontos poupados, a bile segue o seu curso habitual, procurando a vesícula; nas regiões atingidas, o pigmento, assim que se liberta, ganha a nova via aberta à sua difusão sanguínea. Crea-se destarte uma circulação paradoxal da bile, da periferia do lóbulo para o centro: é a *paracolia*, processo patogênico aventado por Antic para explicar a icterícia dos casos de atrofia amarela aguda e aplicável ao que se passa na febre amarela.

A presença da bile no intestino e a constância da urobilinúria, ao lado da modéstia da bilirubinemia, esclarecem-se à luz desse determinismo, que até certo ponto se assemelha ao lembrado por Eppinger, no intento de fundamentar a patogenia das icterícias parenquimatosas, em geral: as alterações tóxicas das células hepáticas trariam como consequência danificações paralelas das paredes dos canaliculos biliares por elas formadas.

Nessa mesma ordem de idéias, outros mecanismos foram focalizados pelos autores: a *colangiólite* de Naunyn — inflamação dos capilares biliares, estase biliar e consequente reabsorção da bile pelos vasos linfáticos; a *colangia* de Umber, lesão inflamatória de todos os condutos, até os mais finos capilares biliares; a simples *diapedese* de Krehl, que lançaria diretamente a bile nos vasos linfáticos e sanguíneos.

A *parapedese* de MINKOWSKI admite a mudança de estado das células hepáticas, as quais, à semelhança do que sucede na célula renal lesada, que deixa passar a albumina, se comportariam como "*membranas semi-permeáveis*" susceptíveis de serem franqueadas por moléculas, que uma célula normal reteria. Fisiologicamente a atividade da célula hepática é bipolar: excreta certas substâncias, quais a bilirubina e os ácidos, nas vias biliares e lança outras, qual a glicose, na circulação. Alterada em sua estrutura, poderia inverter, em parte, a sua atividade secretoria bipolar: tal o fenômeno da *parapedese*.

Todos esses processos, porém, se alicerçam em lesões da célula hepática e as icterícias por eles desencadeadas são substancialmente de origem parenquimatosa e todas apresentam certos traços clínicos comuns: *urobilinogenúria e urobilinúria, atestado a um tempo, da permeabilidade das vias de excreção biliar e do sofrimento da célula hepática; ausência de acolia fecal, birubinemia; bilirubinúria escassa, defectível; sais biliares presentes no sangue e quasi sempre ausentes na urina.*

* * *

Icterícias hemolíticas { congênicas;
adquiridas.

Aquí, de par com os aspectos colêmicos, há a considerar-se o quadro hematológico.

Depois que os estudos de CHAUFFARD e de WIDAL caracterizaram o tipo hemolítico de certas icterícias, graças sobretudo à de-

minuição da resistência dos glóbulos vermelhos em face da ação de soluções hipotônicas de cloreto de sódio, fato de verificação constante e quasi característico na forma congênita, outras alterações morfológicas e físico-químicas eritrocitárias, foram agregadas a êsse caráter fundamental, de sorte a dar, no dizer de CASTAIGNE, ao conjunto, uma individualidade mais hematológica do que clínica. Assim foram descritas a microcitose, os sinais de regeneração sanguínea a policromatofilia, a presença de grande número (20 a 30 %) de glóbulos vermelhos com substância granulofilamentar e de hemolisinas.

Clinicamente: esplenomegalia, mais pronunciadas nas formas adquiridas, hemolizínicas.

Do ponto de vista colêmico, pròpriamente, intensa icterícia, fêzes coradas; na urina, urobilinúria pronunciada, sem bilirubinúria; ausência de prurido e de bradicardia, índices da passagem dos ácidos biliares para o sangue.

Em resumo: *fragilidade globular, microcitose, sinais de regeneração sanguínea, policromatofilia, hemolisinas, hemátias granuladas; intensa bilirubinemia, sem eliminação pigmentar urinária correspondente, isto é, sem bilirubinúria; urobilinúria acentuada; fêzes hiper-coradas; clinicamente: esplenomegalia sem prurido e sem bradicardia, sem ácidos biliares no sangue, portanto.*

* * *

Do exposto, é lícita a influência que opõe o tipo mecânico ao hemolítico: o primeiro, com acolia fecal, com retenção sanguínea de ácidos biliares, sem a urobilinúria pregoeira de insuficiência hepática e com eliminação pigmentar urinária (bilirubinúria) regulada pelo teor da bilirubina no sangue (bilirubinemia); o segundo, sem acologia fecal, sem ácidos biliares no sangue, com urobilinúria intensa e dissociação entre o grau de impregnação do pigmento no sangue e na urina.

Clinicamente, o caráter obstrutivo, o prurido e a bradicardia do primeiro, e a feição hemolítica e esplenomegálica do segundo completariam o antagonismo físiopatológico.

De fato, essa distinção é essencial e se sustém na clínica. Embora a crítica extremada de alguns autores tenha procurado vincular, no fundo, a icterícia, nos dois casos, a um substrato lesional hepático, não reconhecendo unicamente no fator hemolítico a razão da doença no segundo tipo, não se pode deixar de aceitar a dualidade de concepção patogênica que os clínicos impõem. Cavazza, por exemplo, estatuiu a anatomia patológica hepática das chamadas icterícias hemolíticas — dilatação, tortuosidade, varicosidade dos vasos de pequeno calibre, com presença de trombos biliares e soluções de continuidade nas paredes; do mesmo modo, a intoxicação pelos gases asfixiantes, vista em alta escala durante a grande guerra, ofereceu oportunidade para o aparecimento de icterícias de tipo hemolítico,

tendo sido verificadas por todos os observadores, lesões hepáticas, o que patenteia a comparticipação do fígado no quadro icterico.

A auto-aglutinação dos glóbulos vermelhos, caráter assinalado entre os atributos sorológicos das ictericias hemolíticas, foi encontrada igualmente por BRULÉ em processos hepáticos outros, não ictericos, bem como a microcitemia, a policromatofilia e as hematias granulosas têm sido vistas agrupadas em estados anêmicos que não terminam na ictericia.

São objeções que não derogam a regra. Provam apenas, as primeiras, que um excesso de material hemoglobínico oferecido à elaboração da célula hepática pode provocar lesões secundárias, talvez inteiramente mecânicas, quais as apontadas, — formação de trombos biliares, soluções de continuidade nas paredes dos vasos de pequeno calibre etc. —; e as segundas que a presença de certas propriedades soro-hematológicas das ictericias hemolíticas ocorre isoladamente em outros estados mórbidos.

Êstes aspectos, porém, não consultam os verdadeiros termos equacionais do problema: o que, principalmente, fica em jôgo é a físiopatologia dos dois tipos de ictericias, a saber, por que motivo nas ictericias mecânicas a bilirubinemia acompanha-se sempre da eliminação de uma quantidade correlata de bilirubina urinária, isto é, de bilirubinuria, ao passo que nas formas hemolíticas o pigmento biliar nunca aparece na urina, seja qual fôr o grau de concentração que alcance no sangue. E porque a urobilinuria, intensa no tipo hemolítico, falta na ictericia obstrutiva, enquanto a retenção de ácidos biliares, de regra nesta, não se verifica naquela.

Apelou-se, a princípio, para a hipótese da existência de um limiar renal: a urobilina seria eliminada pela urina qualquer que fôsse a sua concentração no sangue, ao passo que a bilirubina exigiria concentrações carregadas, de 1:50.000 e mais, para atingir o limiar de sua excreção urinária; daí urobilinuria, sem bilirubinuria. Mas a hipótese carece de fundamento. Em certas ictericias parenquimatosas, que representam uma espécie de transição entre as duas variedades extremas que estamos estudando, a eliminação de pigmentos e ácidos biliares pela urina não se dá, a-pesar-da sua concentração no sangue subir a cifras elevadíssimas. O pigmento é eliminado sob a forma de urobilina e somente mais tarde, quando reintegradas as condições do fígado, é que êle sai em natureza.

Foi isso que sempre intrigou todos os observadores; foi isso que Gûbler procurou resolver com a sua dualidade de ictericias.

A essa disparidade sistemática deveria corresponder tipos diferentes de bilirubina.

HIJMANS VAN DEN BERGH, applicando o reactivo diazótico de Ehrlich, pensou ter caracterizado qualitativamente a bilirubina que constitue o substrato das ictericias mecânicas (*bilirubina de estase*), diferente da que se encontra nas ictericias hemolíticas (*bilirubina funcional*).

E' sabido que em condições fisiológicas, o soro contém bilirubina.

O reativo de van den Bergh, extremamente sensível, a acusa sob a forma de traços, no individuo normal, em quantidade de 1 a 1 ½ unidades de bilirubina, considerada como unidade a intensidade colorimétrica de uma solução de bilirubina calculada, a qual encerra um miligramo do pigmento em 200 c.c. de líquido.

Em casos patológicos, o método dá, nos respectivos rôros, rapidamente, pela adição do reativo diazótico, uma côr vermelha, que atinge logo a sua tonalidade máxima: é a *reação direta imediata de van den Bergh*; quando a reação só se verifica no extrato do soro precipitado pelo álcool, constitue a *reação indireta* e quando ela se entremostra, desde o início, por uma coloração que sofre depois, após repouso prolongado, acentuação evidente, diz-se que é *direta retardada*.

A modalidade dita *direta imediata* caracterizaria o tipo mecânico, de estase; a *direta retardada*, o tipo dinâmico, hemolítico.

Parecia assim esclarecido o enigma: a icterícia mecânica teria sempre origem hepática e a hemolítica seria formada alhures, fora do fígado. A grande e contínua destruição globular, condicionada pelo processo hiperhemolítico, acarretaria enorme sobrecarga funcional do fígado; êste, então, embora íntegro, não poderia eliminar toda a bilirubina, a qual, formada pelo aparelho endotélio-reticular, ser-lhe-ia enviada através da veia porta: donde permanência de uma certa quantidade de pigmento no sangue e icterícia. O pigmento, nesse caso, não seria formado no fígado; à célula hepática competeria apenas a função de órgão de excreção eletiva. Em face dos materiais da bile, a célula hepática se comportaria à maneira da célula renal diante do cloreto de sódio e da uréia. Tal a concepção das icterícias *hepato-lineais* de Eppinger, defendida por ASCHOFF e sua escola, MAC NEE, e outros.

O pigmento que atravessasse as células hepáticas seria o legítimo, mecânico ou de estase, (*reação direta imediata* de van den Bergh), e o que saísse diretamente das células retículo-endoteliais para os canalículos biliares (*reação direta retardada*), seria o espúrio, das icterícias hemolíticas.

Não estará aí repetido, apenas de maneira mais objetiva, o conceito nosográfico de Hayem, de icterícias *orto* e *metapigmentares*, conforme os respectivos pigmentos proviessem de células hepáticas normais ou patológicas?

Sem embargo de interêsse da concepção, nem todos acreditam na origem extra-hepática da bilirubina da icterícia hemolítica.

Assim THANNHAUSER acha que a reação indireta depende apenas de estados físicos especiais do meio sanguíneo, e outras críticas foram levantadas a essa interpretação físico-patogênica e ao valor do método de van den Bergh.

Antes de discutí-las é mistér, porém, descermos a alguns comemorativos da evolução das idéias no tocante à patogenia das icterícias.

O dissídio de conceitos é antiquíssimo. Desde GALENO, ARISTOTELES, BRESCHET, a origem hematogênica das icterícias tem sido ventilada e sucessivamente aceita ou rejeitada, ao sabor das doutrinas imperantes no momento. Mas foi sobretudo a autoridade do nome de Virchow que em, 1847 a impôs à consideração dos patologistas.

A formação de um pigmento amarelo isento de ferro, a *hematoidina*, em derrames sanguíneos das serosas e dos hematomas, e a observação da integridade do fígado em necrópsias de doentes que apresentavam em vida intensa icterícia, despertaram-lhe a atenção para a possibilidade de biligência extra-hepática. Quasi 40 anos depois, as célebres experiências de NAUNYN e MINKOWSKI (1884) — ligadura dos vasos hepáticos, praticada em gansos e patos submetidos à intoxicação pelo hidrogênio arseniado — provaram a impossibilidade de obter-se a icterícia nos animais, assim privados do fígado, ao passo que nas testemunhas ela aparecia sempre. HEDON, o conhecido fisiologista de Montpellier, fez a contraprova da experiência. Provocava a icterícia pela desglobulização e, em seguida, extirpava o fígado: a icterícia cessava imediatamente.

Era o trôco à observação de Virchow; e "*sem fígado não há icterícia*" — foi o dogma resultante desta experimentação concludente. Mas, ao surgir a hipótese das icterícias hepato-lienais, por insuficiência da formação da bilirubina no baço e em outros elementos celulares, endotélio, células do retículo, elementos integrantes, enfim, do sistema endotélio-reticular de Aschoff, os resultados das experiências de Naunyn-Minkowski foram revistas à luz da nova teoria. O fígado também abriga em seu seio células do sistema de Aschoff, a célula de Kupffer — componente endotélio-reticular que assume grande importância no caso, porque o baço das aves é muito pequeno e a medula óssea, em virtude da existência de sacos aéreos, é igualmente nelas muito reduzida, seguindo-se daí que quasi todo o aparelho histiocitário fica reduzido à glandula-hepática. Ora, como as experiências que produzem a supressão funcional do fígado suprimem ao mesmo tempo a célula de Kupffer, a conclusão que elas inculcam presta-se, pelo menos, à ambiguidade de interpretação.

Aberta a brecha, outros fatos vieram fortalecer a corrente favorável à origem endotélio-reticular das icterícias hemolíticas.

Praticaram-se investigações, imaginaram-se novos artifícios experimentais e técnicos, visando êstes últimos, não mais excluir, materialmente, o fígado, mas suprimir funcionalmente tão somente a célula de Kupffer. HIJMANS VAN DEN BERGH dosa a bilirubina no sangue na artéria e na da veia esplênicas, achando que êste contém maior quantidade do pigmento; PUGLIESE verifica que cães portadores de fístulas biliares eliminam menor quantidade de bile

no dia seguinte em que se lhes pratica a esplenectomia e GILBERT e CHABROL, estudando os efeitos da intoxicação diamínica, encontram no baço uma série de granulações de um amarelo-ocre, que podem ou não dar a reação férrica, e nas quais alguns histologistas quiseram ver depósitos de bilirubina, não identificada, no entanto, quimicamente. LEPEHENE, MAC NEE E EPPINGER tentam bloquear o sistema endotélio-reticular, à custa de injeções de substâncias finamente granuladas — o colargol, o ferro coloidal —, de sorte a paralisar-lhe a atividade fagocitária e hemolítica sobre os glóbulos vermelhos, em experiências em que conseguem impedir, ou tornar menos acentuada, a icteria de pombos intoxicados pelo hidrogênio arseniado. MANN, BOLMANN E MAGATH realizam a exclusão do fígado, completa anatômicamente, a *hepatectomia*, levada a cabo em cães, que sobrevivem de 20 a 30 horas, sustidos mediante injeções de soro glicosado, renovadas de hora em hora, tendo sido possível reconhecer-se no soro sanguíneo dos animais um pigmento amarelo, identificado quimicamente à bilirubina. Porque a operação ainda não parecesse convincente, à vista da conservação do baço e da medula óssea, ARNOLD-RICE RICH, completou-a, praticando — verdadeira proeza cirúrgica! — a esplenectomia e a exclusão conjunta dos membros e do fígado, ficando o animal, após a evisceração abdominal total e as competentes ligaduras da aorta, da veia cava inferior e dos vasos parietais, reduzido ao segmento cefálico e tórax, experiência de que resultou, igualmente, a superveniência da bilirubinemia.

É certo, pois, que existe uma biligenia extra-hepática. Mas o que é discutível, escreve LEPEHENE, é se a produção do pigmento seja suficiente para originar icterícia. E depois, tanto nas experiências de MANN, BOLMANN e MAGATH, como na RICE RICH, a presença da bilirubina sanguínea foi julgada pela *reação indireta* de van den Bergh, cuja significação exata escapa ainda à apreciação científica.

A coloração do sangue parece depender de um pigmento amarelo *prebiliar* de natureza indeterminada. THANNAHUSER acha ainda que a quantidade de bilirubina encontrada nos animais hepatectomizados (*unidade van den Bergh*) é muito pequena, insuficiente para justificar a coloração intensamente amarela, presente em certos soros, sendo possível que corra por conta de outros pigmentos concomitantes, provavelmente da mesma natureza do lipocromo ou da xantofila. Realmente, a bilirubina, como já tivemos ocasião de dizer, existe naquela cifra, no estado de colemia fisiológica, podendo atingir 3-4 unidades, patologicamente. Do mesmo modo, a rarefação do material hemoglobínico, após a esplenectomia, poderá explicar os fatos observados por Pugliese e quanto à maior riqueza do sangue da veia em relação ao da arteria esplênica, como a avaliação foi determinada pelo processo indireto de van den Bergh, fica sujeita às mesmas dúvidas que essa forma da reação desperta.

Restam, pois, as deduções tiradas do bloqueio.

Aquí também as conclusões não estão ao abrigo de contestações.

Não está provado, mesmo admitindo-se o presuposto que a injeção das mencionadas partículas impregne realmente todo o sistema, que êle fique inapto para exercer a sua atividade ante outras substâncias. LUBARSCH, por exemplo, faz notar que em certas condições é dado observar-se nas células de Kpffer a fixação simultânea de mais de uma substância (partículas de ferro, gotas de gorduras, pigmentos, como a melanina etc), parecendo até que a fagocitose de outros elementos corpusculares poderá ser favorecida pela injeção prévia, graças ao aumento da superfície de absorção.

O tratamento pelo carvão, últimamente ensaiado na terapêutica das septicemias, calcada na idéia do bloqueio, talvez tenha se baseado nessa suposição teórica.

A possibilidade da exclusão funcional do aparelho de Aschoff pelo bloqueio está longe de congregar as opiniões mais recentes. MELCHIOR, ROSENTHAL e LICHT, bem como os próprios autores das experiências citadas — MANN, BOLMANN e MAGATH, RICE RICH — julgam com prudentes reservas os resultados por êles obtidos. E a dualidade de bilirubina, que viria esclarecer a essência dos fenômenos clínicos ictericos, não encontrou completa sanção até o presente momento.

* * *

Contudo, a formação local, não diremos de bilirubina, mas de pigmentos hemáticos, existe indubitavelmente.

A observação corriqueira do que se passa nos extravasamentos de sangue nos tecidos e cavidades asépticas demonstram-na de maneira insofismável.

Mas será a verdadeira bilirubina o pigmento que resulta das sequentes degradações da hemoglobina e que dá aos derrames sanguíneos uma coloração amarelada de tonalidade icterica?

E' muito discutível. Em primeiro lugar, há uma grande diferença cronológica entre a produção local do pigmento num e noutro caso. A reação da bilirubina leva muitos dias para se tornar positiva nos derrames sanguíneos das serosas e nos hematomas, aos passo que que a injeção intravenosa de hemoglobina determina, em cão com fístula biliar, o aumento considerável e imediato dos pigmentos eliminados pelo fígado. Em segundo, não há nenhum ponto de contato, clinicamente, entre a ictericia real e o aparecimento desses matizes ictericos locais. O síndrome clínico icterico não se compõe somente da mudança de côr dos tegumentos e das mucosas, senão dessas e de outras alterações mórbidas, modificações da urina e do sangue, perturbações digestivas, circulatórias, nervosas etc. — variáveis segundo os casos, e que faltam completamente nos estados de pigmentação localizada. Depois, os vários pigmentos reconhecidos

nos derrames sanguíneos — a hematóidina, a hematoporfirina — são apenas isômeros da bilirubina, corpos que lhe são muito próximos quimicamente, mas não a mesma cousa. Na hematóidina de Virchow a bilirubina figura como ácido; não é, pois, o bilirubinato alcalino autêntico. Encontram-se nas plantas outros pigmentos que coram a pele mais ou menos visivelmente. Na diabete, por exemplo, a passagem para o sangue, em consequência do regime vegetal muito prolongado, do lipocromo, substância vizinha da *xantofila* das plantas verdes, de que existem traços até no soro normal, produz uma coloração amarela especial — a *chamada xantosis diabética* — que lembra um pouco o matiz ictérico. A hemoglobina dos vertebrados e a clorofila das plantas ligam-se estreitamente. Ambas são passíveis, mediante reações sucessivas, de passar ao *hemopirrol*, que se transforma em urobilina.

Não se pode, portanto, assimilar, a icterícia localizada de FROIN e TROISIER e de outros autores, à verdadeira. São aproximações inspiradas em meras analogias isoméricas — mas que não afirmam a existência da icterícia genuína, peremptoriamente. A icterícia é antes de tudo uma doença geral; a pigmentação local é um fenômeno restrito, originado *in situ*, provavelmente sob a influência de fermentos especiais.

* * *

Em síntese final, devemos aceitar a existência de dois mecanismos físiopatológico de icterícias: *um estritamente hepático e outro hepato-sanguíneo, em ambos, porém, há a participação ativa da célula hepática na produção da bile; isto quer dizer que o fígado, mesmo nas formas hemolíticas, não funciona passivamente, como órgão simplesmente excretor, conforme a teoria que Aschoff propõe para justificar a patogenia das icterícias endotélio-reticulares, mas como formador ativo da bile.*

O pigmento que não passar pela célula hepática não receberá o sêlo ictérico; será uma substância corante, mas não será a bilirubina.

Apenas a maneira do fígado entrar em ação é que varia. Nas formas parenquimatosas e de estase, a lesão está no próprio fígado; nas hemolíticas, fora d'êle, tanto assim que ROSENTHAL diz que “as icterícias hemolíticas não devem figurar em uma exposição sistematizada das doenças do fígado. A icterícia, no caso, não tem a significação de sintoma de uma hepatopatia, mas de sinal de destruição muito grande do sangue, filiada a causas múltiplas, e que transcorre com ou sem comparticipação do baço”

A célula de KUPFFER e a célula hepática devem ser consideradas como uma unidade funcional, adaptadas reciprocamente para assegurarem, juntas, a efetividade da biligência comum.

Quando há destruição exagerada de eritrócitos, hiperhemolítica, o baço envia, pela veia porta, ao fígado, excessiva sobrecarga de detritos hemoglobínicos: a célula de KUPFFER, então, verdadeira

“guarda avançada do fígado”, de conformidade com o papel que cabe ao sistema endotélio-reticular na economia, os fagocita e os retém, para depois oferecer ao elemento nobre do parenquima hepático o material com que êle, em última instância, fabricará a bile.

Como explicar, de outro modo, que havendo tanto tecido endotélio-reticular, tanta célula macrofágica no organismo, somente a célula de Kupffer seja capaz de atender pronta e copiosamente às solicitações da função biligênica?

Porque, enquanto a célula macrofágica da pleura, por exemplo, leva muitos dias para formar, do sangue de um derrame da serosa, pequena quantidade de pigmento, a célula de Kupffer, na experiência já citada, do cão com fístula biliar, responde, como vimos, rapidamente, pela produção de uma bile abundante, após a injeção de hemoglobina na veia. Porque então tirar do fígado e dar à célula de KUPFFER a exclusividade da elaboração biliar, dêle, que pela multiplicidade e finura de suas funções químicas, constitue, na frase de Thannahuser, “o grande laboratório do metabolismo intermediário”?

CROFTAN, de Filadélfia, pensa que o fígado poderá interferir na bilirubinemia, por via diversa, através do metabolismo dos hidratos de carbono. A hemoglobina produz a bilirubina, em virtude da presença de fermentos tripticos e dos açúcares hepáticos (glicogênio ou dextrose), sendo que a sede habitual da combinação de fermentos com os hidratos de carbono e a hemoglobina é o próprio fígado. Quando presente êste, é sempre nas suas células que se origina a bilirubina. Assim, segundo ADAMI, poderá haver bilirubina derivada de hemólise nos vasos, sem nenhuma interferência do fígado, *salvo no que toca aos hidratos de carbono necessários para essa conversão*; mas não será a icterícia, propriamente; por falta de melhor termo êle a denominou “*pigmentação hematogênica*”

* * *

Voltamos assim ao antigo conceito: *sem fígado não há icterícia.*

Vimos que para abalar o velho dogma mobilizaram-se pesquisadores sagazes, criaram-se técnicas subtilíssimas, imaginaram-se novas especulações experimentais, reduziu-se a questão à sua essência físiopatológica, mas nem assim se conseguiu usurpar à célula hepática o seu papel primacial na biligenia.

É que o problema é clínico e só a clínica poderá resolvê-lo. A experimentação animal fornece apenas pontos de confronto artificiais, que nada esclarecem, porque se não ajustam às condições em que os fenômenos são verificados na patologia humana, além de sobrepondo complexidades sobre complexidades, em um assunto já de si *ousam*, complicadíssimo.

BIBLIOGRAFIA UTILIZADA

- E. CHABROL — Les ictères — Masson et C^{ie}, Éditeurs — Boulevard Saint-Germain, 120 — Paris — 1932.
- A. BRULÉ et GARBAN — Les ictères par lésions du foie e des voies biliaires, in *Traité de Pathologie Médicale et de Therapeutique appliquée de Sergent*, volume XII. Maloine et Fils Éditeurs, Rue de l'École de Médecine, 24 — Paris — 1920.
- F. WIDAL, P. ABRAMI e E. MAY — Les ictères — in *Pathologie du foie et des voies biliaires — Nouveau Traité de Médecine de Roger-Widal-Teissier* — fasciculo XVI — Masson et Cie. Éditeurs — Boulevard Saint-Germain, 120 — Paris -- 1928.
- G. CARRERE — Sur un cas d'ictère hemolytique congenital et hereditaire. Libro de Oro dedicado al Dr. Mariano Castex — tomo II — 1939.
- F. ROSENTHAL — Doenças do fígado e das vias biliares. Tradução do Dr. Vasco Azambuja. Edição da Livraria do Globo — Pôrto Alegre — 1936.
- G. LEPEHNE — Afecções do fígado e das vias biliares. Tradução dos Drs. H. Jobim e Raul Margarido. Editora Cia. Melhoramentos de São Paulo.
- MIGUEL COUTO — As ictericias originadas no sangue, in *Lições de Clínica Médica* — Vol. II — 1923.
- MIGUEL COUTO — Lições sobre a febre amarela. Pimenta de Mello & Cia. Rua Salvat, 34 — Rio de Janeiro.
- SINVAL LINS — Contribuição ao estudo clínico da febre amarela — *Arquivos de Higiene*. Ano III — N.^o 1 — Rio de Janeiro.
- PINHEIRO GUIMARÃES — Patogenia da icterícia. *A Patologia Geral*. N.^o 1 — Ano IV — Janeiro, 1919.
- A. DONATI — Considerazioni e ricerche sopra un caso de ittero emolitico. *Atti di "Ars Medica"* São Paulo, Gennaio — 1924.
- A. DE ALMEIDA PRADO — Dois casos raros de meningite (de etiologia colibacilar e mista: meningocócica em associação piocyanica) in — *Patologia e Clínica* — Editora Científica Brasileira — Rio de Janeiro — 1929.