António Ferraz J.or

EXPLORAÇÃO FUNCIONAL

DO FÍGADO



227/2 FMP

Pôrto, 1935

EXPLORAÇÃO FUNCIONAL DO FIGADO

ANTÓNIO JOSÉ D'OLIVEIRA FERRAZ JÚNIOR
ASSISTENTE DA FACULDADE DE MEDICINA DO PÔRTO

A EXPLORAÇÃO FUNCIONAL DO FÍGADO PELO ROSA BENGALA

TRABALHO DA 2.ª CLÍNICA MÉDICA

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR, APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PÔRTO.

227/2 FMUP

IMPRENSA NACIONAL DE J. VASCONCELOS, F.º
206, Rua José Falcão, — PÔRTO — 1935

CORPO DOCENTE

DA

FACULDADE DE MEDICINA

DIRECTOR

Doutor ANTÓNIO DE ALMEIDA GARRETT

SECRETÁRIO

Doutor JOSÉ DE OLIVEIRA LIMA

PROFESSORES CATEDRÁTICOS

Doutor João Lopes da Silva Martins Júnior	Higiene
Doutor Alberto Pereira Pinto de Aguiar	Patologia geral
Doutor Carlos Alberto de Lima	Patologia cirúrgica
Doutor José Alfredo Mendes de Magalhães	Terapêutica geral
Doutor António Joaquim de Souza Júnior	Medicina operatória
Doutor Joaquim Alberto Pires de Lima	Anatomia descritiva
Doutor Álvaro Teixeira Bastos	Clínica cirúrgica
Doutor José de Oliveira Lima	Farmacologia
Doutor Abel de Lima Salazar	Histologia e Embriologia
Doutor António de Almeida Garrett	Pediatria
Doutor Alfredo da Rocha Pereira	Clínica médica
Doutor Carlos Faria Moreira Ramalhão	Bacteriologia e Parasitologia
Doutor Hernâni Bastos Monteiro	Anatomia topográfica
Doutor Manuel António de Moraes Frias	Clínica obstétrica
Doutor Jorge de Azevedo Maia	Patologia médica
Doutor Amândio Joaquim Tavares	Anatomia patológica
Vaga	Fisiologia geral e Química fisiológica
Vaga	Fisiologia especial
Vaga	História da medicina e Deontologia profissional
Vaga	Medicina legal

PROFESSORES JUBILADOS

Doutor Augusto Henrique de Almeida Brandão
Doutor Thiago Augusto d'Almeida

PROFESSOR HONORÁRIO

Doutor Oscar Vogt

PROFESSOR LIVRE

Doutor Indalêncio Froilano de Melo

Artigo 48.º, § 3.º — A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.

(*Regulamento da Faculdade de Medicina do Pôrto*, Decreto n.º 19.537 de 29-1-1931).

Aos Ex.mos Senhores Professores

Dr. Thiago Augusto d'Almeida

e

Dr. Alfredo da Rocha Pereira

testemunho de muito respeito e da mais profunda gratidão.

AO CORPO CATEDRÁTICO

DA

FACULDADE DE MEDICINA

DO

PÔRTO

Quem tenha o gôsto da especulação científica, quem busque tema para sérias reflexões, encontrará copioso objecto de trabalho em qualquer ramo da patologia, mas poucos talvez lhe fornecerão tão rico manancial como o das afecções hepáticas.

Aqui, são tão numerosos os problemas que aguardam solução e tão estreita a sua interdependência, que abordar um dêles, seja qual fôr, é necessàriamente envolver-se na discussão de muitos outros.

Não se julgue, contudo, que foram estas as razões da escolha do assunto para a nossa dissertação inaugural.

Se, de princípio, tivéssemos devidamente atentado na desproporção que existe entre a sua complexidade e a minguada reserva das nossas possibilidades, é mesmo provável que tivéssemos desistido ou, pelo menos, que grandes hesitações nos houvessem feito vacilar.

Mas não; entrámos de ânimo leve, porque o horizonte nos parecia menos dilatado do que mais tarde se nos apresentou.

Cedo, porém, surgiram inevitáveis dificuldades, e, com elas, a

tentação de arripiar caminho no propósito de corrigir as iniciais precipitações.

Passados os desânimos nascidos do embate com os primeiros obstáculos, a nossa atitude aos poucos se modificou; começámos, então, a assistir interessados aos intermináveis debates em que tão fértil é a hepatologia.

As dificuldades não cessavam de reaparecer, mas a disposição para as encarar era já tôda outra. Vai-se ganhando progressivamente afeição ao assunto estudado, a ponto de esquecer que, para o tratar de modo conveniente, não basta a boa vontade de que possa dispor-se.

Êste breve introito contém as justificações das muitas deficiências do trabalho: asperezas do caminho e carência de melhores aptidões.

Salvam-nos, porém, a intenção — que foi a de ter pretendido chegar mais longe — e o esfôrço nisso empregado. Todo aquêle que, como nós, ficou aquém dos seus desejos, encontrará mais do que uma simples consolação, uma defesa mesmo nas palavras:

«L'effort est pénible, mais il est aussi précieux, plus précieux encore que l'oeuvre où il aboutit...».

*

* *

Durante a realização do pouco que fizemos, verificámos quanto vale a boa vontade e o bom auxílio das pessoas amigas. Para tôdas elas vão os nossos melhores agradecimentos.

Não queremos perder a oportunidade de, gostosa e publicamente, manifestar ao Ex.mo Sr. Prof. Dr. Rocha Pereira o sentimento da muita gratidão de que nos vamos tornando, cada vez, mais devedores.

I

Insuficiência hepática e exploração funcional

A idea da importância do fígado na conservação da perfeita harmonia funcional do organismo, em abôno da qual se pode, hoje, utilizar o resultado admirável dum labor científico, que não cessa de multiplicar-se, possuíam-na já os nossos remotos antepassados, que a ela chegaram por intuïção ou, mais ainda, talvez, à custa de raciocínios mais ou menos a-priorísticos.

Em face das ideas finalistas a que a mentalidade humana é inclinada a recorrer, ou do princípio da causalidade, a que não pode renunciar, por constituir uma condição inevitável da sua maneira de pensar, o observador primitivo devia sentir, para explicar a razão de ser do desenvolvimento do fígado, tão considerável como precoce, ontogénica e filogènicamente, essa mesma preocupação que a BICHAT, insatisfeito dos conhecimentos fisiológicos da época, que não mais podiam atribuir ao fígado do que a função biligénica, ditava estas palavras: «*Comparez le volume du rein à la quantité d'urine sécrétée, et vous conclurez que la nature n'a pas fait un viscère aussi volumineux que le foie pour produire seulement un liquide beaucoup moins abondant que l'urine*».

Não é, pois, simplesmente em caprichos de imaginação que se deve ver a causa do papel primacial reservado ao fígado, na patologia, pela medicina antiga, sobretudo a partir de GALENO, e, mesmo, atendendo ao desequilíbrio do senso comum que segue, por vezes, as grandes descobertas, fontes de novas energias não só criadoras como destrutivas, mal se compreende que o fígado possa ter sido tão profundamente atingido pela descoberta dos quilíferos e do sistema linfático, e que as ironias de BARTHOLIN possam ter trazido as conseqüências esterilizantes que muitos lhes reconhecem.

A ciência moderna vai acumulando provas que não permitiriam hoje o êxito de semelhantes ideas derrotistas, e o lugar que ao fígado está pertencendo dentro da fisiologia e patologia vai sendo tanto em destaque que, como dizem BARILARI, MENGELLE CARRILLO, *«hacer consideraciones fisiologicas sobre el mecanismo hepatico y su trascendencia dentro de la economia humana seria una tarea superflua e inutil, porque ellas estan en el pensamiento de todos»*.

Assim, a individualização do sistema retículo-endotelial, formando parte do seu prestígio em detrimento do do fígado, a ponto de quási se fazer sentir a necessidade duma nova rehabilitação do órgão metabolizador por excelência, nunca poderia exercer sôbre êle a acção demolidora da descoberta de ASELLI.

Na verdade, o lugar que conquistou já lhe não é facilmente usurpado, e, à medida que se vai acentuando o progresso no esclarecimento dos fenómenos biológicos, mais nos habituamos a ver nêles a participação dêste órgão. São tão numerosas e tão importantes as funções que lhe estão confiadas, e, por isso, tão complexas as sinergias que o prendem a todo o organismo—*«unitá vitale inscidibile»*—que não sabemos mesmo se, uma vez alterado o seu funcionamento, se poderá passar no indivíduo qualquer processo vital em condições verdadeiramente fisiológicas.

Sendo a idea de que ao fígado pertence a responsabilidade de assegurar o decurso normal de múltiplas e capitais funções, uma

aquisição que vem de longe, que vai resistindo à acção do tempo e, mesmo, consolidando-se com êle, a noção da sua insuficiência não pode constituir uma novidade que se tenha já conquistado em pleno período científico da hepatologia, porquanto o conceito da insuficiência funcional dum órgão é conseqüência lógica tanto mais inevitável e que tanto mais apetece invocar, quanto maior é a importância que as doutrinas médicas a êste concedem.

Estabelecendo-se êste conceito, como observam JIMENEZ DIAZ & SANCHEZ CUENCA, antes que as funções do órgão sejam perfeitamente conhecidas e antes que se disponha de métodos apropriados e fieis para o valorizar, não é estranho que os excessos doutrinários viessem prejudicar o significado de ideas tão fecundas, sob todos os pontos de vista. É que tôda a produção imaginativa se há-de acompanhar dum quantitativo emocional, que leva mais longe do que a lógica consente, se factos de rigor científico impecável lhe não servem de apoio e garantia.

Pelo facto das alterações do fígado serem de extrema freqüência, já pela sensibilidade da sua estrutura anatómica, «*che risente immediatamente ogni offesa che gli giunga dall'ambiente esterno*» (GENTILLI), já pela multiplicidade das suas funções e complexidade das suas sinergias, não se pode fazer do fígado o fulcro de tôda a patologia sem cometer franco abuso de generalização. Invocar, a torto e a direito, a insuficiência hepática para se desembaraçar de dificuldades na explicação de fenómenos biológicos que se conhecem mal, só pode servir, segundo a justa crítica de HENRI BON, para converter a insuficiência hepática num mito.

É, pois, louvável a atitude de todos aquêles que procuram desfazer a confusão criada à volta de tal idea e, à luz das aquisições científicas, se vão empenhando na sua depuração. Pena é que, nas discussões, certos autores se não tenham furtado aos exageros duma oposição sistemática, que torna oportunas as seguintes reflexões de G. VIOLA: «*e per lo più si osserva che sotto l'urto dei nuovi e grandi fatti la bilancia mentale perde temporanea-*

mente il suo equilibrio e pende tutta da un lato, dopo di che, per reazione, inclina talvolta in senso opposto, finchè poi riprende lentamente la sua posizione di equilibrio».

O debate faz-se, por vezes, tão apaixonadamente que os raciocínios utilizados parecem revestidos do carácter de tôda a lógica passional, mais invocados, portanto, como raciocínios de justificação do que como instrumentos de boa crítica.

MARCEL GARNIER, verificando que, erradamente, se têm incluído na insuficiência hepática sintomas que dependem, quer da intoxicação pelos produtos da autolise do fígado, quer da acção directa dos agentes causais (nenhum seria em absoluto hepatotropo) sôbre as restantes partes do organismo, constituindo-se assim um quadro clínico cuja heterogeneidade vem acrescida por numerosas sinergias que a importância do fígado torna inevitáveis, e entendendo que a êste órgão é perfeitamente aplicável o critério de MAURIAC, segundo o qual só se devem atribuir à insuficiência duma glândula os sintomas que aparecem com a sua ablação e desaparecem com a administração dos seus produtos de secreção ou, pelo menos, dos seus extractos, não põe dúvidas em afirmar que a hepatectomia deve constituir o único padrão que pode dar as garantias de verdadeiro rigor científico ao conceito cuja limitação se pretende estabelecer.

Se em tal maneira de ver as coisas se revela intenção que merece louvor, o certo é que conduz a concepções demasiado estreitas, muito afastadas da clínica, como faz notar NOËL FIESSINGER na sua réplica. Embora se tenha de reconhecer que à hepatectomia se devem contribuïções de valor para o estudo da fisiologia hepática, não se deve supor que ela elimina em absoluto tôdas as causas de êrro, que, segundo a maneira de ver de GARNIER, impõem a sua adopção, em exclusivo, como meio de evitar a falta de clareza e precisão, pela qual se tem caracterizado o capítulo da patologia referente à insuficiência hepática.

Assim, a técnica de MANN & MAGATH para a ablação do fígado

no cão, a que justificadamente encontra mais favor entre os investigadores, não deixa de produzir estase no domínio da circulação portal, com repercussão certa nas funções dos órgãos correspondentes. Demonstra-o o facto de, com a hepatectomia num só tempo, segundo a técnica de FIESSINGER & GARLING-PALMER, se obter mais brutal queda glicémica, mostrando como o pâncreas e o baço registam os efeitos das condições circulatórias anormais da operação à maneira dos autores americanos.

O escolho das sinergias funcionais também o não evita inteiramente a hepatectomia, porque os tempos preparatórios da intervenção final modificam a circulação do fígado, e com ela, por certo, o seu funcionamento, embora de modo pouco aparente, e, depois, porque os mecanismos compensadores não deixam, sem dúvida, de, pelo menos, esboçar reacção defensiva, por curta que seja a sobrevida dos animais em experiência. Haja em vista a rapidez com que a actividade do pâncreas procura adaptar-se às variações glicémicas originadas em distúrbios funcionais de outros órgãos.

A importância do fígado nos metabolismos intermediários, a protecção que o seu poder defensivo, mais uma vez pôsto em relêvo pelos trabalhos da escola japonesa sôbre a hormona desintoxicante — *Yakriton* de AKIRA SATO —, assegura ao resto do organismo, fazem prever a possibilidade de perturbações funcionais de outros órgãos, no animal hepatectomizado, às quais se não costuma atender. MC MASTER & DRURY, não conseguindo modificar a evolução, fatalmente mortal, dos seus hepatectomizados pela passagem do sangue, durante uma hora, através do fígado, retirado de frêsco e conservado em banho de parafina a 40.°, como também pelo método das circulações cruzadas, entre animais com e sem fígado, demonstraram que as lesões que se originam nos animais submetidos a extirpação do fígado são, a breve trecho, de carácter perfeitamente irreversível. E porque desprezar então alterações de tal gravidade na sintomatologia apresentada pelo animal?

A segunda condição abrangida no critério de MAURIAC não merece, para o caso presente, discussão detalhada. Julgamos que ninguém se propõe beneficiar fundamentalmente o prognóstico dos hepatectomizados com a administração de extractos de fígado. É que o fígado, como diz NOËL FIESSINGER, não tem secreção hormónica. Não é glândula endócrina, mas órgão de função interna. A sua hormona, se existe, manifesta-se sôbre o próprio órgão. Consideramos, portanto, êrro de princípio reservar sòmente à hepatectomia, como pretendem GARNIER e GALLART-MONES, o direito de estabelecer o limite entre o que deve ou não ser abrangido pela insuficiência hepática. A intoxicação por substâncias de electividade mais ou menos acentuada e o método anátomo-clínico, que com tanto proveito tem sido utilizado noutros ramos da patologia, fornecem para o assunto esclarecimentos de cujo valor não é lícito duvidar. É, de resto, a opinião que defendem NOËL FIESSINGER; ROGER DE GRAILLY & LAPORTE e tantos outros.

As causas de êrro são múltiplas e apreciáveis? É necessário proceder a críticas rigorosas e tirar as conclusões cautelosamente? Já se não está habituado a outra coisa em ciências biológicas. Os resultados não são sempre de indiscutível segurança? Muito embora; em medicina a nossa ambição não pode ir além de possuir essas certezas, que, na expressão feliz dum pensador contemporâneo, não são mais do que centros de probabilidades concorrentes.

Pelo lado prático, o problema admite a mesma solução.

Do quadro apresentado pelo animal hepatectomizado, em clínica, só nos pode dar uma aproximação a grande insuficiência hepática da atrofia aguda, por exemplo. E ainda aqui as diferenças não são puramente quantitativas. Enquanto que na ablação do fígado a queda glicémica constitue efeito seguro e dominante, e as hemorragias não entram na sintomatologia, na clínica, pelo contrário, as hipoglicemias de causa hepática são a excepção (BICKEL), e as tendências hemorragíparas um dos elementos preciosos do dia-

gnóstico. O que interessa ao clínico é precisamente familiarizar-se com os primeiros rebates da claudicação funcional do órgão, em altura de se poder ainda contar com a eficácia das medidas higiénicas e terapêuticas. Assim se cuidará mais racionalmente e com maior proveito dessa legião de doentes, que de cada consultório trazem um diagnóstico diferente, até que o progresso da afecção atenue, mas, por vezes, bem tardiamente, as divergências de opiniões. É bem necessário chamar a atenção para os simples transtornos passageiros, para os sinais que marcam o início das doenças do fígado, a-fim-de que certos se não julguem autorizados a dizer que só estamos habituados à patologia dos extremos.

Daí, a necessidade de criar o conceito da insuficiência hepática ligeira, incipiente, possìvelmente de precisão mais duvidosa, mas de alcance prático incontestável. E, se a repugnância em o aceitar provém do nome, por mal apropriado, modifique-se a terminologia ou, a exemplo de THIEBAUT, que reconhece a dificuldade em abandonar o que o uso inveterado consagrou, caracterize-se bem a idea que o termo deve traduzir. Para êste autor, a insuficiência hepática significa tão sòmente perturbação duma ou de várias funções do fígado. Apoiamos esta maneira de ver, que nos parece evitar grande parte dos mal-entendidos que têm complicado sèriamente a questão.

Mas êsse diagnóstico precoce, a cujas possibilidades de realização tantos patologistas têm dado o melhor do seu esfôrço, comparando sensibilidades de métodos, apurando técnicas e deduzindo da fisiologia novos processos de exploração, será na verdade exeqüível?

Sabe-se que no animal se extirpam grandes porções de parenquima hepático, sem sinais aparentes de *deficit* funcional, e que na clínica se pode passar algo de parecido: vastas destruïções, por processos mórbidos, que passam mais ou menos despercebidas.

O tecido hepático é, além disso, dotado dum grande poder

regenerativo, no qual precisamente vê MANN uma das maiores características do órgão, «*I believe one of the greatest characteristics of the liver is its restorative ability*». Na verdade, pode experimentalmente submeter-se o órgão a larga amputação, que as dimensões primitivas são asseguradas dentro em breve. Nas condições patológicas, as figuras de proliferação celular, ao lado das lesões destrutivas do quisto hidático, tuberculose, cancro, cirroses atróficas e, sobretudo, hipertróficas, manifestam a mesma tendência, que só difere da que, experimentalmente, é posta em evidêdcia, numa questão de grau.

Dir-se-ia que a defesa do órgão, testemunhada por estas propriedades, cria condições pouco propícias ao diagnóstico das afecções hepáticas, em bom tempo.

Trata-se duma aparência, como nos esforçaremos por demonstrar.

De princípio, impressiona que a natureza tanto se empenhe em reconstituir um quantitativo de tecido que, segundo se diz, não passa de parenquima de luxo. Para as condições usuais de vida, essencialmente variáveis, a todo o momento pondo à prova a faculdade de adaptação do organismo e, portanto, de cada um dos seus órgãos, é talvez menos luxo do que necessidade. Senão, vejamos:

A regeneração do fígado pode ser dificultada, ou mesmo anulada, como se deduz das experiências de MANN, BOLMAN, STEPHENSON, etc., pela obstrução das vias biliares, pela produção de lesões cirróticas, anteriormente à hepatectomia, ou ainda pela diminuïção da quantidade de sangue que entra no fígado pelo sistema porta, obtida por meio de fístula d'Eck (MANN), obstrução parcial da veia porta (STEPHENSON), etc.. Nestas condições, os animais podem conservar-se em bom estado, a-pesar duma redução persistente do seu parenquima hepático a 20 % ou mesmo menos. Mas nem por isso são menos necessárias determinadas medidas dietéticas (alimentação muito rica em hidrocarbonados), sem o que não tardam sinais de *deficit* e a sobrevida não pode ser prolongada.

Além disso, o animal que vive sòmente com uma fracção do seu tecido hepático apresenta sinais de grande intoxicação, ou mesmo morre com doses de venenos relativamente inofensivas para animais normais (BOLMAN & MANN).

Conclue-se, pois, que o equilíbrio vital do hepatectomizado é bem menos estável do que o normal.

A clínica apresenta-nos factos de significação semelhante.

Não há necessidade de percorrer grande bibliografia para se nos depararem referências a casos em que lesões graves do parênquima hepático passam despercebidas, até que qualquer causa, por vezes em manifesta desproporção com os efeitos que produz, vem pôr têrmo ao estado de compensação funcional, que não mais se restabelece. A evolução para a hepatargia irremediável é, por vezes, mesmo de impressionante rapidez.

No caso de LANGERON & JOSSERAND, é uma hemorragia, produzida no seio do parenquima, sede de lesões cirróticas antigas, em virtude dum traumatismo abdominal, que termina a fase de compensação; no de BÉNARD & CAROLI, uma intervenção reduzida ao mínimo, com anestesia local, numa litiásica, até aí em bom estado geral, vem precipitar os acontecimentos, que, em face das lesões encontradas à necropsia, só se pode estranhar não tenham surgido mais cedo.

Não é mesmo necessário invadir tão abertamente o campo patológico para se tirarem deduções no mesmo sentido, e se colher a impressão de que, atrás da mudez com que por vezes se nos apresentam as alterações hepáticas, por virtude da sua larga reserva funcional, alguma coisa nos é acessível.

VON BERGMANN, com a sua prova da hiperbilirrubinemia provocada, conseguiu pôr em evidência perturbações hepáticas transitórias, consecutivas à intoxicação etílica aguda, e, assim, chamar de novo a atenção para o papel do álcool na patologia do fígado, que por alguns vinha sendo injustificadamente desprezado. KALK, com a mesma prova, obtém respostas positivas, isto é, reten-

ções anormais, como conseqüência dum regime alimentar desequilibrado por excesso de gorduras e albuminóides, confirmando resultados semelhantes de ROSENTHAL, registados pela prova da bromosulfaleína, consecutivamente à administração de gorduras.

Aproveitamos estes últimos, com a interpretação apontada, preferindo-a à de STAUB, que responsabiliza um pretenso bloqueio das células de Kupffer por excesso de gorduras, pelas anormalidades de excreção do corante naquelas condições, porque se harmoniza com a de várias outras experiências em que a acção nociva duma alimentação mal regrada sôbre as funções hepáticas se apercebe com facilidade.

Assim, MOURIQUAND & BERNHEIM demonstraram que um regime alimentar equilibrado evita, nos animais a que é dado óleo de fígado de bacalhau com a alimentação, a sobrecarga e degenerescência gorda, que se verificam tanto macroscópica como microscòpicamente nos animais submetidos a condições opostas.

SILVIO DE CANDIA & TOMMASO GALLI, num trabalho recente, mencionam a diminuïção do poder desaminante do fígado, denunciada pela prova de Bufano, que pode acarretar uma refeição cárnea, o que condiz com o facto, de há muito conhecido, da urobilinúria poder sofrer um sensível aumento com êste tipo de alimentação e a explicação dada entrevê-se nas experiências de JUNKERSDORF. Com efeito, segundo êste autor, um fígado com abundantes reservas glicogénicas pode vê-las diminuídas até 75 %, quando solicitado de súbito por administração excessiva de albuminas.

Finalmente, FIESSINGER encontra, tão freqüentes vezes, anomalias do funcionamento hepático, acusadas não pelo exame clínico, mas pelos métodos de exploração funcional, em indivíduos novos e sem taras, após excessos físicos, digestivos ou intelectuais, que toma por mais característica do estado de saúde a facilidade com que se restabelece o equilíbrio, uma vez perturbado, do que a integridade funcional completa e permanente, que só existe em condições particulares, que não são as da vida normal.

A existência de células, em estados funcionais diferentes, dentro dum mesmo lóbulo, algumas das quais só entram em actividade quando as exigências são excessivas ou as outras zonas se encontram deficientes (zona de suplência de ALBOT), parece indicar que, pela repartição do trabalho fisiológico, se evita a fadiga dos elementos nobres a que uma elevada diferenciação confere uma susceptibilidade de que muitos falam (FIESSINGER, ALBOT, RADONIC, GENTILLI, etc.) e poucos duvidam (HENRI BON).

Então, um fígado que se apresenta reduzido em parenquima activo, experimental ou patològicamente, tendo ou podendo ter as suas células num hiperfuncionamento causador, ao fim de tempo, de *surmenage,* se, à semelhança dum fígado capaz de pleno rendimento, vai desempenhando as suas mais importantes funções, em aparente normalidade, num esfôrço que é uma demonstração de quanto dêle precisa o organismo, não pode, contudo, dispor da mesma latitude de reacção, em face de condições menos favoráveis, afirmando-se, assim, uma desigualdade de tolerância que é bem significativa e que vários autores têm posto em destaque. «*The remaining tissue appears to function normally although it is not able to withstand untoward conditions as well as in normal hepatic tissue*» (JUDD).

Estes factos mostram claramente a razão porque é necessário cuidar, com particular atenção, da dietética dos animais aos quais se reduziu de maneira durável o parênquima hepático, e, ao mesmo tempo, constituem argumentos a favor da exploração funcional que utiliza, de preferência, as chamadas provas de sobrecarga *(Belastungsproben),* no diagnóstico das doenças do fígado.

E nunca é demais sair em sua defesa, visto que tem conhecido apreciações tão desencontradas como injustas.

Ora, tanto a valorização excessiva e incondicional, que as inequívocas palavras de STAUB exprimem: «*Die Diagnose beginnender Leberinsuffizienz hat sich ausschliesslich auf die Feststellung funktioneller Ausfälle der Leber zu stützen*», como a negação da

sua utilidade (UMBER, GALLART-MONES, DODDS, etc.), são atitudes extremas que, indubitàvelmente, não merecem defensores.

A animosidade de muitos contra a exploração funcional provém talvez do receio queesta contribua para que o exame clínico seja menos cuidado. Ora, nascidas do facto da observação clínica se mostrar impotente na resolução de todos os problemas da hepatologia, as provas funcionais não foram introduzidas para dispensar a meticulosidade do exame clínico, porque, se o tivessem sido, havia motivos de sobra para a sua absoluta condenação. Já vai sendo tempo de se reconhecer dispensável afirmar que, longe de se substituirem, a exploração funcional e o exame clínico se completam e se valorizam mùtuamente. E, mesmo tirando dum e doutro tudo o que nos podem dar, não ficamos ao abrigo das perplexidades da clínica; a natureza é suficientemente pródiga em nos oferecer problemas para cuja solução tenhamos de lamentar a exigüidade dos nossos recursos. Advogar a causa da exploração funcional de forma alguma implica o não reconhecimento do valor primacial que a observação clínica continua a possuir.

A maneira de pensar de FIESSINGER, o qual, embora seja um dos valiosos e ardentes defensores do exame funcional do fígado, coloca em primeiro plano os sinais de ordem clínica, tira, por completo, as dúvidas que a êsse respeito possam subsistir.

No combate em que alguns se empenham, exageram-se, por vezes, os fracassos da exploração funcional, que, de resto, não podia contar no seu activo ùnicamente êxitos, já porque desde a origem lhe foi sempre reservada a tarefa mais difícil, ou seja a de, com o seu auxílio, arredar as dificuldades que a clínica não resolve, já porque, encontrando-se ainda em plena evolução, não teve, provàvelmente, tempo de dar os seus melhores frutos.

Se, em vez de proclamar sêcamente os seus insucessos, induzidos por preconceitos teóricos, se prescrutam as suas causas, se se delimitam melhor as suas atribuïções e se para cada prova se fixa a latitude das suas indícações, tomando sempre por lema os salutares

conselhos de BERGSON: «*Avouons notre ignorance, mais ne nous resignons pas à la croire définitive*», substitui-se ao cepticismo esterilizante e injustificado um optimismo construtivo.

De resto, o exame funcional tem já no seu passado alguns títulos de glória.

Com êle estabeleceram FIESSINGER e CHAUFFARD a verdadeira significação da icterícia catarral, isto é, a sua natureza hepatolítica, antes que os exames necrópsicos de EPPINGER (em soldados mortos em combate em plena evolução da afecção) e as biópsias de KLEMPERER, KILLIAN & HEYDE e, mais tarde, de SCHRUMPF, mostrassem a justeza da concepção. Foi também por meio dêle que COLE, COPHER & GRAHAM defenderam a hipótese da existência freqüente de lesões de hepatite, satélites da colecistite crónica, que hoje é admitida quási sem excepção.

Tem parecido que a positividade franca das provas funcionais numa afecção como a icterícia catarral, que habitualmente evoluciona com grande benignidade, contrastando com os resultados inversos, pelos quais se caracteriza, durante largo tempo, uma doença de prognóstico fatal — o cancro do fígado —, representa incoerência da exploração funcional, que lhe diminue o valôr. Não é mais do que uma maneira superficial de ver as coisas, a que não são alheias tendências de parcialidade mais ou menos reconhecida. Na icterícia catarral, o carácter degenerativo e difuso das lesões, que diferem, apenas numa questão de grau, das da atrofia sub-aguda (a icterícia infecciosa é, segundo FIESSINGER & WALTER, uma atrofia amarela aguda em miniatura, tanto assim que a passagem da 1.ª para a 2.ª é sempre possível, sendo como são puramente arbitrárias as fronteiras entre a forma grave da icterícia simples e a atrofia), o carácter degenerativo e difuso das lesões, dizíamos, dá-lhe justificadamente uma sintomatologia funcional mais exuberante. Demais, na icterícia *simplex*, a evolução depende tão sòmente do valor funcional do parenquima hepático, o que não é o caso no cancro do fígado. Neste, o processo mórbido tem uma gravidade intrínseca,

independentemente das destruïções de tecido que produz. É que se pode dizer, com FIESSINGER & WALTER, que nem tôdas as doenças do fígado são afecções do parenquima hepático. Esta diferença percebe-se também nas seguintes palavras de v. BERGMANN: *«Es könnte scheinen, dass mit dem Wort «Hepatopathie» kaum mehr gesagt ist wie mit Lebererkrankung. Dass es so nicht gemeint ist, geht aus dem folgenden hervor. Die Prägung stammt von Aschoff und auch er wird einen Leberechinococcus, eine Lebermetastase nicht in den Begriff der Hepatopathien, so selbstverständlich es Lebererkrankungen sind, einreihen».*

Muitos casos de hepatopatias escapam ao exame clínico. Mostram-no claramente várias estatísticas. Na clínica Mayo, citada no trabalho de MANCKE, vê-se que, de 399 casos de cirrose do fígado, nada menos dum terço era constituído por casuais achados bioscópicos durante intervenções. Na de JAMES S. MC CARTNEY os casos de cirroses latentes figuram também em elevada percentagem (35 % em 245 casos examinados). Do mesmo modo, dos 131 casos de cirrose a que se referem MEYENBURG & ROBERT e que passaram, durante um ano, pelo Instituto Patológico de Zurich, nem todos haviam sido clìnicamente diagnosticados. De resto, a possibilidade das cirroses poderem decorrer, durante largo tempo, de forma latente, é mencionada por vários autores (FIESSINGER, LEOPOLD, TEOFILO HERNANDO, etc.).

Outras vezes, se a sintomatologia não é completamente nula, é, pelo menos, duma imprecisão que não permite o diagnóstico adequado. A observação de BOUCHET & LEVRAT constitue um exemplo típico. Trata-se duma doente que, durante 8 anos, apresentara hematúrias, classificadas de essenciais, para cuja explicação o exame necrópsico nada mais revelou do que uma cirrose hepática, que não havia dado outros sinais. Casos desta ordem constituem uma das razões de ser do exame funcional.

Se os resultados práticos imediatos não correspondem talvez ao afã que se lhe tem dedicado, fica, do adquirido, a par das con-

tribuïções valiosas para o estudo da fisiologia patológica do fígado, que autores pouco entusiastas, como F. SCHELLONG, se vêem obrigados a reconhecer, o suficiente para se poder repetir convictamente e sem temor de exagêro a significativa afirmação de MARCEL LABBÉ: «*Il y a toute une pathologie hépatique dont nous ne connaîtrions rien sans l'aide du laboratoire*».

A exploração funcional demonstra a sua utilidade por variadas formas: revelando lesões clìnicamente latentes, avaliando, até certo ponto, o *quantum* do *deficit* funcional nas afecções hepáticas já diagnosticadas pelos sinais clínicos, mostrando a participação mais ou menos importante do fígado em quadros sintomatológicos de patogenia complexa, e fornecendo uma explicação a certos factos e estados mórbidos obscuros ou, até então, incompreensíveis.

São possibilidades que compartilha com os exames funcionais dos outros órgãos.

Mas, para o fígado exige-se que a exploração funcional vá mais longe, fazendo-a colaborar no estabelecimento dum diagnóstico diferencial (KURT BECKMANN). A multiplicidade e a assinergia das funções hepáticas constituïrão condições que se prestam à realização dêsse *desideratum*.

Ora, a idea da assinergia hepática, a princípio enèrgicamente combatida, vai hoje reünindo, e cada vez mais, a maioria dos sufrágios entre os patologistas, e, para NOËL FIESSINGER, adquire não só a significação de sinal mórbido como também a de processo reaccional, visto que a passagem da assinergia à sinergia em patologia hepática traduz, a maior parte das vezes, agravamento lesional.

Esta concepção, claramente, é para manter em sentido relativo.

Não se pretende com ela afirmar a independência absoluta das funções hepáticas, mas a ausência de paralelismo nas suas perturbações, a favor de uma ou outra, segundo os casos, perturbações essas que assim caem ou não, dentro dos domínios de acessibilidade dos nossos meios actuais de investigação.

Assim entendida, a assinergia não briga com certo número de factos, que, de contrário, seria preciso repudiar, e que não são poucos, na verdade.

Entre êles encontram-se os resultados das experiências já antigas de ROGER sôbre a importância da função glicogénica no comportamento das outras actividades da célula hepática, de que uma medida terapêutica modernamente preconizada *(Parenchymschutztherapie)* constitue uma aplicação prática, como também a possibilidade de, com a sobrecarga duma função do fígado, pela prova mais ou menos específica, se revelar *deficit* noutras funções (G. LEPEHNE), como é fácil demonstrar, por exemplo, com a prova de mel de Filinski (HENRI-RENÉ OLIVIER).

STAUB, que a par de FIESSINGER se tem distinguido entre os que mais procuram fazer vingar esta idea da assinergia funcional nas doenças do fígado, se na morfologia do órgão não encontra sólidos argumentos em sua defesa, julga poder ir buscá-los ao estudo da sua fisiologia. Assim, nas experiências de perfusão do fígado, enquanto que a síntese do glicogénio se ressente, com facilidade, da interrupção passageira da oxigenação do líquido perfusor, exigindo, por vezes, para se prosseguir, concentrações elevadas de glucose, muito superiores às do meio sangüíneo, o metabolismo das gorduras, a desaminação e a formação da ureia continuam a efectuar-se com normalidade, no fígado isolado, mesmo depois dêste ter sofrido a acção nociva de substâncias ácidas.

Nas experiências. de MC MASTER & DRURY sôbre a hepatectomia parcial em coelhos, há pormenores que concordam com estes resultados. Pode, na verdade, observar-se, com ablações de cêrca de 70 % de parenquima hepático, uma hipoglicemia transitória, desacompanhada de transtornos aparentes nos restantes metabolismos.

Vê-se que há diferenças de sensibilidade entre as funções hepáticas, umas alterando-se, ao aparecimento de condições desfavoráveis, outras exigindo uma maior nocividade do ambiente. Elas constituem, por certo, uma causa de assinergia, mas não a única.

Se assim não fôra, o aparecimento das perturbações funcionais far-se-ia sempre na mesma ordem, e a positividade duma implicaria necessàriamente a existência de determinadas outras; e tal não é o caso. As diferentes afecções hepáticas alteram, a seu modo, a fisiologia do órgão, criando conjuntos, mais ou menos característicos, de sinais funcionais, a que os autores alemãis dão, com muita propriedade, o nome de *Ausfallspektren.*

Assim, RUDOLF MANCKE permite-se concluir dos seus aturados estudos sôbre o exame funcional do fígado pelas provas do metabolismo, que, enquanto as doenças parenquimatosas se caracterizam predominantemente por alterações nas capacidades assimiladoras (degradação dos açúcares, desaminação e ureiogenia), as doenças cirróticas perturbam sobretudo as funções reguladoras.

ROGER DE GRAILLY & PIERRE DERVILLÉE defendem provàvelmente ideas semelhantes, escrevendo: «... *qu'en définitive aucune insuffisance hépatique ne ressemble absolument à une autre, mais qu'il y a des types généraux qui servent de schémas*».

O exame funcional do fígado não pode ser conduzido nem apreciado sem ter constantemente presentes tôdas estas noções. Também, de posse delas, se evitam atitudes que não primam pela imparcialidade, do mesmo passo que se reconhece a conveniência duma exploração plurifuncional para maior segurança de apreciação.

Cada prova tem domínio de acção próprio, dentro do qual se deve aproveitar o seu máximo rendimento, o que equivale a dizer que tem oportunidades de aplicação e indicações particulares, como um exame hemo-leucocitário, uma análise de urinas, etc.

Pode exemplificar-se o que vimos dizendo com os resultados da prova da galactosúria provocada. Pelo facto de ela falhar em certas afecções hepáticas, não se deve esquecer que, no estudo das ictericias, pode fornecer indicações valiosas na resolução de problemas diagnósticos e prognósticos, tão eriçados de dificuldades e que envolvem grandes responsabilidades morais.

Para ir mais uma vez ao encontro das objecções dos adversários da exploração funcional do fígado, é necessário abordar outro assunto, qual seja o da crítica dos métodos de que se serve.

Dois caminhos lhe são abertos (SCHELLONG): ou pesquisar, nos líquidos orgânicos, os produtos que denunciarão espontâneamente os metabolismos pervertidos, ou observar a maneira como o fígado se comporta, quando se lhe exige um acréscimo de trabalho.

O primeiro presta-se menos para um diagnóstico precoce, porque o fígado procura e consegue, até certo ponto, enquanto as lesões o não comprometem gravemente, que os metabolismos, em que êle toma parte, se realizem em condições aproximadamente normais. Falta, assim, um sintoma característico, que existe para os rins e pâncreas, por exemplo (MANCKE).

Se abstrairmos da urobilinúria, tôda a apreciação do valor funcional do fígado terá, pois, de ser apoiada no resultado das provas, chamadas de sobrecarga.

De resto, já vimos que há a possibilidade do órgão reagir anormalmente, quando solicitado por um acréscimo de trabalho, a que a sua reduzida capacidade de adaptação não pode fazer face, embora não existam, anteriormente, sinais deficitários aparentes. No entanto, outros argumentos podemos acrescentar.

Assim, ainda que as manifestações espontâneas de alteração do metabolismo azotado sejam, duma maneira geral, tardias (FIESSINGER, etc.), a prova de Mancke (ingestão de gelatina) e a de Bufano (determinação da curva amino-acidémica, após injecção intravenosa de glicocola), que interrogam, uma e outra, a função pela qual o órgão intervém nesse mesmo metabolismo, são, ao que parece, susceptíveis de permitir um diagnóstico precoce das afecções hepáticas. O mesmo se passa, por exemplo, com a função biliar, em que a prova de v. Bergmann-Eilbot pode dar retenções anormais, mesmo que a colemia se apresente, anteriormente, dentro de limites normais.

Não nos parecem justificadas as reservas que certos autores

põem no valor destas provas, só pelo facto das condições em que são executadas se mostrarem, segundo dizem, *pouco fisiológicas.*

Êste género de investigações funcionais é talvez o preferível, porque, como acabamos de vêr, a sua sensibilidade é, duma maneira geral, maior. Pelo menos, é uma opinião de maioria.

STAUB vê na prova da galactose vantagens sôbre a da levulose, porque, sendo o primeiro açúcar mais ràpidamente absorvido, como demonstrou CORI, a função hidrocarbonada é, neste caso, mais repentinamente solicitada.

ALTHAUSEN atribue parte das vantagens do seu *test* da tolerância à glucose, vantagens que LORENTE recentemente apregoa, ao facto de, com êle, se sobrecarregar o fígado simultâneamente em mais do que uma função, permitindo descobrir perturbações, que escapariam se fôsse só uma submetida ao acréscimo de trabalho.

A tendência é, pois, a de adoptar as sobrecargas funcionais, cada vez maiores, como meio de valorizar os processos de exploração.

Certas variantes da prova da galactosúria, com a administração suplementar de extracto de carne (WAGNER e OSZACKI), de álcool (WAGNER, BAUER), etc., obedecem a êste princípio.

O exame funcional tem, por conseguinte, as suas regras, que é preciso respeitar, para o juízo acêrca dêle formado não pecar por intransigências, tão injustificadas como prejudiciais.

Estas, de resto, vão escasseando sob a pressão dos factos.

MAZATAUD afirma, sem hesitações, que a hepatologia moderna está, em grande parte, edificada sôbre as bases da exploração funcional.

Da mesma maneira, MORAWITZ MANCKE vêem nela uma das causas dos progressos que nestes últimos anos tem feito a clínica das afecções hepáticas.

Segundo a opinião de ROGER DE GRAILLY PIERRE DERVILLÉE, as provas funcionais são sempre úteis, mesmo que não tragam a certeza desejada.

Entre os cirurgiões, vão-se reconhecendo também as vantagens

que podem advir do emprêgo mais freqüente do exame funcional.

O concurso que pode prestar para a boa escolha dum anestésico e da data mais favorável ao bom êxito da intervenção, para a avaliação da eficácia dum tratamento prè-operatório e para o estabelecimento do prognóstico, tem-lhe grangeado, entre êles, grande número de adeptos (LAIRD, BRUGH & WILKERSON, RITTER, RUEF, etc.).

Por estas razões, o interêsse suscitado pelo problema da exploração funcional, longe de decrescer, vai ocupando, cada vez mais, os patologistas, os quais porfiam em dotar a clínica com processos que, pelas qualidades apresentadas, se mostrem aptos a bem servir a causa que defendem. Nem todos os esforços, é certo, são coroados de êxito, o que mostra a sua dificuldade; mas esta circunstância não pode constituir, nem mesmo tem constituído, motivo de desfalecimento, talvez pela intuïção de que se está no bom caminho.

Nos capítulos que seguem, falaremos duma prova que, conjuntamente com as similares, se tem prestado a calorosas discussões, mas cujo valor, segundo parece, se tem afirmado com o tempo.

II

Função de retenção e provas dos corantes

A exploração do valor funcional do fígado pelas substâncias corantes é de data recente, e mais recente ainda é a justa apreciação do valor a atribuir à função que elas interrogam. Embora, já em 1927, J. WILLEMIN tenha afirmado na sua tese que o papel desempenhado pelo fígado na retenção (*arrêt*) e eliminação de variadas substâncias representa uma das modalidades mais importantes do seu poder antitóxico, em 1931, MARCEL LABBÉ, num artigo intitulado «*L'insuffisance hépatique en clinique*», referindo-se a essa função, considera-a de valor muito limitado. É o que claramente se vê nas linhas que transcrevemos dêsse trabalho: «*Or, les fonctions primordiales du foie sont la biligénèse, le métabolisme des hydrates de carbone, des albumines ou des graisses, la coagulation du sang. Par contre, les fonctions de conjugaison ou d'élimination des matières colorantes n'offrent qu'un intérêt secondaire.*

Nous savons, en effet, que le trouble biliaire entraînera des défauts de digestion, que le trouble de la glycogénèse entraînera des modifications des humeurs, que le trouble du métabolisme

azoté entraînera des troubles graves des cellules et des humeurs, de l'amaigrissement; il en est de même pour le trouble du métabolisme des graisses. Par contre, il nous est indifférent que le foie élimine plus ou moins bien le bleu de méthylène ou le rouge neutre, car ce n'est pas son affaire.»

Estes argumentos, com que LABBÉ justifica as suas preferências, não nos parecem inteiramente felizes. Por certo que seria de mínima importância saber como o fígado desembaraça o organismo dos corantes nêle introduzidos, se só com êles o órgão tivesse de se valer do seu poder eliminador. Mas tal não é o caso. E os corantes empregados servem-nos tam sòmente como indicadores, mais ou menos sensíveis, da energia de que o fígado dispõe para a defesa do equilíbrio humoral, em relação a qualquer substância que ameace comprometê-lo. Com essa objecção pretenderá ùnicamente MARCEL LABBÉ afirmar que as solicitações que o fígado recebe nesse sentido são de ordem excepcional? Estariam, então, do seu lado vários outros autores, todos aqueles que consideram esta função das menos fisiológicas e que classificam de lamentável a tendência a concentrar sôbre ela as atenções para efeitos de exame funcional.

Mas, nem mesmo com essa limitação os raciocínios do conhecido autor francês são aceitáveis sem reservas. Pelo contrário, os resultados de várias experiências autorizam a sustentar a opinião oposta.

O revestimento do tubo digestivo não protege o organismo com segurança impecável contra a invasão dos numerosos germes existentes na cavidade intestinal; bastam alterações da parede, relativamente ligeiras (simples congestão), para que se dê a passagem dêsses microorganismos. Segundo as experiências já antigas de DESOUBRY & PORCHER, tal eventualidade verificar-se-ia, mesmo nas condições habituais, durante as refeições, particularmente com alimentação rica em gorduras. Ora, competindo ao fígado em grande parte proceder à eliminação, não será só aci-

dentalmente que esta função haverá de ser utilizada; sê-lo-á, talvez, mais vezes do que seria de esperar.

As experiências de FORD depõem nesse mesmo sentido. Com efeito, êste autor verificou a existência de bactérias no fígado de animais domésticos em 70 % dos casos.

Àqueles que se não deixem fàcilmente convencer, lembrar-lhes-á, por certo, objectar que, se o fígado, pela sua posição, pelas relações circulatórias que mantém com o tubo digestivo, é necessàriamente obrigado a pôr em acção as suas qualidades de órgão eliminador em face das substâncias que daí lhe vêm, sê-lo-á muito menos para as que percorrem a grande circulação. Contudo, os resultados de múltiplas experiências permitem afirmar que essa diferença é apenas uma questão de grau, menor mesmo do que se é tentado a supôr.

Após os estudos da escola de NOËL FIESSINGER sôbre a função de fixação do fígado, é-se levado a crer que a distinção absoluta de finalidades funcionais entre os sangues chegados ao fígado pelo sistema porta e pela artéria hepática já não é sustentável.

Foi demonstrado, com efeito, que a fixação dos polipeptídeos e dos açúcares de proveniência digestiva não é completa à primeira passagem, tanto assim que a fístula d'Eck não conduz às perturbações que seriam de esperar. O fígado é parcialmente permeável, para estas substâncias e só à custa dum continuado trabalho de depuração, que exige várias passagens através do órgão recupera o meio sangüíneo a normalidade de constituïção (como diz FIESSINGER: «*l'arrêt dans le foie est une pièce en plusieurs actes*»).

Sob êste ponto de vista, como de resto sob vários outros, a veia porta e a artéria hepática podem, à vontade, considerar-se funcionalmente solidárias.

FIESSINGER, para se sentir autorizado a romper com a concepção clássica desta função do fígado e a substituí-la por estas novas ideas, empreendeu diferentes experiências, de entre as quais nos convém destacar a seguinte: se a um cão se injecta o corante

rosa bengala na veia porta, a sua eliminação pela bile não difere essencialmente da que se obtém após introdução numa veia periférica.

NOËL FIESSINGER & ROGER CATTAN, no decurso das suas investigações sôbre as hepatites de eliminação, verificaram que, injectando suspensões homogéneas dum *B. mesentericus,* obtido por sementeira, em caixas de Petri, de terra recolhida num jardim público, se determinam lesões hepáticas, a-pesar-do germe ser considerado inofensivo para o animal, e, o que mais importa de momento, verificaram também que o tempo necessário ao aparecimento dos microorganismos na bile não difere sensìvelmente, sejam êles introduzidos numa veia do mesentério ou numa veia jugular.

Por outro lado, se se introduz no organismo dum animal certa quantidade de óxido de manganés, encontram-se no fígado 9/10, já ao fim duma hora.

DANIELOPOLU, MARCOU, PROCA e BRAUNER, procurando esclarecer a maneira como o organismo mantém o equilíbrio das substâncias de acção vegetativa, chegam à conclusão de que, se vários órgãos podem contribuir para esta regulação, o fígado, no que diz respeito à adrenalina e colina, suplanta-os de longe. E a artéria hepática é uma das vias de acesso dessas substâncias que o fígado terá de reter, a bem da normalidade do meio humoral.

Outras experiências põem em destaque a rapidez com que o órgão entra em actividade, para salvaguardar o meio sangüíneo das modificações da sua constituïção, a que pode estar sujeito. MATTHES e SCHULTZ, por exemplo, injectando ao animal estreptococos nas veias, puderam surpreender a sua passagem na bile, já ao fim de 15 minutos.

Experiências, como as de MATTHES e SCHULTZ, valem, sobretudo, pelos resultados positivos, e não se pode argumentar com a inconstância e irregularidade com que os microorganismos aparecem na bile (é certo que, como diz W. MARTIN, existem, neste sentido, profundas diferenças individuais), em favor da tese oposta, porquanto

da negatividade dos resultados a breve praso não se pode inferir, por forma alguma, que a fixação se não tenha realizado, visto a eliminação não ser necessàriamente sua conseqüência imediata, como parecem demonstrar as experiências de MULLER e BRÜTT. Na verdade, estes autores referem casos em que, após terem cessado as descargas microbianas pela bile, a excitação do funcionamento hepático, por injecção de sôro, peptona, etc., determinou nela o reaparecimento de microorganismos, independentemente de novas chegadas ao fígado, chegadas que a persistência da esterilidade do sangue permitia eliminar.

Por tudo isto se vê que a função de retenção não deve ser relegada a segundo plano, não tendo menos importância para as substâncias que entram na circulação geral do que para as de proveniência digestiva. O ritmo da sua actividade não está subordinado ùnicamente aos períodos digestivos, porque as solicitações são de natureza variada.

Em certos animais existe mesmo, na parede das veias supra-hepáticas, um anel de fibrilas musculares como que destinado a prolongar, pela sua contracção, o contacto do sangue com os elementos celulares do fígado, e, portanto, a favorecer o jôgo da função fixadora. E nos outros, desprovidos de semelhantes dispositivos anatómicos, é de crer que existam reacções fisiológicas equivalentes.

Por tôdas estas razões, certos autores colocam-se numa posição diametralmente oposta à de LABBÉ. É interessante, a êste propósito, lembrar as palavras de MAX VAUTHEY, para confronto com as de LABBÉ. «*Lorsque l'on envisage les modalités si diverses et si proteiformes, du fonctionnement de la glande hépatique l'on se rend compte qu'il existe un processus physiologique et physio-pathologique qui est à la base de toutes les fonctions du foie et qui en constitue le premier stade obligatoire, un processus qui a une valeur et une portée très générales, c'est le processus d'arrêt, le processus de fixation, le processus de pexion des substances étrangères. En fait, il s'agit même d'une véritable fonction de la cellule*

hépatique, fonction fondamentale commune à toutes les fonctions spéciales du foie, c'est la fonction d'arrêt, la fonction de fixation, la fonction pexique (Wolf et Neel)».

As ideas de STAUB são, nas suas linhas gerais, semelhantes. Êste autor, admitindo que qualquer substância que vai ser metabolizada pelo fígado deve atravessar a célula endotelial antes de atingir a célula parenquimatosa, acha, de todo o modo, conveniente associar às provas destinadas a interrogar o metabolismo intermediário, as dos corantes, que, para êle, investigam a função das células de Kupffer, a-fim de, no caso de perturbações daquelas, poder decidir em que fase se encontra a anomalia. Embora a interpretação nos não pareça isenta de objecções (a função fixadora não pode ser atributo exclusivo da célula estrelada, assim como não há provas seguras de que os corantes explorem mais o funcionamento desta do que o do elemento nobre), não é menos certo que fica bem focada a convicção do poder fixador do fígado representar propriedade fundamental e actividade preparatória de grande número de outras. Aí está, com certeza, a explicação do seu alto grau de desenvolvimento; êste é, na verdade, tal que DUJARDIN e DESCAMPS, quando em certas reacções dermatológicas pretendem caracterizar um poder de fixação consideràvelmente exaltado, empregam para adjectivação o têrmo hepatóide.

Vê-se, pois, que, para quem queira condenar as provas dos corantes para exame funcional do fígado, não é caminho que convenha seguir negar a importância da função que êles exploram, porque nada o justifica.

* * *

São os estudos de CHAUFFARD sôbre a eliminação policíclica ou intermitente do azul de metilene nos doentes hepáticos que abrem o ciclo das numerosas publicações consagradas ao exame funcional do fígado pelas provas dos corantes. Quási ao mesmo

tempo pretendeu CAVAZZANI introduzir o violete de metilo para o mesmo fim.

Mais tarde, SYRTLANOFF e ROCH procuravam, administrando azul de metilene *per os*, em doses mínimas, distinguir os indivíduos de fígado funcionalmente alterado dos que o conservavam indemne, pelo aparecimento ou não do corante na urina.

Se bem que alguns autores saíssem em defesa da prova, os resultados desfavoráveis de MAGNUS-COHN e KIRCH & MASLOWSKY prepararam-lhe o descrédito.

Na verdade, os resultados não eram de grande valor, já porque o corante utilizado ainda não era o mais apropriado para êste fim, já porque o factor renal introduzia uma apreciável causa de êrro e dificultava a sua interpretação.

Os progressos dêste género de métodos de exploração funcional começaram a tornar-se mais evidentes, como muitos o têm reconhecido, com o desenvolvimento da química sintética.

Em 1909, ABEL & ROWNTREE, estudando os derivados da fenolftaleína, em vista da obtenção de purgantes sub-cutâneos, verificaram que as vias de eliminação dêsses diferentes compostos dependem fundamentalmente da sua constituïção química. Ao lado de corpos que se eliminam ao mesmo tempo pelo fígado e pelos rins, outros há que utilizam, com uma acentuada electividade, um ou outro dos emunctórios. Pequenas alterações na fórmula dêsses compostos polarizam a sua excreção num ou noutro sentido.

A fenoltetracloroftaleína revelou-se um daqueles para os quais o fígado constitue a mais importante porta de saída, enquanto certa dose não é excedida (5 miligramas por quilo de pêso animal). ROWNTREE, HURWITZ & BLOOMFIELD pensaram tirar partido dêste facto para o estudo das funções hepáticas, visto que a excreção do corante pelas fezes atingia, nos indivíduos com o fígado não afectado, números mais elevados.

As dificuldades técnicas da determinação da quantidade de corante eliminado tornavam o processo pouco acessível ao clínico,

e explicam, pelo menos em parte, os resultados pouco concordantes de SISSON, KAHN & JOHNSTON, CHESNEY, MARSHALL & ROWNTREE e MC LESTER & BLANCHE FRAZIER.

A êste método, por moroso, difícil, pouco preciso e ainda incómodo para o doente, não podia estar reservado grande futuro.

A modificação proposta por MAC NEIL, que consiste em procurar o corante, não nas fezes, mas na bile, obtida por sondagem duodenal, marca já um progresso sensível e assegura a continuïdade das investigações que hão-de conduzir, mais tarde, a métodos mais prometedores. KALM, AARON, BECK & SCHNEIDER adoptam-na e divulgam-na.

Enquanto que MAC NEIL avaliava a quantidade do corante excretado, AARON, BECK & SCHNEIDER determinavam antes o momento de aparição da substância no conteúdo duodenal.

PIERSOL & BOCKUS confirmam os resultados dos precedentes autores, encontrando nos doentes hepáticos atraso de excreção e diminuïção, mais ou menos franca, do quantitativo eliminado, mas atribuem maior valor a esta última determinação.

G. H. HOXIE não julga possível depositar-se confiança na prova, quando limitada à avaliação do tempo necessário para a passagem do corante à bile.

KARL PASCHKIS corrobora as mesmas ideas, demonstrando que o tempo de aparecimento poderia ser normal, mesmo quando o funcionamento hepático se revelava comprometido pela taxa de retenção sangüínea do corante.

Independentemente dos trabalhos americanos, na Alemanha iam-se empregando outras substâncias para exame funcional do fígado, segundo os mesmos princípios.

ROSENTHAL & FALKENHAUSEN preconizavam para a chamada cromocoloscopia o azul de metilene, cuja passagem à bile constava já das experiências de BRAUER. O azul de metilene revelaria as alterações hepáticas, ao contrário dos outros corantes, por uma

eliminação mais acelerada (10 a 40 minutos) do que no estado normal (55 a 95 minutos).

Neste processo, que vários autores ensaiaram (H. MOGENA, FIESSINGER & WALTER, HUGO D'AMATO, etc.), pesam importantes causas de êrro, como sejam a eliminação gástrica (SAXL e SCHERF) e renal e a dificuldade da sua identificação precoce na bile, as quais promoveram o seu abandôno. HUGO D'AMATO é dos poucos que lhe reconhecem algum valor, não isoladamente, mas como contra-prova de outros processos cromoscópicos.

Estava também indicado tentar o indigo-carmim nesta espécie de provas funcionais, desde que as investigações de BÜRKER e WOELKER tinham demonstrado que a sua eliminação se faz, em grande parte, pelas vias biliares.

HATIEGANU recomendou o seu uso, utilizando como via de entrada o tecido muscular. No processo divulgado por G. LEPEHNE e preferido pela maior parte dos investigadores, o corante é introduzido por via endovenosa e em menor quantidade do que no de HATIEGANU.

HESSE & WÖRNER; HESSE & HAVEMANN; WEILBAUER; TONIETTI; KUSNETZOW, KUSNETZOWA & SUCHOW declaram-se satisfeitos com as indicações fornecidas por êste corante.

A. BICKEL, tomando por base as experiências feitas nos seus serviços por WILKELSTEIN, conclue que, dos corantes ensaiados (azul de metilene, tetraclorofenolftaleína, vermelho neutro, indigo-carmim, vermelho do Congo, sulfociamina e vermelho de acridina), o indigo-carmim é o mais aconselhável para o exame funcional do fígado.

BICKEL, apoiado ainda nas experiências de WINKELSTEIN, vê-se forçado a admitir que as afecções hepáticas poderiam acelerar ou retardar a sua excreção, estando o sentido de fenómeno talvez dependente da disposição das lesões dentro do lóbulo.

Êste facto foi ainda observado por outros autores e para outros corantes (K. PASCHKIS cita um caso pessoal de aparecimento da fenoltetracloroftaleína na bile, já ao fim de 5 minutos, num cirró-

tico, e atribue a HOESCH observações em que houve eliminação acelerada em casos de perturbações hepáticas), mas, ao que parece, a título tão excepcional, que em poucos trabalhos se encontra menção dêle. Se assim não fôra, o método dos corantes ficaria muito em cheque. A verdade é que esta dualidade de comportamento das alterações hepáticas na excreção dum mesmo corante não tem sido aproveitada pelos opositores das provas exploradoras da função cromagoga.

Os japoneses TADA e NAKASHIMA, procurando, entre muitos, um corante que satisfizesse aos requisitos exigidos pela cromocoloscopia, decidiram fixar-se na *Azorubin* S, por ser a sua toxicidade pràticamente nula e a sua via de excreção muito preponderantemente biliar.

Segundo HUGO D'AMATO, há razões para o preferir aos anteriormente citados.

No entanto se, com o fígado não alterado, a eliminação urinária é, na verdade, muito pequena, outro tanto não sucede quando a glândula hepática se encontra impossibilitada de promover convenientemente a sua excreção. Neste caso, o rim exerce uma acção compensadora tão regular e intensamente que FENSTERMANN propõe o estudo dessa eliminação urinária, como prova indirecta de deficiência hepática. PEUTZ vê aí uma circunstância que, por certo, não valoriza o corante nos ensaios a que é destinado. A-pesar-disso, continua a ter grande voga entre os autores japoneses (M. H. KIM, R. SHIRABE & S. KAWAMOTO, Y. NINOMIYA, etc.).

Com muito menor sucesso foram ainda experimentados o vermelho do Congo e o vermelho neutro.

A estes processos estava ligada a necessidade de praticar uma tubagem duodenal. Se, muitas vezes, podiam mesmo advir benefícios pela acção terapêutica da drenagem efectuada, não é menos certo que, muitas outras, não deixava de ser uma exigência desfavorável à expansão da prova. Com efeito, a entubação duodenal não se faz em todos os casos sem dificuldades, e a longa perma-

nência da sonda pode constituir para o doente um incómodo suficiente para que não oculte a sua relutância a sujeitar-se a provas repetidas.

Por isso, a modificação dos processos cromodiagnósticos, que SANFORD ROSENTHAL deu a conhecer em 1922, teve o acolhimento que mereciam a simplicidade de execução e o relativo rigor de que os dotava.

A-pesar-de PIERSOL & BOCKUS continuarem a defender a pesquisa do corante na bile, pondo-a em igualdade de condições com a prova recém-introduzida, e de MAURER & GATEWOOD a considerarem, talvez, de maior precisão, por sofrer menos a influência perturbadora do factor renal, e de BOARDMANN & SCHOONMAKER lhe reconhecerem a vantagem de exigir menor quantidade de corante e, portanto, atenuar os inconvenientes de possíveis fenómenos secundários, a cromocoloscopia de-pressa se viu destronada pelo processo de ROSENTHAL.

E tanto assim que, hoje, as provas de que se lança mão para avaliar o estado da função cromagoga do fígado são derivadas dêle só diferindo entre si, ou pelo corante empregado, ou por secundários pormenores de técnica.

O autor americano deduziu o método, a que ficou ligado o seu nome, dum raciocínio muito aceitável. Se o fígado é encarregado de retirar da circulação a maior parte da fenoltetracloroftaleína injectada, a sua insuficiência funcional haverá de revelar-se pela permanência dela no meio sangüíneo em concentrações mais elevadas do que habitualmenle, claro está, em igualdade de condições de tempo.

Verificada, experimentalmente, a justeza do princípio pelos resultados obtidos com intoxicações pelo clorofórmio e pelo fósforo, foi estabelecido o *modus faciendi*, que rivaliza, em simplicidade, com a idea inspiradora. Nas suas linhas gerais é o seguinte:

Injecta-se, intravenosamente, fenoltetracloroftaleína à razão de 5 miligramas por quilo de pêso de doente. Ao fim dum tempo deter-

minado, em geral 15 minutos, retira-se duma veia do lado oposto uma quantidade de sangue (entre 10 e 20 cc.), que se deixa coagular. O sôro é, em seguida, recolhido em 3 pequenos tubos de ensaio do mesmo calibre, observando-se o cuidado de não arrastar glóbulos. Ao conteúdo dum dos tubos junta-se um pouco de soda (1 a 2 gotas dum soluto a 5 ou 10 %), que põe mais em evidência o corante, e ao de cada um dos outros 2, uma gota de ácido clorídrico a 3 %, para clarificar o sôro que vai servir de testemunha. Utilizando depois um colorímetro de tipo Rosenthal, nada mais há a fazer do que desfilar, por detrás do sôro acidulado, soluções do corante de concentrações conhecidas, até se ter igualado a coloração do sôro alcalinizado, para se ficar conhecendo o grau de retenção.

ROSENTHAL dá um quadro, pelo qual se vêem as diferenças no desaparecimento do corante, em casos normais e patológicos.

Tempo após a injecção	Percentagem do corante no sôro normal	Percentagem no sôro dos hepáticos
5 minutos	6 a 10 %	11 a 35 %
15 »	3 a 7 %	8 a 35 %
1 hora	0 a 2	3 a 35 %
2 horas	0	3 a 30 %
25 horas	0	1 a 10 %

De todos os lados começaram então a afluir trabalhos em que o valor da prova era discutido no seu alcance prático, nos seus domínios de aplicação, e em que eram propostos aperfeiçoamentos tendentes a aumentar-lhe o rigor (técnica de BLOOM e ROSENAU, para evitar os inconvenientes da hemólise) e a simplicidade (*Ringprobe* de KUNFI).

G. LEPEHNE, ao referir-se aos investigadores que na Alemanha

ensaiaram o método de ROSENTHAL, onde com muita concisão é conhecido por *Blutretentionsprobe,* parece justificar, com os atributos que êle próprio lhe reconhece *(diese interessante, technisch nicht komplizierte und erfolgversprechende Methode),* o entusiasmo que levou à publicação de tão grande número de trabalhos.

Se o método não pode contar com a unanimidade dos autores em sua defesa, colhe-se, contudo, a impressão de que o balanço final lhe é nìtidamente favorável.

Se BAUER & STRASSER; E. C. DODDS; S. BERMAN; JEZLER; MOXÓ; ROLLESTON, etc. põem grandes dúvidas à utilidade das suas indicações, BOARDMAN & SCHOONMAKER; BULL & BAUMAN; GREENE, MCVICAR, WALTERS & ROWNTREE; E. KING; A. LEVIN & R. D'AUNOY; OTTENBERG, ROSENFELD & GOLDSMITH; P. M. RE; A. S. ROBINSON; ROSENFIELD & SCHNEIDERS, etc., em face das vantagens que a prática do método lhes fez conhecer, entrevêem para esta prova um futuro que não fará senão consolidar o lugar que lhe pode pertencer, a dentro dos processos diagnósticos, em hepatologia.

BIBERSTEIN & SCHOLZ-SADEBECK, BURSALAI e GREENBAUM & BROWN confiam-lhe a responsabilidade de participar na orientação racional do tratamento específico dos sifilíticos, para surpreender os efeitos secundários dos medicamentos hepatotóxicos num estado anterior ao que é acessível ao exame clínico.

No domínio cirúrgico, os serviços prestados pelo método foram também postos em relêvo por autores vários.

LAIRD, BRUGH & WILKERSON, atribuindo grande parte das seqüelas das operações das vias biliares às lesões concomitantes de hepatite, julgam que, embora os métodos de exame funcional não sejam duma precisão irrepreensível, a prova da fenoltetracloroftaleína, o índice ictérico e a urobilinúria permitem conclusões muito aproveitáveis sôbre a maneira como deve ser orientada a intervenção, sôbre a necessidade de drenagem, etc..

BAUER & STRASSER, ao condenarem a prova, apresentam, entre outras objecções, a de que a sua positividade pode depender tão sòmente da reabsorção do corante ao nível do intestino.

LEPEHNE afirma, contudo, que o argumento está mal documentado e lhe faltou confirmação.

As afirmações de GONZALEZ & KARR, de que só pode atribuir-se à fenoltetracloroftaleína o valor duma prova que explora a permeabilidade biliar e que, portanto, não fornece ensinamentos que a bilirrubinemia não possa dar, não são felizes e parecem mesmo insustentáveis, desde que se conhece o desacôrdo que pode entre ambas existir.

O grande número de adesões ao método significa que nêle se viu um aperfeiçoamento sensível dos meios de diagnóstico das afecções hepáticas.

O último passo, contudo, ainda não tinha sido dado, porquanto o corante empregado não era ainda de todo destituído de inconvenientes.

ROSENAU pôs no activo dos seus efeitos secundários: tromboses, reacções locais no sítio da injecção, morte inexplicada e incidentes de menor gravidade, como arrepios, secura da bôca, dôr na região hepática e acção laxativa. Observou ainda aumento da bilirrubinemia, que interpreta como uma espécie de bloqueio funcional (a célula hepática ocupada na excreção do corante estranho ao organismo eliminaria deficientemente a bilirrubina), mas que talvez possa ser atribuído a uma acção tóxica sôbre o fígado, lembrando, embora de longe, as lesões necróticas que OTTENBERG e ABRANSON verificaram no coelho, verdade é, com doses muito superiores.

BLOOM & ROSENAU notaram que, nos animais submetidos a obstrução das vias biliares, a fenoltetracloroftaleína faz aparecer a hiperbilirrubinemia mais precocemente do que nos testemunhas.

MAURER & GATEWOOD são também dos que não acham o método completamente inofensivo.

Demais, havia fortes razões para supor que outros tecidos, além do hepático, participam na remoção da fenoltetracloroftaleína do meio sangüíneo. Clìnicamente, observava-se que, mesmo nas lesões mais graves do fígado, a retenção do corante não ia além de 35 %; experimentalmente, notava-se que a hepatectomia total não acarretava as retenções enormes e duráveis que, sem dúvida, apareceriam, se o fígado fôsse o órgão exclusivamente encarregado de retirar o corante da circulação.

ROSENTHAL não desanimou ante os defeitos que êle próprio reconheceu.

Porfiando com WHITE no estudo farmacológico dos numerosos derivados da ftaleína, encontrou um novo corante—fenoltetrabromoftaleïnato de sódio, mais conhecido pelo nome de bromosulfaleína—, que, reünindo, incontestàvelmente, mais vantagens do que a fenoltetracloroftaleína, viria a substituí-la na avaliação das funções hepáticas. Em primeiro lugar, a bromosulfaleína mostrava-se inofensiva, não irritante para as veias, mesmo em concentrações superiores às preconizadas para uso clínico. Depois, o facto de atingir no sangue concentrações, de que a tetraclorofenolftaleína nunca se aproximava, permitia reduzir consideràvelmente as doses suficientes para a exploração funcional, dando-lhe uma margem de segurança, em que cabem, por assim dizer, tôdas as susceptibilidades. Por último, o papel preponderante, quási exclusivo, do fígado no desaparecimento do corante achava-se demonstrado clínica e experimentalmente.Com efeito, a retenção do corante que se segue à hepatectomia é, durante as primeiras horas, quási completa; nos casos de afecções hepáticas graves, as concentrações encontradas podem avizinhar-se de 100 %.

DORA POTTICK confirmou os resultados experimentais de ROSENTHAL & WHITE. Estudando a influência da hepatectomia sôbre as curvas de concentração sangüínea de vários corantes injectados (bilirrubina, fenoltetracloroftaleína, fenoltetrabromoftaleína e rosa bengala), verificou que a retenção tecidular, importante para a

fenoltetracloroftaleína, não constitue, para os outros, causa de êrro apreciável, quando empregados como *tests* hepáticos. E, entre todos, a sua preferência vai para a bromosulfaleína, pela sua inocuidade e pela facilidade da leitura colorimétrica das suas concentrações sangüíneas.

PRATT, VALANDINGHAM, TALLEY, NELSON & JOHNSON demonstram também, pelo bloqueio da circulação hepática em cães, o papel específico do fígado na eliminação da bromosulfaleína.

Com a utilização dêste corante, a exploração da função cromagoga continua a ganhar adeptos.

BULMER, que tinha publicado um trabalho com resultados desfavoráveis ao método, vem, após ter empregado bromosulfaleína de mais confiança, penitenciar-se, declarando que o *test* é inócuo, simples, e parece ser o melhor de que dispõe o exame funcional do fígado.

FERNADEZ CALZADA reconhece-lhe também vantagens, pela simplicidade da técnica e ausência de reacções gerais.

Da mesma maneira, CHAPMAN, SNELL & ROWNTREE atribuem aos resultados da bromosulfaleína considerável importância na identificação da cirrose compensada.

CORNELL; CROSS; HUGO D'AMATO; DA RIN & LAMURAGLIA, DOMINICI, FRIEDENWALD & ARMSTRONG; HALL; KING; KRIEGER; PIERSOL & ROTHMAN; SERBY & BLOCK; SHERRER; YEGGE e tantos outros enfileiram também entre os seus defensores.

GRAHAM, COLE, COPHER & MOORE tiveram a idea de procurar obter simultâneamente, com um mesmo produto, a visualização radiológica da vesícula biliar e indicações, à maneira de ROSENTHAL, sôbre o funcionamento hepático. Contudo, a tetraiodofenolftaleína e a tetrabromofenolftaleína, mesmo após alcalinização, não coravam o sôro suficientemente, para poderem ser reconhecidos com facilidade ao colorímetro, e, portanto, utilizáveis como indicadores do estado das funções hepáticas.

Como, porém, a intensidade de coloração dêstes compostos

está em estreita dependência da posição dos átomos halogenados na molécula, sendo mais acentuada quando ligados ao grupo ftaleínico, tentaram o emprêgo da fenoltetraiodoftaleína, e, assim, conseguiram, simultâneamente, a avaliação do estado funcional do fígado e a representação colecistográfica, como era seu objectivo. Algum tempo depois, publicaram os resultados obtidos com a exploração, por meio dêste corante, em diferentes afecções hepáticas.

WATERS & KING relatam o que o método lhes proporcionou observar: em particular, retenções anormais, em casos de afecções das vias biliares, e fixam-lhe as contra-indicações: descompensação cardíaca, uremia, hipertensão ou hipotensão arteriais acentuadas. WATERS, continuando com FIROR os seus estudos sôbre esta prova, formula conclusões bastante cépticas sôbre o seu valor.

A DELPRAT se deve a introdução, na prática clínica, dum corante, o rosa bengala, que, reünindo as condições por êle exigidas para poder ser considerado ideal (atóxico, cristalóide, eliminação electiva pela bile e permanência na circulação durante um tempo suficiente para poder ser procurado no plasma), viria a tornar-se um dos favoritos no exame da função cromagoga do fígado. Como, mais adiante, nos ocuparemos pormenorizadamente dêste corante, limitamo-nos, por agora, a esta breve referência.

Mais modernamente, os trabalhos de VON BERGMANN e EILBOTT trouxeram nova contribuïção, ao que parece, de certo valor para o estudo do diagnóstico precoce das afecções hepáticas, por êste género de explorações.

Estes autores alemãis, encontrando uma preparação de bilirrubina, que podia injectar-se sem despertar reacções desagradáveis de grande intensidade, dotaram, na verdade, a clínica com um método que as experiências anteriores de BOUCKAERT e APPELMANS, por um lado, e de KANNER, pelo outro, indicavam como adequado para explorar, com especificidade, a função cromagoga do fígado, já que das dos primeiros se deduzia a importância da

integridade funcional dêste órgão na eliminação da bilirrubina injectada, e as de KANNER garantiam a não participação do sistema retículo-endotelial em qualquer fase dessa eliminação.

A prova de Bergmann-Eilbott, por utilizar um corante mais fisiológico, conheceu acolhimento bastante favorável, inscrevendo-se entre os seus defensores VILARDEL; KLEINKNECHT & DREYFUS; D. FURTADO & J. FILIPE DA COSTA; L. D'AMATO; BROCHNER-MORTENSEN, etc..

Êste escorço, se, por um lado, indica que só à custa de múltiplas tentativas e pelos esforços conjugados de muitos investigadores têm sido aperfeiçoados estes métodos de exploração, também mostra que o assunto tem merecido um interêsse e uma tenacidade que não se justificariam, caso a função interrogada não fôsse susceptível de fornecer informes de subido valor, ou, como alguns dizem, a função eliminadora não pudesse, no diagnóstico das afecções hepáticas incipientes, sofrer confronto com as funções metabólicas.

De resto, a hostilidade para os métodos dos corantes atenuou-se, à medida que se foram conhecendo substâncias mais apropriadas ao fim em vista, numa segura demonstração de que o valor dessas provas depende estreitamente das propriedades do corante utilizado e da técnica, por meio da qual é apreciada a sua eliminação.

Em 1928, HUGO D'AMATO, no seu «*Quarto trabajo de adscripción à la cátedra de Clínica Médica*», dizia haver chegado o momento de limitar esta espécie de exploração funcional a 2 corantes sòmente: a bromosulfaleína e o rosa bengala. Hoje, são ainda êsses os que, conjuntamente com a bilirrubina, continuam a merecer a preferência.

Esta limitação constitue, na verdade, o processo de atenuar injustiças e reprimir as tendências de certos autores a generalizar indevidamente críticas que nem tôdas as provas merecem.

Das objecções lançadas contra as dos corantes, há a descon-

tar aquelas já criticadas, que, tomando por base a existência indiscutível duma larga margem de segurança funcional do fígado, se opõem sistemàticamente a tôda a exploração das funções do fígado. Parece, mesmo, que alguns dados fornecidos pelas experiências realizadas a-fim-de ajuïzar do valor e possibilidades dêstes métodos, se prestam a reforçar o optimismo relativo, pelo qual se caracterizava a atitude que em tal debate adoptávamos.

As experiências de ROSENTHAL sôbre a influência das hepatectomias parciais no processo de eliminação da fenoltetracloroftaleína autorizam, com efeito, a esperar dos *tests* da função cromagoga uma certa sensibilidade. Segundo o conhecido investigador americano, as alterações desta função começam a fazer-se sentir com ablações de cêrca de 12 % de tecido hepático, e crescem, depois, em proporção com elas, de tal maneira que a prova se pode considerar um *test* da quantidade de parenquima.

Esta dependência entre a quantidade de tecido existente e as respostas a estas provas foi, da mesma maneira, notada por BOLLMAN e MANN.

Os resultados da comparação de diferentes provas, efectuada em certos casos e apreciada com as reservas que impõe a assinergia funcional do fígado, hoje admitida pela grande maioria dos autores, constituem outro argumento que bem pode servir para o mesmo fim. Ainda neste campo, ROSENTHAL tem a palavra. Com BOURNE, em experiências para apreciação da influência dos anestésicos sôbre as funções hepáticas, teve ocasião de verificar que o clorofórmio determina alterações da taxa bilirrubinémica, da excreção de urobilinogénio e da eliminação dos corantes (bromosulfaleína), alterações essas cujo desaparecimento, variável com a duração da anestesia, se fazia duma maneira mais lenta para as últimas. O éter, que é reconhecidamente menos tóxico para o fígado, poderia perturbar a eliminação dos corantes artificiais, deixando inalteradas a bilirrubinemia e a excreção dos corpos urobilínicos.

As conclusões de FIESSINGER & WALTER, que empregar mao

rosa bengala para avaliar a função cromagoga, moldam-se mais ou menos sôbre as de ROSENTHAL & BOURNE.

PIERSOL & BOCKUS, por sua vez, apontam casos em que houve retenções ligeiras da fenoltetracloroftaleína, com excreção de urobilina dentro dos limites fisiológicos, o que tem a sua importância, já que o aumento dos derivados urobilínicos é considerado um dos sinais precoces de alteração funcional do fígado (F. FISCHLER, L. DE GENNES, G. DOMINICI, R. DE GRAILLY & F. LAPORTE). Finalmente, a crença na possibilidade de, com estes processos, surpreender, de maneira precoce, as alterações do fígado, tem sido espalhada por grande número de trabalhos, como os de LASSEN; MASCIOTRA & PÁEZ; DA RIN & LAMURAGLIA; HENRI-RÉNÉ OLIVIER; KRIEGER etc., etc..

Se, agora, das objecções que lhes são comuns com os restantes metodos de exploração, passamos às que lhes são mais especìficamente dirigidas, encontramo-nos, de pronto, envolvidos numa questão, que, por merecer uma análise mais demorada, reservamos para mais tarde. Referimo-nos ao papel que o sistema retículo-endotelial poderá desempenhar nos mecanismos da eliminação dos corantes. Por agora, basta-nos dizer que ainda não foram apresentadas provas capazes de submeter aqueles que se têm mostrado rebeldes em aceitar essa participação como uma das possíveis causas de êrro.

Por tôdas estas razões, as provas dos corantes mantêm em sua defesa um forte núcleo de investigadores consagrados, como ALTHAUSEN, BISKIND & KERR; BOLLMAN & MANN, etc..

As palavras que estes últimos, de autoridade por todos bem reconhecida, lhes dedicam merecem especial menção por contrastarem com o cepticismo que, por outro lado, reservam aos restantes métodos, cepticismo a que, de resto, foram levados pelas experiências realizadas a fim de estabelecerem as bases fisiológicas de cada um dêles. Do seu relatório à 1.ª Conferência Internacional de Patologia Geográfica, intitulado «*Disturbance of*

metabolism in cirrhosis of the liver», extraímos as seguintes passagens: «*Tests designed to evaluate the excretory function of the liver appear to be the most satisfactory of any we have used*», e, mais adiante: «*We have recently determined the retention of bromsulphalein in a series of dogs with varying degrees of experimentally produced cirrhosis. Several tests were made prior to surgical exploration and biopsy and several tests were made after this procedure before administration of more carbon tetrachloride to produce more extensive cirrhosis. Comparisons of the degree of retention of dye with the gross and microscopic appearance of the liver were made in each animal. For the most part, there was very satisfactory correlation between the degree of injury to the liver, as estimated from the gross appearance and from histologic section and the degree of retention of dye. There was, however, a sufficient number of exceptions to demonstrate clearly that lhe last word is yet to be said regarding the function of the liver aud its pathology*».

* * *

Os mecanismos que entram em acção, para desembaraçar o meio sangüíneo dos corantes nêle introduzidos, as leis por que se regem e as circunstâncias que lhes alteram o rítmo têm constituído o tema de numerosos trabalhos, de cujos resultados se não pode abstrair, quando se pretende abordar certas questões, a da legitimidade das provas da função cromagoga do fígado, por exemplo. Sem o seu conhecimento, arriscam-se conclusões que, sendo verdadeiras para casos particulares, deixam de o ser quando se lhes quer dar um carácter de universalidade.

A alguns dêsses factos faremos, desde já, breves referências, certos de que dêles tiraremos proveito e encontraremos aplicação em discussões a que, mais tarde, não nos poderemos esquivar.

C. W. Herlitz verificou que, nas crianças normais, há até aos

4 ou 5 meses, deficiência na excreção da bromosulfaleína; a partir dessa idade, passa a decorrer como no adulto. Visto que a normalização do metabolismo da bilirrubina se estabelece mais cedo, aproveita êste facto, juntamente com outros observados (eliminação normal do corante em casos de *icterus neonatorum*), e alguns colhidos na literatura da exploração funcional do fígado, para defender a opinião que com outros autores sustenta, de que, nestas provas, pertence ao sistema retículo-endotelial o papel de protagonista.

Entre as variadas espécies animais, há diferenças consideráveis na capacidade de excreção dos corantes e nas vias de eliminação por êles escolhidas. ROSENTHAL verificou-as entre o Cão, Gato e Coelho. MAURICE PANISSET, confrontando a excreção do rosa bengala no Cavalo e no Cão, observa nêste um desaparecimento rápido, no primeiro, pelo contrário, lento. YOSHIO YANO comparou as características da eliminação dos pigmentos através do fígado e rins, entre poiquilotermos e homeotermos, depois entre carnívoros e herbívoros, e tirou como conclusão de ordem geral, que êles se eliminam mais fácil e ràpidamente nos animais de sangue quente do que nos de sangue frio, em melhores condições também nos carnívoros do que nos herbívoros. Além disso, enquanto na Rã a actividade excretora do fígado para os pigmentos é inferior à do rim, nas aves domésticas é o contrário que se verifica.

DELPRAT, no decurso das suas experiências sôbre os derivados da trifenilmetana, demonstrou que não se obtinham os mesmos resultados, utilizando como animais de ensaio o Rato e o Cão.

Se as particularidades biológicas de cada animal têm, na excreção dos corantes, influência de modo algum desprezável, parece-nos que é mais nas propriedades dessas mesmas substâncias que se devem ver os factores de importância decisiva.

Muitos autores prestam atenção, sobretudo, às propriedades físicas e tomam-nas como as causas que preponderantemente condicionam a excreção, por êste ou aquêle órgão, com maior ou

menor intensidade. Tal atitude é exagerada. A constituïção química goza também duma importância que é bem necessário reconhecer, e do conjunto das suas propriedades físicas e químicas dependerá o comportamento do organismo, em face de cada uma dessas substâncias.

A difusibilidade intervém duma maneira nítida, como demonstraram EVANS, SCHULEMAN & WILBORN, WILHELM VON MÖLLENDORFF, HÖBER & TITAJEW, YOSCHINORI TADA etc. Dum modo geral, o aparecimento do corante nos líquidos de excreção é tanto mais precoce quanto mais difusível aquêle fôr.

Estabelecendo o confronto das capacidades excretoras dos rins e fígado, em face das substâncias corantes de grande coloidabilidade, VON MÖLLENDORFF, por um lado, TADA e SCHULEMANN, por outro, chegam a conclusões não concordantes, reservando estes ao fígado papel de maior relêvo, enquanto que VON MÖLLENDORFF coloca os rins em primeiro lugar. A causa dêste desacôrdo deve, pelo menos em parte, atribuir-se ao facto doutras circunstâncias, além da difusibilidade, entrarem em cena.

A questão da influência da solubilidade dos corantes em diferentes solventes foi também abordada por vários autores. J. BRAKEFIELD & CARL SCHMIDT contestam a hipótese de MENDEL & DANIELS, segundo a qual a insolubilidade na água seria uma condição necessária à excreção dos corantes pelo fígado, porquanto o rosa bengala, solúvel na água e não nas gorduras, é eliminado com a bile.

HÖBER & TITAJEW afirmam, do mesmo modo, que ao nível do fígado a solubilidade nos lipóides não conta como para o rim. Enquanto que neste órgão entram em jôgo mecanismos diferentes, conforme os corantes são insolúveis ou solúveis nos lipóides — os primeiros passando através do glomérulo e sofrendo uma concentração ao nível dos *tubuli*, por reabsorção de água, nos outros intervindo mais directamente o poder secretor dos elementos epiteliais dos *tubuli*—,no fígado nada de semelhante se passaria; não existiriam na excreção duns e doutros diferenças essenciais.

TORU OKA pretende que a polarização dos corantes, para um ou outro emunctório, está dependente da maneira como êles se comportam em face das proteínas séricas; os que são por elas adsorvidos em fraco grau eliminar-se-iam pelo rim, aquêles cuja difusão é fortemente impedida pelas proteínas séricas encontrariam no fígado o órgão encarregado de promover a sua excreção.

A composição química é, como já dissemos, e ao contrário do que muitos pensam e divulgam, um dos factores que pesam no determinismo da eliminação das substâncias corantes. As experiências de ROSENTHAL; DELPRAT; BRAKEFIELD & SCHMIDT; Y. MARUNO e tanto outros, provam-no insofismàvelmente. Para os derivados da fluoresceína, por exemplo, o número dos átomos halogenados é de importância capital; desde que a molécula contenha 6 ou mais, a excreção dá-se, com acentuada electividade, pelo fígado. De resto, foi êste o ponto de partida da utilização dos corantes no diagnóstico das afecções hepáticas e renais.

No campo experimental, têm sido objecto de aturado estudo as condições susceptíveis de entravar ou favorecer a eliminação dos corantes; e daqui nasce a grande soma de argumentos com que se atacam ou defendem as provas nela baseadas.

Para o caso particular do fígado, alguma coisa há a acrescentar ao que já mencionámos. Passando por cima da influência da hepatectomia total (experiências já citadas de DORA POTICK), das hepatectomias parciais (experiências de ROSENTHAL), do bloqueio da circulação hepática (experiências de PRATT, VALANDINGHAM, TALLEY, NELSON & JOHNSON), vamos encontrar, na acção dos comuns agentes hepatotóxicos, um dos meios de mais seguramente perturbar o andamento normal dos processos biológicos relacionados com a função cromagoga.

Recorrendo à intoxicação fosforada, clorofórmica, pelo tetracloreto de carbono etc., PANISSET, FILLIPA, WAKABAYASHI, TADA e outros, demonstraram, com experiências que se impõem pela notável concordância dos seus resultados, o que vale o bom funcionamento do

fígado para o desaparecimento, do meio sangüíneo, daqueles corantes em cujo hepatotropismo se confia ao empregá-los como *tests* das funções hepáticas.

Várias outras substâncias se têm mostrado capazes de influenciar, num ou noutro sentido, o ritmo da excreção dos corantes.

PAVEL, MILCON & RADVAN decidiram-se ao estudo experimental da acção da morfina sôbre o fígado, que, até então, não tinha sido objecto duma investigação dêsse género, e observaram, no Cão, em doses pequenas, relativamente à conhecida tolerância do animal para esta substância, além da diminuïção do fluxo biliar, da quantidade de sais e pigmentos biliares e aumento da urobilinúria, retenção de rosa bengala 4 a 5 vezes superior á dos testemunhas. Estes resultados, segundo êles, fornecem a explicação das mortes imprevistas, consecutivas ao uso da morfina em hepáticos como nos casos de ACHARD BENARD & GAGNEUX, LITARCZEK etc. Compreende-se o interêsse dos resultados das experiências de PAVEL, MILCON e RADVAN, dado o largo uso desta substância nos doentes das vias biliares, nos quais a glândula hepática nem sempre se encontra livre de alterações mórbidas.

FRIEDREICH HOFFMANN, em experiências de perfusão de fígado isolado de Rã, verificou que o cianeto de potássio e a feniluretana produzem inibição de carácter reversível, da função cromagoga, enquanto que, com a teofilina e cafeína, se notam efeitos opostos. HOBER & TITAJEW, em estudos do mesmo género, confirmaram êstes resultados e puseram em evidência as propriedades excitantes da bile, ácidos glicocólico, taurocólico, salicílico, oleico, *m*-oxibenzóico, comparáveis à da cafeína.

FERRARI & HÖBER, nos seus interessantes trabalhos sôbre a quimiò-dinâmica das glândulas, verificando que o ácido monoidoacético inibe profunda, embora reversìvelmente, a secreção dos corantes pelo fígado isolado da rã, mostram, mais vez, a importância do metabolismo hidrocarbonado na actividade do fígado, o que constitue nova confirmação dos resultados das

bem conhecidas experiências de ROGER e uma defesa das ideas modernas sôbre o tratamento das afecções hepáticas pela glucose.

HANZLIK e DE EDS concluem, do que observaram em cães, cobaias e pombos, que o choque anafilático perturba a travessia dos corantes pelo fígado (bromosulfaleína e rosa bengala), muito provàvelmente por intermédio de modificações do regime circulatório local, visto substâncias de conhecida acção vascular (nitritos e epinefrina) poderem também afectá-la.

Segundo os mesmos autores, o colargol, em pequenas doses, o cloreto de cálcio, o iodeto de sódio e o salicilato de sódio, em largas doses, diminuïriam a permeabilidade do fígado para o rosa bengala, independentemente de qualquer acção circulatória.

Que as modificações de ordem vascular podem contribuir para tornar mais rápida ou mais lenta a passagem dos corantes do meio sangüíneo para a bile, afirmam-no também G. FARKAS e TANGL, os quais nas suas experiências verificaram, duma maneira geral, que os vaso-dilatadores se comportavam como aceleradores da excreção, ao contrário dos vaso-constritores. E por mecanismos desta ordem se explicaria ainda a influência das substâncias de acção vegetativa, (colina e histamina), por êles observada, como também a de certos extractos glandulares, precedentemente demonstrada por TANGL. Finalmente, êsses mesmos mecanismos não seriam estranhos à inibição da função cromagoga, consecutiva à helioterapia, que FARKAS e TANGL tiveram ocasião de observar.

Os trabalhos recentes de ANTONUCCI sôbre a colecistografia rápida, tornando mais imediata a aplicação prática dêstes conhecimentos, multiplicaram singularmente as investigações neste sentido.

O método de ANTONUCCI consistia em preparar o doente. por meio duma dieta pobre em hidrocarbonados, e administrar em, seguida: o meio de contraste radiológico, sôro glucosado e insulina Com êle se obtinha a visualização da vesícula biliar, dentro de lapsos de tempo mais curtos do que habitualmente.

Em estudos subseqüentes, convenceu-se de que, nestas medi-

das, o essencial está na administração da substância açucarada. Os factos observados pelo professor italiano foram largamente confirmados por numerosos autores, como M. DEMOLE, A. FOÁ, G. LUCCHESE, E. LIVERANI, BIEDERMANN e BECHER, etc., os quais, contudo, se não conformam com a interpretação que ANTONUCCI propõe para êles (veïculação do corante pela glucose, tornada mais eficaz pelo regime alimentar preparatório, estimulação do sistema retículo-endotelial).

Outras substâncias foram empregadas, com successo, na colecistografia rápida, em substituïção da glucose. FOERSTER e LEBERMANN apregoam os bons efeitos do colato de sódio e da *Felamine;* TATERKA, primeiramente, os da insulina, mais tarde, os da *Decholin,* e GEHLING, os da *Decholin* também.

Com o *Atophanil,* produto recomendável pelas propriedades colagogas e coleréticas, teria LUCENA conseguido resultados que qualifica de rapidíssimos (obtenção de colecistogramas a partir dos 15 minutos).

SPURLING & HARTMAN obtiveram com o *Neocinchophen,* administrado, *per os* a desejada precocidade no aparecimento da sombra vesicular.

STEFANINI empregou, para o mesmo fim, o rosa bengala, que lhe permitiu surpreender as imagens de opacificação radiológica da vesícula, pelo tetraiodo, entre meia e 2 horas após a injecção. BARBIERI e FACCI-TOSALTI experimentaram várias substâncias, registando resultados positivos com soluções glucosadas e cloretadas hipertónicas, diüréticos mercuriais, urotropina, pituïtrina e sobretudo com a acetilcolina.

Voltando novamente às substâncias que perturbam a passagem dos corantes hepatotropos à bile, temos de mencionar as que se empregam com o objectivo de produzir o bloqueio do sistema retículo-endotelial. Sabe-se o partido que disso se tem tirado para conferir ao sistema retículo-endotelial as primasias dos mecanismos postos em jôgo pela introdução dos corantes no organismo. Embora não nos

demoremos, por enquanto, na análise desta questão, fica dito, desde já, que a inibição produzida pelas chamadas substâncias bloqueantes, não se apresenta com a mesma constância dos hepatotóxicos clássicos. Vários autores dizem, mesmo, não a terem observado.

Para terminar com a referência das causas perturbadoras da eliminação dos corantes ao nível do fígado, citaremos os efeitos produzidos pela ablação de certos órgãos.

A esplenectomia é capaz de aumentar a permanência, no sangue, dos corantes utilizados para a exploração da função cromagoga do fígado. Tal efeito pode ser corrigido pela administração de extratos esplénicos (FIESSINGER, OLIVIER & CASTERAN e FARKAS & TANGL).

A ablação das suprarrenais traz conseqüências semelhantes às da esplenectomia. WHIPPLE & CHRISTMANN, investigando a eliminação da fenoltetracloroftaleína em animais que haviam sido submetidos a extirpações parciais das cápsulas suprarrenais, encontraram-na diminuída. O. PICO ESTRADA, utilizando a técnica aperfeiçoada de ROSENTHAL, chegou aos mesmos resultados. Com a ablação duma das glândulas suprarrenais, a retenção é bem apreciável, embora passageira; com a suprarrenalectomia total, muito mais evidente.

M. H. KIM verificou que a paratiroidectomia ocasiona distúrbios funcionais do fígado, e entre êles figura a diminuïção da capacidade excretora, demonstrada, nas suas experiências, pelo aparecimento mais tardio e em menor concentração da *Azorubin S*, na bile, e diminuïção total do corante eliminado, perturbações funcionais essas que a transplantação das glândulas paratiroideias faz de novo desaparecer.

Esta resenha de factos, incompleta, por certo, mostra, à evidência, a complexidade dêstes assuntos e justifica a relutância em aceitar certas interpretações simplistas que têm sido propostas.

III

O Rosa Bengala

Em 1918, HERBERT EVANS encarregava DELPRAT de estudar o destino de cêrca de 300 corantes da série da trifenilmetana, da sua colecção, quando introduzidos no organismo animal.

Foi então verificado que muitos dos corantes injectados no Rato, por via peritoneal, eram eliminados pelas fezes e não pela urina.

Prosseguindo os seus estudos, DELPRAT utilizou o Cão e observou que, neste animal, muitos dêsses corantes perdiam essa exclusividade de excreção, porquanto o seu aparecimento se fazia notar também na urina. O rosa bengala, porém, mantinha nos dois animais o mesmo comportamento: só a bile constituía o seu veículo de eliminação.

Tentou, em seguida, DELPRAT calcular a quantidade de rosa bengala que passava à bile, após injecção endovenosa, mas não encontrou processo satisfatório para o isolamento do corante.

Em 1922, WILLIAM KERR ofereceu a DELPRAT oportunidade para continuar as suas investigações. Incidia agora a sua atenção sôbre a maneira como o corante abandona a corrente circulatória

e sôbre a influência que as lesões hepáticas provocadas exercem no ritmo dêsse desaparecimento. O trabalho que trazia a lume os resultados dessas experiências apareceu independente e quási simultâneamente ao de ROSENTHAL.

Em 1923, confessa DELPRAT que, não sem algumas hesitações, foi o corante injectado, pela primeira vez, no Homem, um portador de cancro pancreático. Não sobrevieram fenómenos tóxicos alguns com a dose de 100 miligramas. O doente, auto-sugestionado, pretendia, pelo contrário, que alguns benefícios lhe devia, e reclamava com insistência a continuação do suposto tratamento. *In fact, while observing with interest the injection of this beautifully colored* «medecine», *he stated that he felt better and wanted more»)* (DELPRAT & STOWE).

A ausência de toxicidade verificada em subseqüentes injecções no mesmo doente, autorizou a extensão do seu emprêgo a cêrca de duzentos ou trezentos outros.

Os resultados foram publicados por DELPRAT, EPSTEIN & KERR, reforçando as esperanças, entrevistas nas investigações experimentais, do corante se prestar a fornecer úteis indicações sôbre o estado funcional do parenquima hepático. Ao lado de retenções formidáveis, que se observavam em evidentes afecções hepáticas, como cirroses graves, neoplasmas com icterícia, obstruções mecânicas, encontraram, nos casos limites, retenção normal ou não, conforme o grau das lesões.

Em 1925, KERR, DELPRAT, EPSTEIN & DUNIEVITZ trazem a confirmação das conclusões primitivas, a isso autorizados pelo que puderam observar em numerosos casos nos quais o método fôra ensaiado.

Em publicações ulteriores, em que foram apresentando ligeiras modificações de técnica, nunca se viram forçados a rectificar as afirmações iniciais por inadequadas.

EPSTEIN & RAUSCHKOLB aplicam a prova ao estudo dos sifilíticos, verificando que, com ela, se podem surpreender altera-

ções hepáticas em diferentes períodos da infecção. Notam, ainda, que, na icterícia arsenical, a retenção é sempre elevada, e julgam o método de utilidade para estabelecer o prognóstico desta espécie de icterícias, bem como, duma maneira geral, para a orientação dos tratamentos antiluéticos.

Em 1933, tendo já decorrido tempo suficiente para ter caído em esquecimento, se alguns méritos lhe não tivessem sido reconhecidos, ALTHAUSEN, BISKIND & KERR dão como provada a utilidade dos *tests* dos corantes, em geral (*are at present a part of the armamentarium of the internist*), e do do rosa bengala, em particular.

Em França, NOËL FIESSENGER, depois de ter estabelecido com WALTER a técnica que lhe permitia contornar as dificuldades que a dos autores americanos oferecia, eliminando do mesmo passo certas causas de êrro, estuda com OLIVIER o mecanismo da prova e, conseqüentemente, faz a crítica do seu valor, respondendo às objecções que, dum e doutro lado, iam sendo postas sôbre os mecanismos que intervêm no desenrolar da mesma.

O seu exemplo de labor incansável frutifica nas teses de WILLEMIN e de PANISSET, que ficam marcando como trabalhos basilares, de consulta indispensável a quem pretende tomar rumo no estudo dêste género de exames funcionais.

As boas referências, que a prova, de início, mereceu, prenderam as atenções de numerosos investigadores, e, se nem todos êles, ao apreciarem o seu valor, afinam pelo mesmo diapasão, visto as exigências que cada um põe nos métodos de exploração funcional e os critérios adoptados para a respectiva crítica não serem os mesmos, poder-se-á dizer que a mais forte corrente de opiniões é, possìvelmente, do seu lado.

LAIGNEL-LAVASTINE & BOURGEOIS praticaram a prova nas psicopatias agudas e encontraram taxas retencionais médias, e mesmo fortes, em casos de psicose alcoólica, confusão mental e depressão melancólica; em vista disso, concluem que a prova se presta a pôr em evidência o factor hepático, cuja intervenção no determinismo dos acidentes mentais agudos é, por vezes, capital.

DUARTE MOREIRA utilizou, do mesmo modo, o rosa bengala, juntamente com a determinação da taxa bilirrubinémica, para avaliar a importância da componente hepática na sintomatologia das psicopatias, e teve ensejo de verificar a evolução paralela das melhoras clínicas e a diminuïção dos valores das retenções, sob a influência dum tratamento hepático, sugerido pelos resultados anormais dos *tests*.

WALTER & WILLIENCOUR estudam o fígado gravídico por meio dum exame plurifuncional, de que faz parte a prova do rosa bengala, e encontram retenções anormais do corante em cêrca de 27 % dos casos.

FIESSINGER & WALTER servem-se igualmente dela para o estudo comparado da hepato-nocividade dos diferentes anestésicos, e as suas conclusões sobrepõem-se àquelas a que chegaram ROSENTHAL & BOURNE com o emprêgo da bromosulfaleína, e SHIRABE & KAWAMOTO com a *Azorubin S.*

M. CERF confessa-se francamente satisfeito com os resultados desta prova nos seus doentes.

BLONDE, G. BOUDIN, BREUER & NOUGÉ, E. MARTIN, JOSÉ MASTRANGIOLI, etc., escrevendo artigos para orientação dos práticos em questões de diagnóstico funcional do fígado, não deixam de incluir nas provas aconselháveis a do rosa bengala.

ED. BENHAMOU recomenda esta, entre outras, para a exploração funcional do fígado, complemento indispensável do exame clínico dos doentes portadores de esplenomegalias.

Na Itália, a-pesar-das provas baseadas no metabolismo das substâncias proteicas terem, duma maneira geral, maior voga, vários trabalhos lhe têm sido consagrados.

TRINCHERA e C. DI GIOIA escolheram-na para avaliarem experimentalmente a importância das alterações hepáticas; o primeiro, nas oclusões intestinais agudas e êste, nas peritonites.

S. FAMULARI afirma ser forçoso reconhecer a utilidade das indicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas que fornece.

C. FILIPPA, após estudos comparativos da fenoltetraclorofta-leína, *Azorubin S* e rosa bengala, decide-se pelo último, que julga com as qualidades suficientes para se impor na prática cotidiana.

V. TRAVAGLINI, no XXXVIII Congresso da Sociedade Italiana de cirurgia, louva-se dos informes por esta prova fornecidos sôbre a operabilidade dos doentes, não só do fígado e vias biliares, como também dos das vias urinárias. MARIO RONZINI, G. CASOLO, ROCCHINI, DE LUCIA do mesmo modo se pronunciam favoràvelmente a seu respeito.

Pois, a-pesar-disto, ENRICO POLI, num artigo que publicou sôbre o funcionamento do fígado nos tuberculosos e no qual manifesta certo aprêço pela prova do rosa bengala, reconheceu que esta *«é ancora poco diffusa e conosciuta da noi»*.

Poucos, talvez, terão saído em sua defesa com o entusiasmo dos argentinos MASCIOTRA & PÁEZ. As palavras que lhe consagram são bem significativas: *«Nosotros actualmente damos la maxima importancia a los resultados dados por la prueba del rosa bengala»* e, mais adiante: *«No obstante su valor la prueba del rosa bengala no ha alcanzado la difusión que merece en razón de la exactitud de sus resultados»*. A leve crítica que delas pode transparecer não abrange os seus compatriotas HUGO D'AMATO e BENGOLEA, VELASCO SUAREZ & ETCHEVERRY, que já em 1928 e 1931, respectivamente, haviam patenteado a confiança que êste meio de exploração funcional lhes merecia.

DOMINGOS BARROSO, FILHO publicou, em 1928, a sua tese sôbre o rosa Bengala. Nela fala-nos do «valor precioso» do *test*.

Entre nós, MÁRIO ROSA & ROSÁRIO COSTA negam-lhe utilidade, sob o ponto de vista prático. A-pesar-disso, M. J. BRUNO DA COSTA emprega-a para os seus estudos da insuficiência hepática nos cardíacos, já que *«o valor da prova r. B. é quási unânimemente admitido»*.

Propriedades gerais —

O nome de rosa bengala é dado a um conjunto de substâncias corantes, da série da trifenilmetana, derivados halogenados da resorcinolftaleína ou fluoresceína, obtidos sintèticamente e com aplicações industriais na coloração das matérias téxteis. São derivados da di ou da tetraclorofluoresceína.

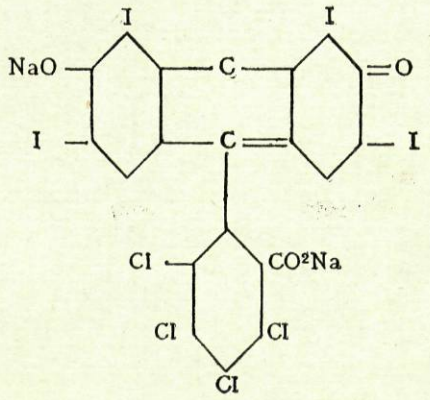
Para a exploração funcional do fígado foram utilizados os segundos. EPSTEIN, DELPRAT & KERR empregavam o derivado diiodado.

Num trabalho mais recente, STOWE, DELPRAT & WEEKS preconizam o uso do composto tetraiodado, porque com êle mais acentuada é a electividade da excreção biliar.

FIESSINGER e os colaboradores que com êle mais contribuiram para a difusão da prova serviram-se também do derivado tetraiodado.

Trata-se dum produto que com facilidade se adquire em França, por exemplo, por baixo preço, circunstância muito de atender, dada a necessidade, que muitas vezes se apresenta, de repetir, com certa freqüência, estas provas, vantagem de que nem todos os corantes empregados nesta espécie de exames compartilham; a bromosulfaleína e a fenoltetracloroftaleína tornam-nos, em verdade' muito mais onerosos.

É um produto que corresponde à fórmula de constituïção



e que pode ser obtido pela acção directa do iodo sôbre a tetraclo-

rofluoresceína, obtida, a seu turno, pela condensação do anidrido tetracloroftaleico e da resorcina. É um pó castanho, solúvel no álcool e na água, dando nesta uma solução de côr vermelho-azulada e rósea no alcool.

A coloração do soluto aquoso varia com a acidez do meio, desaparecendo quási por completo para um pH = 2,2.

O mesmo não sucede com as suas soluções no sôro sangüíneo, cuja coloração não parece afectada pelas variações da concentração hidrogeniónica. Interpreta-se tal fenómeno como o resultado de combinações estáveis do corante e das proteínas séricas, insensíveis à reacção do meio. Esta adsorção, que é, de resto, facto amplamente confirmado, depende da concentração e natureza das proteínas, e levou SANDFORD ROSENTHAL & DOUGLAS-ACKMAN a nela basearem uma reacção do líquido céfalo-raquidiano, aplicável ao diagnóstico neurológico.

RUDOLF HÖBER (*Die Durchlässigkeit der Zellen für Farbstoffe Bioch. Zeitsch.* Vol. 20, pg. 81 e 82) inclue o rosa bengala no grupo dos corantes fàcilmente difusíveis.

MABEL STOCKHOLM & C. SCHMIDT demonstraram que êste corante forma compostos definidos com o ácido desoxicólico, o que, segundo a sua opinião, poderia ser invocado para explicar porque tal substância se elimina, com tão acentuada electividade, pelas vias biliares.

É precipitado pelos ácidos, mas não pelos álcalis. O resíduo da calcinação é, sobretudo, constituído por iodeto e cloreto de sódio, com vestígios de carbonatos. Deve ser isento de potássio para o produto poder ser considerado atóxico; o ferro encontra-se representado por quantidades mínimas.

Acção farmacodinâmica —

O rosa bengala é destituído de acção irritante sôbre as veias, como a de que é acusada a fenoltetracloroftaleína, por exemplo. A introdução do corante nos tecidos perivenosos, por defeito de técnica, não constitue também acidente de preocupar. A saída

de algumas gotas não apresenta importância de maior; a de quantidades mais apreciáveis, embora produza reacção local, que se atenua francamente ao fim de pouco tempo e se prolonga, durante um ou dois dias, apenas por uma ligeira sensibilidade à pressão, não representa para o doente (verificámo-lo num caso) contratempo comparável ao que é de recear com muitas outras substâncias que habitualmente empregamos por via endovenosa. MAURICE PANSSEIT diz mesmo não ter verificado nas suas experiências reacção inflamatória à injecção subcutânea do preparado, chegando a afirmar que: «*l'homme tolère dans d'aussi bonnes conditions l'injection hypodermique de rose*».

A toxicidade do produto é, como diz WILLEMIN, pràticamente nula. DELPRAT, injectando a um cão de 9 quilos 100 miligramas do corante, não registou reacção de qualquer ordem. PANISSET tentou também determinar a sua toxicidade; mas, verificando que as doses usualmente empregadas podem, à vontade, ser multiplicadas por 10, 20 e mais, sem que se vejam surgir, imediata ou tardiamente, incidentes de qualquer espécie, desistiu, por não reconhecer a essas experiências qualquer finalidade prática. Um caso que cita para exemplo é particularmente demonstrativo: a uma cadela *fox* de 12 quilos, grávida de 60 dias, são injectados 800 miligramas de rosa bengala (a dose necessária para a exploração funcional do fígado seria de 18 miligramas). O estado do animal conserva-se em absoluta normalidade e a gestação prossegue, nascendo, 4 dias depois, 5 cãis, todos vivos. O mesmo autor, a-pesar-de praticar no cão as injecções muito ràpidamente ou até, como confessa, por vezes brutalmente, não conseguiu produzir a menor manifestação de choque. As experiências de MÁRIO RONZINI atestam, do mesmo modo, a fraquíssima toxicidade do produto, e delas se deduz que as quantidades utilizadas na prática clínica andam cêrca de 700 vezes abaixo da dose mortal mínima, visto que, para uma cobaia normal de 400-500 gramas, a dose mortal foi cinco vezes superior à necessária para a exploração funcional do fígado dum indivíduo

de 60 quilos. DELPRAT e os seus colaboradores nada mais notaram, nos doentes submetidos à prova, do que ligeiras elevações térmicas sem arrepios ou outros sintomas gerais desagradáveis.

BRUNO DA COSTA só observou ligeiros acidentes lipotímicos num dos 21 cardiopatas em que praticou a prova. Pela nossa parte, nenhum incidente desagradável temos a mencionar que à prova devesse imputar-se; ainda recentemente tivemos ocasião de verificar, num grande assistólico, a sua completa inocuïdade.

E, por todos êstes factos nos parecerem altamente significativos, não foi sem grande surpreza que, num dos trabalhos de DORA POTICK, encontrámos, entre as suas conclusões, a de que: »*De las substancias injectadas es poco aconsejable el rosa de bengala por su toxidad y por la dificultad de las lecturas colorimetricas exactas*».

Na verdade, esta opinião não consegue modificar a crença em que está a grande maioria dos autores, de êste corante ter, sem dúvida, a seu favor a vantagem de não determinar quaisquer fenómenos de intolerância que lhes limitem o emprêgo. E tanto assim é que os acidentes gerais com o rosa bengala têm foros de sensação e têm as honras de serem apresentados às Sociedades médicas. Pelo menos, assim o entenderam ESQUERDO & SURÓS Y FORNS. E mesmo nos casos que deram lugar à comunicação dêstes autores, como êles próprios o reconheceram e se verifica pelo leitura do seu relato, as culpas dos acidentes não pertencem só ao rosa bengala.

Trata-se de 2 doentes que apresentaram um quadro clínico muito semelhante. Ao fim de 15 minutos da injecção, num dos casos, de 20 minutos no outro, apareceram: intensa sensação de frio, trémulo, angústia, taquicardia e hipotensão, perturbações, estas que, aliás, foram prontamente debeladas pela administração de adrenalina. Qualquer dêstes doentes, contudo, havia tomado uma injecção intravenosa de cloreto de cálcio, meia hora antes do início da prova do rosa bengala.

Embora não encontrem para o facto interpretação que os satisfaça (a formação dum composto tóxico pela reacção do cloreto de cálcio sôbre o rosa bengala e a sensibilização do organismo ao corante pelo cloreto de cálcio, dado prèviamente, parecem-lhes pouco verosímeis), não hesitam ESQUERDO & SURÓS Y FORNS em dividir as responsabilidades nos acidentes observados entre uma e outra substância.

Quando tivemos ocasião de conhecer êste trabalho, procurámos verificar se o cloreto de cálcio precipitaria o rosa bengala. Nunca tal observámos para diluïções variáveis duma e doutra substância, quer o rosa bengala se encontrasse dissolvido na água ou no plasma sangüíneo. Se, nessa altura, conhecêssemos o que a êsse respeito diz RUDOLF HÖBER no seu trabalho *«Die Durchlässigkeit der Zellen für Farbstoffe»*, poderíamos dispensar-nos dêstes ensaios, visto já por êste fisiologista estar demonstrado que, dum modo geral, os corantes fàcilmente difusíveis, e entre êles o rosa bengala, não são precipitáveis pelo cloreto de cálcio, ao contrário do que sucede com os de propriedades físico-químicas opostas.

Quando, porém, outra coisa se não deduza da observação dos autores barceloneses, fica, pelo menos, a indicação de não injectar aos doentes cloreto de cálcio, nos dias destinados à prova do rosa bengala.

Além desta, outras razões há a indicar a conveniência dêste *modus faciendi*.

Já dissemos que HANZLIK & DE EDDS verificaram que o cloreto de cálcio pode diminuir a permeabilidade do fígado para o bromosulfoleína e para o rosa bengala. Isto condiz perfeitamente com experiências de outros autores. KUNIO SATO, estudando as modificações que os sais de potássio e de cálcio fazem sofrer aos processos de coloração vital, ao nível dos rins, observou que êles se comportam de maneira antagónica, o cloreto de potássio favorecendo-a, assim como à excreção do corante empregado *(o azul de Tripan)*, o cloreto de cálcio, pelo contrário, exercendo uma nítida

acção impeditiva, que o autor interpreta como o resultado duma condensação, isto é, baixa de permeabilidade dos elementos celulares.

Por outro lado, NONNENBRUCH, MAHLER & WEISER, no trabalho em que referem as suas contribuïções experimentais para o estudo dos mecanismos farmacodinâmicos do cálcio, encarado como antiflogístico nas afecções gastro-intestinais, citam, a reforçar a hipótese de alguns, segundo os quais o cálcio produziria espessamento das células *(Zelldichetung)*, o facto observado por STARKENSTEIN de que um prévio tratamento pelo cálcio retardaria o aparecimento, na câmara anterior do ôlho do coelho, da fluoresceína, injectada intravenosamente, e isto graças a modificações de permeabilidade vascular.

Por tudo se vê que é, de todo o modo, aconselhável não fazer a prova do rosa bengala nas condições em que ESQUERDO & SURÓS Y FORNS a praticaram.

Segundo WILLEMIN, só o poder fotodinâmico de que o corante é dotado, como a maior parte dos produtos fluorescentes (o rosa bengala, se, à luz ordinária, não mostra fluorescência, apresenta-a, com facilidade, à luz de Wood), é susceptivel de originar contra-tempos, de resto e como bem se compreende, muito fáceis de evitar. O resultado seria, no caso presente, a produção de hemólise, como ficou estabelecido a partir das experiências de NORMAN & SCHMIDT. Esta, de demonstração fácil *in vitro* (1), teria, *in vivo*, existência bem mais duvidosa. HUGO D'AMATO não crê nela e por isso se limita a proteger da luz solar os tubos com os sangues que destina à centrifugação. É também a única precaução que tomam

(1) Fazendo, como indica WILLEMIN, numa pipeta de numeração globular uma colheita de sangue, utilizando como líquido de diluïção um soluto de rosa bengala em sôro fisiológico, observar-se-á igualdade dos números de contagem, se a pipeta é conservada ao abrigo da luz, pelo contrário baixa significativa, quando exposta à luz solar, baixa que é variável com a concentração do corante e com o tempo da exposição.

BENGOLEA, VELASCO SUAREZ & ETCHEVERRY e, mais tarde, MASCIOTRA & PÁEZ. A hemólise, a dar-se *in vivo* (DELPRAT diz que as suas primeiras experiências foram prejudicadas por ela), traria a impossibilidade da leitura dos resultados, mas não qualquer incómodo para o doente.

Para seguramente se ficar ao abrigo dêstes transtornos, basta preservar os doentes da luz solar directa sem ser preciso encerrá-los em quarto escuro, como fazia DELPRAT. Com tão simples medida, nenhuma prova terá de ser inutilizada por êste motivo, como pudemos verificar no decurso dos nossos estudos.

À acção fotodinâmica do corante atribue também J. SALA ROIG o aparecimento de edemas faciais em 2 dos seus doentes, duma das vezes, enormes, limitados à hemiface exposta à luz solar.

O rosa bengala não possue propriedades antissépticas, como outros derivados halogenados da fluoresceína. H. R. OLIVIER & H. WALTER não encontram que a vitalidade das colónias de bacilo de Eberth fôsse por êle modificada.

Com A. MALAFAYA BAPTISTA encetámos uma série de experiências, que nos vimos forçados a interromper temporàriamente, tendentes a avaliar a influência do corante rosa bengala sôbre a taxa colesterinémica. Se bem que delas não possamos dar conclusões de carácter quanto possível definitivo, tem-nos ficado a impressão de que não se observa com o rosa bengala aquela baixa da colesterina sangüínea, com elevação compensadora consecutiva, que ANTON LESZLER diz ter verificado com outros corantes (tetraiodofenolftaleína, tripaflavina e indigo-carmim). É provável que, mais adiante, voltemos a falar desta divergência de resultados, quando nos referirmos aos debates estabelecidos em tôrno das provas da função cromagoga do fígado.

WILLEMIN, pelo observado nos Serviços de NOËL FIESSINGER, atribue ao rosa bengala a propriedade de diminuir a diarreia dos tifosos, por acção tópica. Em doentes que, estando em uso de injecções mercuriais, apresentavam sintomas intestinais de intole-

rância, vimo-los, do mesmo modo, algumas vezes calmados, a seguir á execução da prova que estudamos.

Segundo a nossa opinião, o rosa bengala diminue, em muitos casos e de maneira sensível, o tempo da coagulação sangüínea. A. MALAFAYA BAPTISTA, a quem ainda não tínhamos referido o facto, comunicou-nos a sua impressão de que, nas amostras de sangue destinadas á determinação da colesterinemia, se notava aumento da retractibilidade do coágulo na que correspondia á colheita após a injecção do corante.

O rosa bengala tem sôbre a tensão arterial pequena influência, traduzida por ligeira diminuïção da máxima, e excepcionalmente (verificações pessoais), por uma subida também insignificante.

Vias de eliminação —

A excreção do rosa bengala faz-se, quási na totalidade, pelas vias biliares. Também, se assim não fôra, o processo pecaria logo pela base e careceria mesmo de qualquer justificação.

Numerosos têm sido os autores ocupados em demonstrar que, na verdade, o corante satisfaz a esta condição fundamental.

Entre outros, dois factos atestam a importância que ao fígado pertence na eliminação do rosa bengala: primeiramente a rapidez do seu aparecimento na bile, depois a grande quantidade do corante que pode ser recolhida à saída dêste emunctório. DELPRAT verificou que, em cães sãos, com fístula biliar, o comêço da excreção oscila entre 15 e 20 minutos após a injecção.

WILLEMIN fixa-se nos números de 10, 17 e 25 minutos, que determinou em indivíduos submetidos a sondagem duodenal, e considera anormal o de uma hora, observado num doente portador de fístula biliar intermitente, atribuindo o atraso a modificações da fístula.

As experiências de BELA HALPERT & T. H. MILTON são, do mesmo modo, a favor da precocidade do aparecimento do corante na bile (em alguns minutos).

J. DIERYCK, que fêz o estudo comparativo da excreção do rosa bengala e do vermelho congo, utilizando o Coelho como animal de experiência, encontrou, para o primeiro, o máximo de concentração entre o 20.º e 30.º minutos, cêrca de 7 vezes superior à maior concentração observada com o vermelho congo.

O ritmo da excreção pôde ser estabelecido por WILLEMIN. A curva da eliminação atingiria o seu acme ao fim de 1 hora, conservar-se-ia a êsse nível cêrca de hora e meia, e apresentaria, consecutivamente, uma descida com oscilações regulares. Esta eliminação policíclica é, pois, comparável à da tetraiodofenolftaleína, observada por M. CHIRAY, J. LESAGE & E. TASCHNER.

WILLEMIN não pôde seguir até final a excreção biliar, pelo facto dos doentes não suportarem a permanência da sonda duodenal durante o tempo suficiente. Contudo, num caso em que a entubação foi prolongada até à 7.ª hora, a eliminação, embora fraca, persistia ainda no momento em que a sonda era retirada. Nessa altura, a quantidade total do corante excretado era aproximadamente igual a 4/5 do injectado.

Esta observação mostra não só que a excreção exige tempo assaz longo para se realizar integralmente, mas também que o fígado é, na verdade, o órgão que para ela concorre de maneira preponderante.

J. DIERYCK apresenta factos que apoiam, de modo demonstrativo, esta segunda asserção. Nas suas experiências chegou a verificar a existência, na bile, de 24,87 miligramas, dos 25 injectados, ou seja cêrca de 99 % de quantidade introduzida.

WILLEMIN chama a atenção para a discordância entre os seus resultados e os de ROSENTHAL, e explica-a pela diferença de processos seguidos na colheita da bile: por sondagem duodenal, no seu caso, por fístula biliar, no de ROSENTHAL. Utilizando, para obter a bile, a prova de MELTZER-LYON, a avaliação global da quantidade de substância excretada não teria a falseá-la a acumulação do corante na vesícula biliar, como no processo adoptado por ROSEN-

THAL. A interpretação de WILLEMIN afigura-se-nos muito lógica porque, na verdade, a vesícula, embora não submeta o rosa bengala a um trabalho de concentração, como faz para o azul de metilene e tetraiodofenolftaleína (B. HALPERT & M. HANKE), é, ao que parece, capaz de reter no seu interior quantidades bem apreciáveis do corante,

A eliminação biliar é a que domina, mas não é exclusiva; a passagem através do rim pode considerar-se de regra. FIESSINGER & WALTER e WILLEMIN opõem nêste sentido os seus resultados (aparecimento do rosa bengala na urina, se não absolutamente constante, pelo menos duma extrema freqüência) aos de DELPRAT e colaboradores, que indicavam tal facto como excepcional. O desacôrdo proviria, segundo êles, de não ter sido utilizado por uns e por outros o mesmo produto, pois os americanos serviram-se do derivado diodado e os franceses, do tetraiodado. Ora, tal explicação não satisfaz cabalmente, e conviria melhor se tivesse sido observado o inverso — excreção urinária, mais freqüente no caso de DELPRAT do que no de FIESSINGER —, porquanto se sabe que a eliminação dos derivados da ftaleína é tanto mais acentuadamente orientada para o fígado quanto mais elevado fôr o número dos halogéneos contidos na sua molécula. É provável que as divergências entre uns e outros não devam só atribuir-se à constituïção química dos produtos empregados, e tanto assim que DELPRAT, aconselhando recentemente com PARKER STOWE e ALANSON WEEKS, o emprêgo do derivado tetraiodado *(it is essential to use an eight halogen atom dye as those with six halogen atoms are in part eliminated by the kidneys*), parece, implìcitamente, rectificar as suas primitivas afirmações. A razão, em verdade, deve estar do lado dos autores franceses.

A eliminação urinária atinge, por vezes, quantidades nítidas e doseáveis; outras vezes, sobretudo se há lesões renais associadas, pode ser constituída por leves vestígios, ou mesmo pode ser nula. De resto, é sempre difícil afirmar se nas urinas estão ou não pre-

sentes pequenos vestígios do corante, e WILLEMIN aponta as razões. Se realmente o corante se denuncia com facilidade em solução na água, mesmo em concentrações de cêrca dum miligrama por litro, o mesmo não sucede quando é a urina a ser examinada, sobretudo se ela se apresenta com acentuada coloração. A pesquisa da fluorescência à luz de Wood não suprime as dificuldades, já porque a apreciação da fluorescência não é talvez mais fácil do que a da coloração à simples vista, já porque as urinas, mesmo normais, são susceptíveis de se mostrar fluorescentes à luz de Wood.

Mas, se a eliminação renal é de regra, não sirva ela de argumento para a depreciação da prova, pois que seria manifestamente forçar a nota.

Nos casos habituais, segundo RONZINI, não representaria mais que 1/180 do corante injectado. Naqueles em que a excreção urinária é mais acentuada, raramente atinge ou ultrapassa 5 %, a serem verdadeiras as afirmações de FIESSINGER e WILLEMIN. Além disso, só com certa lentidão se dá esta passagem para a urina, e, portanto, nos 45 minutos que dura a prova, não há tempo para ela se fazer sentir como causa de êrro. Em definitivo, pode, pois, dizer-se, com WILLEMIN, que na prática não se lhe deve atribuir importância.

O estudo do modo de aparecimento do corante nos líquidos de excreção revela ainda a existência dum chamado tempo perdido, precisamente o que decorre entre o momento da sua saída do sangue e o momento de saída do organismo. Êste lapso de tempo, traduzido, em representação gráfica, por uma *decalage* das curvas (a das sucessivas concentrações sangüíneas e a da excreção biliar), corresponde ao que FIESSINGER chama fase visceral da eliminação, e tem por causa a acumulação da substância ao nível dos parenquimas, trabalho preparatório da excreção que vai depois seguir-se a ritmo mais lento. A prova de que o fígado intervém nestes processos, de maneira dominante, está no facto da eliminação biliar se manter várias horas depois que o corante abandonou a

corrente sangüínea. Aos restantes tecidos pouco pertence dêste trabalho de remoção.

A adsorção pelas proteínas séricas, que se poderia ser tentado a invocar, deve afastar-se de entre as interpretações a dar ao fenómeno acima indicado. Os resultados das experiências de FIESSINGER, WALTER & OLIVIER autorizam a afirmar que a causa do tempo perdido é de origem tecidular e não humoral. Com efeito, FIESSINGER, WALTER & OLIVIER observaram igualdade dos resultados das leituras colorimétricas, quer a diluïção do corante fôsse feita em sôro fisiológico ou no sôro sangüíneo, e verificaram que, adicionando substâncias, como os sais biliares ou oleato de sódio, abaixadoras da tensão superficial e capazes de, pela sua afinidade para as proteínas séricas, libertarem o corante adsorvido, não se modificam os valores da sua dosagem colorimétrica. Estas experiências, do mesmo passo que obrigam a procurar outras explicações, que não a de processos de adsorção pelos componentes plasmáticos, para o fenómeno do tempo perdido, asseguram que êsses mecanismos físico-químicos não perturbam o decorrer da prova, quer mascarando retenções elevadas, quer, pelo contrário, tornando os resultados colorimétricos exagerados, só por mais aparentes em casos, como os de icterícia, em que a existência de sais biliares no sangue faz prever modificações no equilíbrio corante-proteínas.

Técnicas —

O *modus operandi*, com que KERR DELPRAT, EPSTEIN & DUNIEVITZ introduziram na prática clínica a prova do rosa bengala, comportava 4 colheitas de sangue, de cêrca de 10 cc. cada, uma antes da injecção do corante, as outras 2, 4 e 8 minutos depois. A veia era puncionada, para a primeira colheita, por meio duma agulha, e ficava por ela cateterizada para as seguintes e para introduzir o corante, o que obrigava a injecções intercalares de sôro

fisiológico, a fim de lavar a agulha e impedir a obstrução do seu lume pela formação de coágulos.

A quantidade do corante foi fixada em 100 miligramas, na maior parte dos casos (150 para indivíduos mais corpulentos e 30 para crianças), em solução a 1 °/₀ no sôro fisiológico.

O sangue era colhido sôbre 2 cc. duma solução de oxalato de potássio a 2 °/₀, e submetido a centrifugação, durante 20 a 30 minutos, a uma velocidade de cêrca de 2000 voltas por minuto.

De cada um dos tubos, depois de cuidadosamente notada a proporção de glóbulos e plasma, necessária às subseqüentes correcções, eram então retirados 3 cc. do líquido que sobrenada, e, depois de diluídos com outro tanto de sôro fisiológico, procedia-se à sua comparação, em colorímetro, com um *standard* composto por uma mistura, em partes iguais, duma solução de rosa bengala a 0,0075 °/₀ e de plasma do tubo testemunha (o que é fornecido pelo sangue retirado antes da injecção do corante). Os números assim obtidos exigiam depois uma correcção, visto os líquidos em que se procedia à dosagem do corante representarem soluções que haviam sofrido uma concentração causada pela separação dos glóbulos (o corante passa todo ao líquido que sobrenada) e uma diluïção condicionada pelo emprêgo do anticoagulante. Para o conhecimento da taxa real do corante no sangue, bastava, então, multiplicar os números dados pela leitura colorimétrica por uma fracção, cujo numerador é constituído pelo volume do líquido que sobrenada (conteúdo total do tubo de centrifugador menos o valor do sedimento) e o denominador pelo volume de sangue puro contido na mistura submetida à centrifugação (quantidade total menos o volume da solução oxalatada).

Os números assim calculados não eram, desde logo, comparáveis de doente para doente, porque só o seriam se a quantidade de corante fôsse encontrar, para a diluir, sempre o mesmo volume de sangue, o que, evidentemente, não é o caso. Daí, a necessi-

dade de nova correcção, que consistia em referir sempre os resultados a um volume convencional de 7 litros de sangue.

Partindo do princípio formulado pelos autores, de que, ao fim de 2 minutos, o corante se encontra uniformemente repartido na massa sangüínea e de que a sua eliminação ainda se não iniciou, a divisão do total da substância injectada, pela sua concentração no sangue, nesse momento, indicaria a quantidade de sangue de cada doente; e, por uma regra de três simples, passar-se-ia da concentração referente a êsse volume para a correspondente ao volume *standard*.

Com os números das leituras colorimétricas relativos às colheitas do 2.º, 4.º e 8.º minutos, convenientemente corrigidos, era então traçada a curva da eliminação do corante e por ela avaliado o estado funcional do fígado; nos indivíduos normais seria regularmente descendente, nos doentes hepáticos, pelo contrário, tanto mais próxima da horizontal quanto mais deficiente se apresentasse o funcionamento do órgão.

Esta técnica não se recomendava nem pela simplicidade nem pela exactidão. NOËL FIESSINGER & HENRY WALTER, que a princípio a adoptaram, cedo reconheceram e apontaram os seus pontos fracos. Em primeiro lugar, é preciso dispor dum material importante, manipular quatro amostras de sangue e fazer para tôdas elas os cálculos exigidos pelas correcções, o que é pouco em abôno da sua simplicidade. Depois, a permanência da agulha, durante dez minutos, dentro da veia, nem sempre é bem aceita pelos doentes, e as lavagens sucessivas de sôro fisiológico não evitam, por completo, as coagulações susceptíveis de prejudicar ou inutilizar a prova. Por fim, as suas garantias de precisão resistem mal a duas outras objecções de valor.

A primeira é sugerida pela exigüidade dos intervalos das colheitas. A estas correspondem concentrações muito vizinhas, cuja apreciação não é, portanto, isenta de dificuldades.

A segunda, não menos grave, é a de que, após as experiên-

cias do *contrôle* de FIESSINGER & WALTER, não pode admitir-se ter o corante atingido sempre, ao fim de 2 minutos, a sua máxima concentração. As referidas experiências foram realizadas do seguinte modo:

O corante era injectado, em 15 segundos, numa veia do cotovelo. Numa veia do lado oposto, através de agulha parafinada e pondo cuidado em que a duração da colheita não excedesse 15 segundos, recolhiam-se, de meio em meio minuto, imediatamente a partir do momento em que a substância acabava de ser introduzida, amostras de sangue, cujas dosagens colorimétricas permitiam estabelecer as curvas das concentrações do corante no sangue. Ora, por elas se verificou que o corante difunde de modo variável, de indivíduo para indivíduo, sendo o máximo da concentração atingido tanto em 2 minutos como em lapsos de tempo maiores e menores.

O mesmo se conclue quando se calcula o volume de sangue, tomando por base a concentração do corante aos 2 minutos, como indicavam os autores americanos. Obtêm-se, por vezes, como mostraram FIESSINGER & WALTER, resultados verdadeiramente inaceitáveis.

Não é, pois, sempre exacto tomar a concentração correspondente ao sangue colhido ao 2.º minuto como ponto de partida da curva de eliminação do corante, porque a sua difusão constitue um fenómeno sujeito a variações, já pela assinergia possível das circulações superficiais e profundas, já, sem dúvida, pelas modificações da fôrça propulsora do coração.

A técnica de KERR, DELPRAT, EPSTEIN & DUNIEVITZ inclue, portanto, uma causa de êrro, que a torna pouco recomendável.

A modificação apresentada, tempos depois, por EPSTEIN, DELPRAT & KERR representa inegável progresso. Nesta aconselham recolher o sangue sôbre cristais de oxalato de potássio e a utilizar para as comparações colorimétricas, não um padrão obtido da maneira indicada para a técnica primitiva, mas o próprio plasma correspondente aos 2 minutos, ao qual são referidas as

concentrações das amostras de sangue, extraídas posteriormente. Demais, a colheita dos 4 minutos é substituída por uma outra, feita 16 minutos depois da injecção, com o que a sensibilidade da prova parece acrescida, visto a casos com resultados sub-normais aos 8 minutos corresponderem por vezes, aos 16 minutos, números francamente patológicos.

Êste facto das alterações hepáticas ligeiras poderem reflectir-se com maior nitidez nas partes distais das curvas de eliminação, foi confirmado por HUGO D'AMATO. Êste autor atribue grande importância à dosagem do corante, ao fim de 45 minutos, que preconiza em substituïção da correspondente aos 8 minutos, porque nela se revelaram anomalias consideráveis de excreção, em casos de cancro que, aos 16 minutos, tinham fornecido valores completamente ou quási contidos dentro dos limites das variações fisiológicas. Os valores considerados normais, e cujo conhecimento é necessário para a interpretação dos resultados da prova, são os que o quadro seguinte insere:

Tempo	Valores segundo EPSTEIN, DELPTAT & KERR	Valores segundo HUGO D'AMATO
8 minutos . .	Entre 40 e 60 %	Entre 38 e 60 %
16 » . .	» 23 e 30 %	» 18 e 35 %
45 » . .		» 0 e 3 %

Mais recentemente, DELPRAT & STOWE introduziram-lhe novo aperfeiçoamento — a aplicação à prova do rosa bengala do método da precipitação pela acetona, com que BLOOM & ROSENAU dotaram a da fenoltetracloroftaleína, para evitar os impedimentos nas leituras colorimétricas, que a hemólise, mesmo ligeira, ou a lipemia elevada podem ocasionar. Esta variante compreende, então, mais um tempo, que consiste em adicionar a determinada quantidade do plasma (3 a 4 cc.) que sobrenada aos glóbulos 2 volumes de acetona e recentrifugar em seguida. As solu-

ções, livres de proteínas, pigmentos biliares, etc., apresentam-se claras e muito fàcilmente comparáveis ao colorímetro. Além disso, visto que tanto o padrão como a amostra que vai indicar o estado funcional do fígado sofreram a mesma diluïção, o valor porcentual desta relativamente ao *standard* mantém-se inalterado, e não há cálculos complementares a comprometer a simplicidade da prova.

O processo seguido e preconizado por BENGOLEA, VELASCO SUAREZ & ETCHEVERRY é essencialmente o de HUGO d'AMATO, simplificado pela supressão da colheita correspondente aos 16 minutos. Indicam, porém, um outro, para o caso de se não dispor dum colorimetro de Duboscq, que, embora não dê resultados tão exactos como o primeiro, informa, de maneira suficientemente aproximada sôbre comportamento do fígado em face do corante. Exige êle uma extracção de sangue, anterior à injecção do rosa bengala, a qual fornece o plasma necessário para diluir o plasma padrão (o dos 2 minutos) até a sua tonalidade igualar a do dos 45 minutos. Conhecendo o título da diluïção efectuada, fica-se habilitado a deduzir com facilidade a quantidade de corante retida durante o tempo da prova. Os números que consideram normais concordam com os de HUGO d'AMATO (0 a 3 %).

MASCIOTRA & PÁEZ julgam ter contribuído para a simplificação da prova, apresentando uma nova técnica. Estes autores, ao contrário dos anteriormente citados, operam sôbre o sôro e não sôbre o plasma, eliminando assim a necessidade duma centrifugação, e pondo-se mais ao abrigo da hemólise ou coagulações parciais. Assim, a exploração, perdendo em rapidez, ganharia em simplicidade. O uso do anticoagulante ficaria então reservado para os casos de irretractilidade do coágulo, ou para aqueles em que se faça sentir a necessidade dum conhecimento urgente dos resultados da prova. A técnica é a seguinte: ao doente, em jejum e em repouso absoluto, depois de se lhe extraír cêrca de 15 cc. de sangue, injectam-se 10 cc. duma solução de rosa bengala a 1 %. Pela agulha, deixada *in situ*, faz-se passar um pouco de sôro fisiológico,

para a lavar e, transcorridos 2 minutos sôbre o momento da injecção, procede-se à segunda colheita de sangue, de cêrca de 5 cc. Retiram-se, em seguida, agulha e seringa, e, 45 minutos depois da introdução do rosa bengala, repete-se a colheita nas mesmas condições da anterior. Conservam-se os tubos numa caixa, aguarda-se a separação do sôro e, ao fim de 24 horas, faz-se a dosagem colorimétrica num comparador banal ou, à sua falta, em qualquer caixa de cartão. Para esta dosagem colocam-se num tubo 5 cc. do sôro testemunha e adiciona-se o sôro que teòricamente contém 100 °/o do corante, até se obter igualdade de coloração com o dos 45 minutos. Notada a quantidade que se tornou necessário acrescentar, uma simples regra de três permite conhecer a riqueza dêste em rosa bengala, em relação ao sôro dos 2 minutos. Os resultados fornecidos por tal processo são, segundo os seus autores, sobreponíveis aos que se obtêm com as técnicas anteriores, como puderam verificar em estudos comparativos.

Noël Fiessinger & Henry Walter, os introdutores da prova em França, não se limitaram a mostrar os defeitos que se podiam imputar à técnica primitiva dos autores americanos; procuraram uma outra que os eliminasse e, depois de algumas tentativas, fixaram-se, em definitivo, numa técnica que continuam empregando sem modificação desde há anos. É ela a que começamos, desde já, a descrever com mais pormenores por ter sido a escolhida para todos os nossos ensaios, pelas facilidades de execução que oferece sem prejuízo do rigor dos resultados.

Solução a injectar. — Prepara-se uma solução de rosa bengala puro a 2 °/o, em sôro fisiológico, que se reparte em empolas prèviamente esterilizadas. Estas, depois de fechadas, vão de novo ao autoclave a vapor fluente, onde permanecem cêrca de 30 minutos. As empolas, que se podem preparar em quantidade, devem, nesse caso, ser conservadas ao abrigo da luz, não porque haja receio de que o corante absorva radiações solares e desenvolva, por êsse

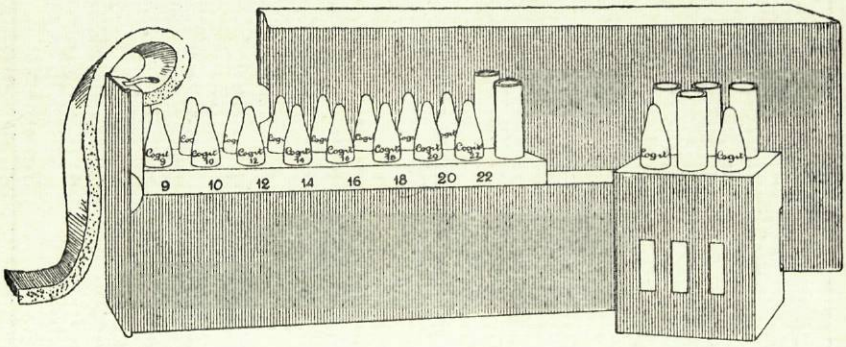
motivo, quando injectado, acção nociva sôbre o organismo (1), mas porque o corante se altera com a exposição à luz.

De ordinário, para nosso uso, mandávamos preparar entre 15 e 20 empolas de 5 cc., que permaneciam envoltas em papel negro, dentro duma caixa, até ao momento de serem utilizadas.

Técnica da prova — Ao doente, em jejum, faz-se uma primeira colheita de sangue de cêrca de 10 cc., com seringa bem sêca ou passada, extemporâneamente, por uma solução de oxalato de potássio a 2 %, e pela agulha, mantida dentro da veia, faz-se a injecção do corante, à razão de 1,5 miligramas por quilo de pêso do doente. Lança-se o sangue num tubo de centrifugador graduado, que contém 2 cc. da solução de oxalato de potássio, até completar o volume de 10 cc., e promove-se a homogeneização do seu conteúdo, invertendo duas ou três vezes o tubo sem o agitar. O doente evita a luz solar directa (não levámos mais longe as nossas medidas de precaução, e, no entanto nunca tivemos de inutilizar qualquer prova por causa de hemólise devida a fenómenos de fotosensibilização), e, passados 45 minutos, faz-se-lhe nova colheita, sempre que possível, no outro braço, para evitar inquinações por qualquer porção de corante que tenha passado ao tecido celular sub-cutâneo, embora isso represente, talvez, excesso de zêlo. O sangue desta colheita submete-se a tratamento idêntico ao da primeira. Os conteúdos dos tubos são depois centrifugados demoradamente (quási sempre prolongávamos a duração a 40 ou 45 minutos) a uma velocidade de 1500 a 2000 voltas por minuto. Depois de notar os volumes respectivos dos sedimentos globulares e dos líquidos sobrenadantes, decantam-se estes e procede-se à dosagem do corante em colorímetro. O mais apropriado é o plasmocromómetro de FIESSINGER & WALTER, que obedece ao princípio

(1) Êste mecanismo dos fenómenos de foto-sensibilização, se é admitido por alguns, tende, no entanto, a ser repudiado pela maior parte dos biologistas.

do colorímetro de Rosenthal e que, aliás, em caso de necessidade, pode ser imitado num improviso.



Para a avaliação colorimétrica colocam-se, lado a lado, em face das respectivas janelas do comparador, os tubos que contêm os plasmas correspondentes às 2 colheitas.

Por detrás do tubo cujo conteúdo é objecto da dosagem coloca-se um outro com água simples; por detrás do testemunha fazem-se desfilar os elementos da escala colorimétrica, até à igualdade de coloração nos 2 pares de tubos. Esta escala, que é conveniente renovar de quando em quando (1), prepara-se com grande facilidade:

Diluindo 1 cc. da solução de rosa bengala a 2 % em 99 cc. de sôro fisiológico, obtem-se uma outra, a 200 miligramas po litro, a partir da qual, por adição de diferentes quantidades de sôro fisiológico, nas proporções a seguir indicadas, se forma a série dos solutos de concentrações progressivamente crescentes, que constituem os têrmos de comparação.

---

(1) Tendo o cuidado de a preservar da luz, conserva-se em bom estado durante largos meses, como verificámos pela igualdade das leituras que obtivemos com os novos padrões e os antigos, no momento da sua substituïção.

Quantidade de cc. da solução a 200 miligrs. por litro	Quantidade de sôro fisiológico	Título dos padrões
0,1	19,9	1 miligr. por litro
0,2	19,8	2 » » »
0,3	19,7	3 » » »
0,4	19,6	4 » » »
0,5	19,5	5 » » »
0,6	19,4	6 » » »
0,8	19,2	8 » » »
1	19	10 » » »
1,2	18,8	12 » » »
1,4	18,6	14 » » »
1,6	18,4	16 » » »
1,8	18,2	18 » » »
2	18	20 » » »
2,2	17,8	22 » » »
2,5	17,5	25 » » »

Os números resultantes da leitura feita no colorímetro ficam depois sujeitos a uma das correcções de que já falámos, a propósito da técnica de KERR, DELPRAT, EPSTEIN & DUNIEVITZ. Por exemplo: na observação III, tendo-se notado um volume de glóbulos igual a 2,1, a concentração do corante no sangue, ao fim de 45 minutos, é dada por

$$X = 16 \times \frac{7,9}{8} = 15,8$$

sendo 16 o número encontrado ao colorímetro.

As causas de êrro que podem surgir a perturbar o bom andamento da prova são as seguintes:

a) Hemólise. Esta inutiliza-a por completo. Não há então possibilidade de comparar êsse plasma com a combinação do testemunha e qualquer dos solutos padrões. A hemólise deve, portanto, ser, por completo, evitada, pelo que se torna necessário ter presentes as causas que lhe podem dar origem. Em certos casos, é pelo facto das seringas que servem para as colheitas não terem sido bem sêcas ou, se se trabalha com o anticoagulante, da solução dêste ser má; noutros provém dum defeito de técnica: ou porque se não promova convenientemente a mistura do sangue com o oxalato, ou porque se faça a agitação muito vigorosamente.

Por fim, não havendo certos cuidados a que já temos feito referência, é provável que algumas vezes tenha de incriminar-se o poder foto-sensibilizador do corante.

b) Turvação do plasma. Quando provém de insuficiência da centrifugação, nada mais há que repetir esta em melhores condições.

A riqueza do plasma em lipóides pode ser outra das suas causas, e, nesse caso, MÁRIO RONZINI aconselha a adição duma gota de soda cáustica, para clarificar o líquido. Mais vale talvez evitá-la, conservando o doente em jejum, enquanto dura a prova, ou, pelo menos, não lhe consentindo que inclua na refeição anterior a ela nem leite nem gorduras.

c) Pode, finalmente, resultar impossibilidade de fazer a comparação colorimétrica do facto das medições dos volumes do oxalato e do sangue não terem sido correctamente executadas. Na verdade, o emprêgo do plasma testemunha visa a descontar, na avaliação colorimétrica do líquido complexo sôbre que se opera, a coloração devida aos pigmentos naturais nêle existentes; ora, como é evidente, só poderá conseguir-se tal, quando forem iguais as diluïções a que se sujeitam um e outro.

Em concorrência com os processos a que fizemos alusão, foram aparecendo outros, baseados nos princípios de espectroscopia, e dos quais o de SNAPPER & SPOOR é o mais antigo. A possibilidade de, com êles, se poder continuar a prova, mesmo que se tenha produzido um pouco de hemólise, ou ainda que se não tenha obtido centrifugação perfeita, constitue o seu principal atributo e, em verdade, de reconhecido valor.

A técnica de SNAPPER & SPOOR dispensa a colheita do sangue testemunha. Injecta-se o corante e, 45 minutos depois, extrai-se sangue para dosagem. Centrifuga-se e, por meio da combinação dum colorímetro de Hellige e dum espectroscópio, verifica-se qual a espessura mínima de plasma necessária ao aparecimento da banda de absorção do rosa bengala localizada entre os 540 e 570

(em soluto aquoso, de 535 a 560). Como anteriormente se têm determinado, do mesmo modo, as alturas limites correspondentes a solutos do corante de diferentes concentrações, em igualdade de condições de iluminação e largura da fenda do espectroscópio, é fácil deduzir qual o valor, em rosa bengala, do líquido examinado. No caso do plasma conter sangue ou hemoglobina dissolvida, juntam-se-lhe algumas gotas de soda cáustica. Forma-se, então, hematina alcalina, cujo espectro difuso não perturba a dosagem, como o da hemoglobina.

As técnicas de ALTHAUSEN, BISKIND & WILLIAM KERR representam um sensível aperfeiçoamento dêste género de processos, porque eliminam o emprêgo de *standards* e os erros que poderiam resultar de diferenças na iluminação e na abertura do espectroscópio. As suas duas modalidades apresentam uma parte comum, que é a seguinte:

Fazem-se 3 colheitas de sangue, respectivamente 2, 8 e 16 minutos após a injecção do corante, com e em material passado por uma solução de oxalato de potássio. Submetem-se à centrifugação e transportam-se os plasmas para tubos, onde são diluídos com volume duplo de água distilada.

O seguimento das operações depende do material a que se possa recorrer. Se se dispõe dum espectroscópio comparador, a prova ultima-se com a maior facilidade. Deitam-se nas duas cubas do aparelho o plasma dos dois minutos e um qualquer dos outros, e vai-se reduzindo a espessura atravessada pelos raios luminosos no plasma padrão (o dos dois minutos), até que se igualem as intensidades e larguras das duas faixas de absorção. Faz-se depois o cálculo da maneira habitual e repetem-se os ensaios com o plasma restante.

Se, pelo contrário, se é obrigado a lançar mão dum espectroscópio banal, a técnica da comparação é tôda outra. Começa-se por determinar a concentração do plasma dos 16 relativamente ao dos dois minutos.

Para isso dilue-se êste com água, até se obterem duas faixas de absorção iguais, e aplica-se a fórmula $X = \frac{A \times 100}{A + A_1}$, em que A representa o volume de plasma antes da diluïção e A_1 a quantidade de água acrescentada.

Em seguida, o plasma dos 8 minutos é igualmente diluído até dar a mesma imagem espectroscópica que o dos 16 minutos, e calcula-se a sua concentração por meio da fórmula $Y = X \frac{(B + B_1)}{B}$, em que B designa o volume de plasma não diluído e B_1 a quantidade de água empregada.

Os números indicados como normais por ALTHAUSEN, BISKIND & WILLIAM KERR são de 55 % e 35 % para os sangues colhidos aos 8 e 16 minutos respectivamente, portanto um pouco superiores aos que se obtêm com o método colorimétrico (50 % e 30 %).

A-pesar-da prova ter sofrido uma evolução bem progressiva e de dispor já de técnicas muito satisfatórias, é lícito supor que ainda se não encontra encerrado o cíclo dos seus aperfeiçoamentos. Talvez que a soma dos ensinamentos a deduzir dela possa ainda vir a tornar-se maior.

Os trabalhos de PÁEZ, interessantes sob múltiplos aspectos, deixam esperanças dêsse género.

Êste autor determina primeiramente a retenção do rosa bengala, em jejum (rosa bengala basal). Após ter submetido o fígado a trabalho exaustivo, por meio dum regime que excede largamente as necessidades (incluindo álcool sob a forma de vinho), repete a prova (rosa bengala terminal), e da diferença entre êsses 2 valores deduz o grau da sua labilidade funcional.

Pode bem admitir-se que a prova, assim executada, revele alterações hepáticas com maior precocidade (em última análise, trata-se dum processo de forçar mais a margem de segurança do órgão), como também individualize cada caso pelas suas capaci-

dades de adaptação funcional e, por tal motivo, permita estabelecer um prognóstico menos sujeito a surprezas.

A leitura dos trabalhos de ANTONUCCI sugeriu-nos a idea de verificar o que daria, aplicado à exploração funcional do fígado, o processo à custa do qual êsse autor conseguia a visualização radiológica da vesícula biliar, dentro de lapsos de tempo inferiores aos habituais. Assim fazendo, substituíamos, claro está, às interpretações dadas por ANTONUCCI para os fenómenos em causa (transporte do corante pela glucose em excesso), a de DEMOLE, LIVERANI, LUCCHESE etc., segundo a qual os resultados obtidos se devem atribuir à exaltação momentânea do valor funcional da glândula hepática.

O nosso fim era, pois, tirando proveito destas verificações, fazer tentativas de avaliação da reversibilidade dos transtornos funcionais por meio da prova do rosa bengala. Em suma, aplicávamos o raciocínio crítico empregado por A. GJURIC & E. SEDLACKOVA no estudo dos hepáticos através do metabolismo proteico.

A largos traços, eis o que observaram GJURIC & SEDLACKOVA: a ingestão de certa quantidade de proteicos faz aumentar, nos indivíduos normais, sobretudo a eliminação da ureia; nos hepáticos, a do azoto amoniacal é proporcionalmente mais forte, de tal maneira que o coeficiente de Maillard se eleva. A glucose, administrada *per os*, atenua mais ou menos, segundo os casos, estes desvios patológicos, e o grau da correcção conseguida pelo açúcar dá uma idea aproximada das possibilidades de regressão da insuficiência hepática.

A variante de técnica proposta por LIVERANI com êxito para a colecistografia rápida (glucose introduzida por via digestiva e supressão da insulina) facilitava singularmente os nossos ensaios.

Esta simplificação, de resto, em nada parece prejudicar os efeitos desejados.

Na verdade, a acção da insulina sôbre o glicogénio do fígado não é problema de todo aclarado, e, a dar crédito às afirmações

de ALTHAUSEN, o uso de tal substância não seria aconselhável para estes casos, por ter sido observado que, consecutivamente ao seu emprêgo, podem diminuir as reservas glicogénicas do fígado doente.

RAVDIN julga também que a insulina não favorece a fixação hepática da glucose.

Para a apologia da administração da glucose pela bôca, podem servir de argumentos, além das vantagens da sua incomparável simplicidade, os resultados experimentais de J. ARCQ (aumento do glicogénio hepático, sempre maior com a entrada do açúcar por via digestiva do que por via endovenosa), concordantes, nas suas linhas gerais, com os de SIMICI, POPESCU & CRAIFALIANU.

Os efeitos obtidos por SCHOLL & STEINER na terapêutica das icterícias graves, dando o açúcar *per os*, absolutamente comparáveis aos que se atribuem ao método de RICHTER, justificam também a adopção da via bucal para o enriquecimento do fígado em glicogénio, por meio da glucose.

De acôrdo com estas bases, fixámos para os nossos ensaios a seguinte conduta: nos casos de retenção elevada do rosa bengala, repetíamos a prova ao fim de 5 a 6 dias, tendo então convidado o doente a ingerir, 45 minutos antes dela se iniciar, uma solução de 90 gramas de glucose em 150 a 200 gramas de água.

Como iniciámos tarde êste género de pesquisas e as limitámos quási só aos doentes que apresentavam valores muito francamente patológicos, não reünimos número suficiente de observações para tirarmos delas uma conclusão bem fundamentada. Não deixaremos, contudo, de indicar o sentido em que a buscávamos.

* * *

Tem sido indicada a grande conveniência (alguns mesmo dizem necessidade) de determinar, simultâneamente, a retenção do corante exógeno e a bilirrubinemia.

Na maior parte dos trabalhos sôbre o rosa bengala por nós

consultados, em que foi observada esta regra, encontrámos o índice biliar plasmático escolhido para o estudo da função biliar. Embora a êste método sejam aplicáveis tôdas as objecções levantadas pela bilirrubinimetria directa (pequena sensibilidade, sobretudo para as grandes concentrações, e ausência de especificidade), o seu uso continua sendo defensável, desde que, claro está, se procurem eliminar as causas de êrro mais grosseiras. A mais importante é representada pela existência, no sangue, dos pigmentos carotinóides. Ora, FIESSINGER & WALTER, mostrando que a eliminação dessas substâncias se faz habitualmente com grande rapidez, indicaram o modo de contornar as dificuldades. Basta, na verdade, manter o doente em jejum ou consentir-lhe sòmente a ingestão de alimentos incapazes de introduzir no organismo carotina e xantofila (produtos de origem vegetal, cenouras e, sobretudo, laranjas) ou luteína (gema de ovo, leite, manteiga, etc.), para pôr de parte esta causa de êrro.

Para se colherem os ensinamentos que proporciona o estudo comparativo das retenções, torna-se necessário estabelecer, para cada uma das provas, escalas, por meio das quais se classificam os casos observados.

Os números que damos a seguir são tirados dum trabalho de FIESSINGER, WALTER & OLIVIER:

	I. B. P.	R. B.
Retenções baixas. . .	1,6 a 2	3
» médias . .	2 a 6	3 a 6
» fortes . . .	6 a 12	6 a 9

Pela nossa parte, deliberámos escolher também o indice biliar plasmático para avaliação da bilirrubinemia, pela extrema simplicidade da sua técnica e por termos desejado seguir processo idêntico ao dos outros autores, para que os resultados fôssem comparáveis.

Determinávamo-lo da seguinte maneira:

Numa pequena proveta graduada introduzíamos 1 cc. do plasma utilizado como testemunha na prova do rosa bengala; numa outra do mesmo diâmetro deitávamos o líquido (1) preconizado para a comparação colorimétrica, até que as provetas, olhadas de cima, apresentassem um fundo aproximadamente com a mesma intensidade de coloração. A altura da coluna da 2.ª proveta, depois de multiplicada por $\frac{Vt - Vg}{Vt - Vg - 2}$ (2), indicava o índice biliar plasmático.

(1) Soluto de bicromato de potássio a 1|10 000 — 100 cc.
« de metilorange a 1|10.000 — 2 cc.

(2) Vt representa o volume total do conteúdo do tubo de centrífuga, donde foi tirado o plasma destinado à determinação do I. B. P.; Vg representa a quantidade de glóbulos.

IV

A prova do rosa bengala na prática clínica

Antes de entrar pròpriamente no objecto dêste trabalho, o comportamento da prova do rosa bengala nas afecções hepáticas, convém referir o que está estabelecido sôbre os valores a que se deve atribuir significação patológica e sôbre a quota-parte com que o estado funcional dos rins pode entrar nas variações das taxas retencionais.

Nos indivíduos sãos, os valores da prova, com a técnica de NOËL FIESSINGER & HENRY WALTER, inscrevem-se abaixo de 3 miligramas por litro, segundo o consenso geral. As divergências entre os seus adeptos e opositores não afectam esta faceta da questão. Valores iguais a zero só excepcionalmente se encontram em indivíduos novos; poder-se-á, pois, falar duma retenção fisiológica cujo limite é o acima indicado.

Razões havia para analisar, com o mesmo cuidado a influência do funcionamento renal, já porque a eliminação duma pequena quantidade do corante, por esta via, é facto assente, já por existirem entre fígado e rins numerosas simpatias mórbidas, a que não faltam nem justificação *à-priori* nem demonstrações experi-

mentais, já porque, enfim, os dois emunctórios procuram socorrer-se mùtuamente por meio de suplências que, contudo, a maior parte das vezes, ficam àquém do necessário para a compensação funcional perfeita. A actividade vicariante dos órgãos eliminadores, uns em relação aos outros, conta, com efeito, em sua defesa, argumentos experimentais de ordem morfológica e funcional.

Aos primeiros pertencem, por exemplo, os resultados obtidos por HACHIRO YAMADA com a ablação do fígado em larvas de anfíbios, cuja sobrevida era assegurada por meio de parabiose, resultados êsses que consistem numa hipertrofia dos órgãos uro-excretores.

Sob o ponto de vista funcional, respiga-se, para o mesmo fim, documentação abundante nos trabalhos de TADA, WAKABAYASHI, MATSUDA, HANNER & WHIPPLE, sôbre a excreção dos corantes; de MATSUDA, sôbre a do ácido úrico; de MARUNO, sôbre a dos cloretos; de SAKAI, sôbre a da ureia; de IKOMA, sôbre a do açúcar; etc. etc.

A eliminação do rosa bengala não se exime a um fenómeno, ao que parece, dotado de certo carácter de generalidade. Com efeito, nos casos em que o fígado o não excreta com a facilidade e rapidez usuais, a eliminação renal é particularmente mais importante (WILLEMIN, FIESSINGER, etc.).

Pelo contrário, quando na prova da fenolsulfonoftaleína se reflecte um valor funcional do rim, diminuído, pode observar-se fuga acelerada do rosa bengala pelas vias biliares (KERR, DELPRAT, EPSTEIN & DUNIEVITZ).

Dêstes factos não se deve, contudo, inferir que o factor renal seja susceptível de falsear os resultados da prova. Primeiramente, êstes fenómenos de compensação são aqui, como noutras circunstâncias, de latitude bastante limitada; depois, a fracção do corante que se encaminha para o emunctório renal está sempre abaixo do valor capaz de induzir a erros. Nem se dá o caso duma eliminação renal relativamente abundante encobrir uma retenção por deficiência hepática porque, quando a urina revela porções

apreciáveis do corante, a sua existência no meio sangüíneo denuncia-se por taxas retencionais elevadas, nem, aliás, duma maneira bem compreensível, a sua ausência de passagem na urina pode, com fígado íntegro, dar origem a valores patológicos. Os exemplos que WILLEMIN apresenta são de todo o modo demonstrativos. No caso mais grave de impermeabilidade renal, mas em que nada levava à suspeita duma comparticipação do fígado, a prova resultou normal, enquanto que num outro, infectado urinário desde alguns anos, no qual, só por êste motivo, a existência dum *déficit* hepático se tornava bem admissível, a retenção do corante atingiu um valor francamente patológico. Num outro, enfim, havia, além dos padecimentos renais, sinais objectivos de alterações hepáticas para explicar satisfatòriamente o número 6,5 nêle encontrado. E a conclusão a que WILLEMIN chega de que: «*en aucune manière la nephrite ne peut être une cause d'erreur*», parece ter ficado como definitivamente válida.

Afecções hepáticas

A ordenação e agrupamento das observações clínicas em que se baseia o nosso parecer sôbre a prova do rosa bengala, não constituem problema isento de dificuldades a resolver ao abrigo de críticas fáceis mais ou menos justificadas. A patologia hepática presta-se, à maravilha, a embaraços desta natureza. Aqui, a cada passo se verifica quanto de artificial têm as classificações nosológicas vulgarizadas; entre os diferentes grupos existem, como alguém diz, não fronteiras lineares mas largas zonas de transição. Fica, portanto, freqüentes vezes, sujeito ao critério pessoal de cada um, incluir determinado caso clínico num ou noutro agrupamento. Demonstra-o, à evidência, mais talvez que nenhuma outra, a questão das cirroses. NOËL FIESSINGER escolheu para remate da sua comunicação à prímeira Conferência Internacional de Patologia Geográfica o problema da limitação das cirroses, talvez para dar

ao assunto o relêvo que lhe compete, e, depois de ter indicado as dificuldades da destrinça entre hepatites e cirroses (*nous n'avons guère de critère clinique pour savoir quand début une cirrhose et comme l'évolution se fait lentement de l'hépatite dégénérative légére à l'hépatite scléro-congestive puis de celle-ci à la cirrhose, toute délimitation précise serait forcément artificielle*), declarando-se francamente contrário às tendências de restrição ou generalização excessivas, estabelece êle próprio, para definir o têrmo cirrose, um critério não isento também de arbitrariedade (*il faut limiter le terme à des sclèroses denses du foie en laissant aux sclèroses discrètes et limitées le nom d'hépatites scléreuses ou scléro-congestives suivant que le processus fibreux reactionnel est definitif ou encore en évolution*).

É, de resto, problema por todos resolvido com as mesmas deficiências, e JIMENEZ DIAZ mostrou recentemente a vulnerabilidade dos conceitos da prè-cirrose de MORAWITZ & MANCKE e da cirrose compensada de ROWNTREE, SNELL & CHAPMAN.

E nisto nada de estranho. Se se admite que grande parte dos quadros clínicos fornecidos pelos compêndios representam fases diferentes dum mesmo processo evolutivo, hipótese freqüentes vezes inafastável, e a que, demais, se deve reconhecer valor heurístico e pragmático, as dificuldades de classificação decorrem lògicamente e, por vezes, de forma inevitável.

Para o nosso caso acrescem ainda outras razões. Uma delas reside na variabilidade de sintomatologia dum mesmo processo mórbido. Assim, a existência de icterícia (já que, segundo alguns autores, esta modifica consideràvelmente a interpretação a fazer dos valores fornecidos pelas provas da função cromagoga), condicionará o afastamento de casos, patogénica e clìnicamente, muito semelhantes.

Finalmente, o facto de, por vezes, concorrerem na produção de certas ictericias vários mecanismos patogénicos, criando formas mistas, constitue mais um motivo de incitamento a estabelecermos

na apresentação das observações do nosso trabalho o menor número possível de divisões nosológicas e a descrevê-las sem a preocupação de as enquadrar melhor ou pior nêste ou naquele grupo, tirando depois do seu estudo comparativo as ilações que nos parecerem oportunas.

Ictericias

Obs. I (1) — Margarida R. T., 48 anos, doméstica, internada numa das salas de Clínica Médica de 15-XII-931 a 13-II-932, apresenta ao exame clínico uma sintomatologia exuberante.

Astenia, falta de apetite, perda de pêso desde o início da doença, temperatura sub-febril, suores abundantes, coloração ictérica intensa e generalizada, xantopsia, prurido, cefaleias vesperais, que se prolongam pela noite, tonturas, vertigens, queda de cabelo, dores ósseas, sinais de periostite nas tíbias, úlceras e cicatrizes acobreadas nos membros inferiores, etc..

Mau gôsto, língua saburrosa. Obstipação; fezes completamente descòradas e fétidas.

Fígado aumentado (do VI espaço a 3 dedos abaixo do rebôrdo costal), duro, mas não doloroso. Ausência de dor no ponto cístico e na região colédoco-pancreática.

Área esplénica normal.

Urinas fortemente pigmentadas e sem albumina.

No aparelho circulatório: — 1.º som aórtico soprado e 2.º batido; número de pulsações por minuto, 80. Tensões arteriais ao Pachon-Gallavardin: — 13/8 Io = 3.

História da doença. — M. T., de há muito, por causa das ulcerações que apresenta nos membros inferiores, tem recorrido ao tratamento anti-sifilítico, mas fá-lo sempre irregular e incompletamente, porque se contenta com as primeiras melhores que êle lhe traz.

Em Setembro de 1931 iniciou uma série de injecções mercuriais; mas, como, ao fim de 20, as manifestações não mostravam tendência a

---

(1) Nem todas as observações dizem respeito a doentes da 2.ª Clínica Médica; algumas foram colhidas nos Serviços da Patologia Médica, da 2.ª Clínica Cirúrgica e da Propedêutica Médica. Aos Ex.mos Directores dêstes Serviços manifestamos o nosso muito reconhecimento.

ceder, como das restantes vezes, foi o tratamento intensificado pelo Neosalvarsan. A 1.ª dose é perfeitamente suportada. À 2.ª, surgem sintomas de intolerância (mal-estar, náuseas, lipotímias, cefaleias e congestão facial), que não comunica ao médico. Por êste motivo é aplicada, a seguir, a 3.ª dose, com a qual se repetem as mesmas manifestações, desta feita mais intensas e persistentes. Dez dias depois aparece a icterícia com arrepios, cefalalgias e febre, que, pelo progressivo agravamento, a leva à cama. A 15-XII, entra para os Serviços da 2.ª Clínica Médica, depois de ter permanecido, durante 3 dias, numa enfermaria não escolar.

Os seus antecedentes pessoais e de família são bem indicativos da existência de avariose (manifestações cutâneas ulcerosas, nitidamente influenciadas pelo tratamento específico; 3 abortos; 9 irmãos e 4 filhos falecidos em tenra idade; uma irmã surda-muda; uma filha débil mental, etc.). Pelo contrário, não se apura etilismo.

A evolução dêste caso fez-se em bom sentido, mas duma maneira arrastada (cêrca de $2\frac{1}{2}$ meses).

Diagnóstico clínico. — Icterícia neo-salvarsânica.

Se muitas vezes, sobretudo sob o ponto de vista terapêutico, pode ser de grande conveniência ver em cada caso de icterícia salvarsânica qual ou quais os mecanismos patogénicos que melhor se lhe adaptam (reacção de Herxheimer, hepato-recidiva, intoxicação arsenical, infecção banal num órgão com predisposições especiais criadas pela lues), esta questão, que, aliás, só em casos excepcionais se resolve de pronto e sem dificuldades, não oferece sumo interêsse para avaliar o alcance diagnóstico das provas corantes, porquanto é sempre a alterações do parenquima hepático que estas icterícias devem o seu aparecimento. Não parece, pois, forçoso levar mais longe o diagnóstico; no entanto, se tal se tornasse necessário, inclinar-nos-íamos, neste caso, para a origem tóxica de icterícia.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

Em plena icterícia . . . . . R. B. = 12 I. B. P. = 18

Em franco declíneo . . . . R. B. = 4,8 I. B. P. = 8,5

Obs. II – Elvira A. T., 48 anos, doméstica, permanece nos serviços da 2.ª Clínica Médica de 29-XI-931 a 11-III-1932.

Adoecera cêrca de 1 mês antes da sua entrada para o Hospital, insidiosamente, com perda do apetite, enfarte post-prandial, dores epigás-

tricas fortes, acentuada e progressiva astenia, arrepios, prurido e urinas de côr carregada. Começou a aparecer, em seguida, coloração ictérica das mucosas e da pele, ao mesmo tempo que, progressivamente, se iam intensificando a côr das urinas e a descoloração das fezes. Obteve melhoras passageiras com o uso de remédios caseiros; mas, passadas elas, decidiu internar-se para tratamento mais cuidado e mais seguido.

À entrada em Clínica Médica, acusa:

Emmagrecimento, astenia intensa, temperatura sub-febril e cefaleias atípicas. Apresenta coloração ictérica acentuada em todo o corpo e queixa-se de xantopsia e prurido menos intenso, todavia, do que já havia sido.

Língua saburrosa e mau gôsto. Ventre abaloado e timpânico; ligeiro gargolejo no cego. Contractura do músculo recto abdominal direito, que dificulta a exploração do hipocôndrio correspondente. Dor nítida à pressão desta zona. Fígado muito aumentado de volume (desde o V espaço à horizontal do umbigo), e de bôrdo duro e sensível à pressão.

Pontos frénico e acromial não dolorosos à pressão.

Baço não palpável.

Obstipação com fezes duras, descòradas e fétidas.

Bradicardia ligeira (60-68) e hipotensão arterial 11/4 Io. = 2,5.

Análise das urinas. — (1) (9-XII): Bilirrubinúria e urobilinúria francas; ausência de ácidos biliares, vestígios leves de albumina; baixa das relações ureica (62,3) e de sulfo-conjugação (7,0).

Wassermann negativa no sangue.

Antecedentes. — Obstipada desde muito tempo. Aos 21 anos, estando grávida de 7 meses, teve uma icterícia passageira. Um abôrto, um nado-morto e 3 filhos falecidos de tenra idade. Aquisição de sífilis.

Diagnóstico. — Hepatite.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 8,1 I. B. P. = 14,4

Obs. III — Josefina Amália, 26 anos, doméstica, internada numa das Salas de Clínica Médica desde 12-IV-933 a 13-V-933.

---

(1) Na sua grande maioria, as análises referidas nas observações foram executadas nos respectivos Laboratórios da Faculdade de Medicina (Laboratório Nobre e Laboratório de Hematologia).

Na observação da entrada colhe-se a seguinte sintomatologia:

Astenia acentuada; de regra, apirexia. Zumbidos, arrefecimento das extremidades, côr ictérica carregada, epistaxes, xantopsia.

Edemas ligeiros dos membros inferiores, ausência de prurido. Voz completamente velada, cefaleias de exacerbação vesperal, placas mucosas na boca e pequenos gânglios cervicais.

Mau gôsto, língua saburrosa. Obstipação de 4 a 5 dias, já de há muito; fezes descòradas e fétidas, raras vezes expulsão de muco e membranas, cólones contracturados e um pouco dolorosos; timpanismo dos ângulos cólicos. Dor à pressão na região colédoco-pancreática, mas pontos cístico, epigástrico, ângulo-apexiano e acromial indolores e manobra de Murphy negativa.

Fígado: do IV espaço a 2 cm. acima do rebôrdo.

Baço um pouco aumentado, mas não palpável.

Pulso de freqüência normal e hipotenso (9/4 Io = 4); sôpro sistólico mitral de propagação axilar e 2.º ruído aórtico vibrante.

No aparelho respiratório: ligeiros sinais estetacústicos (modificações do murmúrio, sibilos e crepitações dispersas) sem sintomas funcionais.

À sua entrada para os Serviços, encontrava-se grávida de $4\frac{1}{2}$ meses.

História da doença.— Há uns meses atrás, sofreu de violentas cefaleias e vertigens, que, ao fim de certo tempo, desapareceram espontâneamente. Em Dezembro reaparecem as cefaleias, a voz torna-se-lhe velada e surgem, nos grandes lábios, ulcerações vegetantes, que a levam a consultar no Hospital de Santo António. Estas manifestações batem em retirada com a instituïção dum tratamento mercurial. Continua, todavia, sem apetite e sem disposição para o trabalho, até que, em 28 de Março, o homem com quem vive lhe nota uma coloração ictérica acentuada das conjuntivas. No dia seguinte, queixa-se de dor violenta na fossa ilíaca e hipocôndrio esquerdos, que não dura mais de 24 horas. As fezes tornam-se cada vez mais descòradas, e ,conseqüentemente, a côr da pele, das mucosas e da urina acentua-se cada vez mais. Como, porém, as dores se não repetiram e os sintomas gerais permaneciam de pouco vulto, não abandonou os seus trabalhos domésticos até à data do internamento — 4-IV —, numa enfermaria geral, donde é transferida para Clínica Médica.

Nos seus antecedentes há a registar: febre tifóide, 10 anos antes, e um pouco de vinismo. Até à altura das primeiras relações sexuais, considerou-se perfeitamente saüdável.

Antecedentes de família destituídos de interêsse.

Reacção de Wassermann no sangue: — fortemente positiva.

Análise de urinas (3-V-933): bilirrubinúria e urobilinúria francas, existência de ácidos biliares, hipoazotúria com baixa da relação ureica (58,6) e de sulfo-conjugação (6,3).

Prova de Meltzer-Lyon: — positiva.

	Volume	Reacção	Pigmentos	Colesterina	Exame microscópico
A	20	Ácida	1/5000	0,2 °/₀₀	Ausência de células Cristais de ácidos gordos
A magnesiada	20	Ácida	1/10000	0,5 °/₀₀	Cristais de colesterina » » ácidos gordos
B	24	Ácida	1/7500	0,6 °/₀₀	Vários leucocitos. Raros cristais de colesterina.
C	12	Ácida	1/5000	0,3 °/₀₀	Cristais de ácidos gordos Ausência de células.

Evolução.—Regressão franca da icterícia, à medida que o tratamento anti-sifilítico avança.

Diagnóstico. — O modo de aparecimento da icterícia, o estado do fígado (a hepatomegalia depõe a favor de icterícia mecânica; fígado normal ou *a fortiori* atrofiado a favor de icterícia hepato-celular, segundo a opinião de Brulé), o resultado da prova de Meltzer, a concomitância dum secundarismo indubitável, a positividade da reacção de Wassermann e o sucesso fácil da terapêutica etiotropa permitem o diagnóstico de *icterícia por hepatite de origem sifilítica,* não obstante a existência das dores que figuram na história da doença e as que o exame clínico revela (de resto, sabe-se que as dores, mesmo sob a forma de cólicas, fazem parte da sintomatologia de certas afecções degenerativas do fígado, a atrofia sub-aguda, por exemplo).

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 15,8 I. B. P. = 20

Obs. IV — Maria Rosa, de 55 anos, serviçal, entra, em 18-XI-933, para os Serviços de Patologia Médica, onde falece 5 dias depois.

Exame clínico. — Astenia acentuada, hipertermia, cefaleias, môscas volantes. Icterícia generalizada e um pouco de xantopsia.

Língua saburrosa, mau gôsto.

Fezes pastosas e descòradas.

Ascite volumosa, com esbôço de rêde venosa, superficial.

Fígado parecendo vir do VII espaço a 4 dedos abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar, de bôrdo duro e arredondado.

Zona vesicular pouco dolorosa; dor espontânea e à pressão na fossa ilíaca esquerda.

Baço aumentado de volume.

Ruídos cardíacos ensurdecidos; pulso pequeno, taquicárdico (96). com tensões de 17/10.

Sinais de bronquite generalizada.

Diürese reduzida; urinas com pigmentos e ácidos biliares, urobilina abundante e vestígios de albumina.

É curta a história da sua doença: começou a sentir-se doente, 15 dias antes, tendo tido, inicialmente, arrepios, febre elevada (?), diarreia e astenia intensa. Ràpidamente, notou o aparecimento da icterícia e o aumento de volume do ventre. Pouco antes da entrada, surgiu tosse, e, depois, dores nas fossa ilíaca esquerda.

Antecedentes. — Foi sempre relativamente saüdável. Há cêrca de 2 anos havia tido uma cólica hepática com icterícia.

Reacção de Wassermann no sangue: negativa.

Hemograma: leucocitose (22,300) com polinucleose (83 %).

Evolução. — No dia 22-XI, a doente apresenta grande mal-estar, dispneia com polipneia, pulso quási insensível e ruídos cardíacos muito ensurdecidos. No dia seguinte, o estado agrava-se, aparece um sôpro expiratório no hemitórax esquerdo, e a morte dá-se na tarde dêsse mesmo dia.

Resultado da autópsia. — Derrames ascítico e pleural esquerdo, aderências pericárdicas, congestão pulmonar bilateral, intensa, com focos de hepatização à esquerda. Esclerose da mitral. Rins volumosos e congestionados. Fígado cinzento-esverdeado, diminuído de volume, cheio de bosseladuras e duro ao corte. Baço volumoso e duro.

Exame microscópico do fígado (Prof. Tavares): cirrose vulgar, com icterícia e degenerescência gorda.

Diagnóstico. — A sintomatologia dêste caso condiz perfeitamente com a do *sindroma ictero-ascítico* das hepatites esclerosas, que a descrição de Noël Fiessinger & Paul Brodin divulgou, e para cuja importância

Noël Fiessinger, Guy Albot & François Thiébaut, ainda recentemente, chamaram a atenção com exemplos que mostram as múltiplas e importantes deduções de ordem teórica, capazes de se tirarem dêles. Estes episódios, algumas vezes reveladores duma cirrose até então latente, como neste caso, têm freqüentemente evolução muito desfavorável, embora nem sempre de marcha tão precipitada como a que acabamos de referir, condicionada, de resto, pela intercorrência respiratória (bronco-pneumonia).

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 9 I. B. P. = 12

Obs. V — Maria do Carmo, de 52 anos, doméstica, entra para a Clínica Médica a 16-XI-933, onde se conserva até à sua morte, em 24-IV-934.

M. do Carmo apresenta, entre muitos, os sintomas seguintes, que destacamos:

Emmagrecimento, profunda astenia, falta de apetite, apirexia (só excepcionalmente a curva térmica atinge 37,2) e insónias incompletas. Tom ictérico carregado e generalizado à pele e mucosas. Prurido pouco intenso e ausência de xantopsia. Sem cefalalgias, mas com dores osteocópicas.

Mau gôsto, língua saburrosa, eructações raras e acentuado afrontamento post-prandial. Não tem pròpriamente dores, mas uma sensação de "moedeira„ na região umbilical, com irradiação para o epigastro. Cólones indolores. Obstipação com fezes fétidas e completamente descòradas.

Fígado muito volumoso (bôrdo superior no IV espaço, na linha mamilar, bôrdo inferior 3 dedos abaixo do rebôrdo costal, nessa mesma linha, e 1 dedo acima do umbigo, na linha mediana), duro, irregular e um pouco doloroso à pressão.

Vesícula biliar pouco móvel e enormemente distendida.

Baço não acessível à palpação, mesmo com inspirações profundas.

No aparelho circulatório: sinais objectivos denunciadores de aortite. Pulso rítmico, de 68 de freqüência. Tensões de 14/6 Io = 3,5.

História da doença. — Em fins de Setembro começou a perder o apetite, a sentir-se astenizada e a ter dejecções pastosas e fétidas, enfarte com as refeições e insónias. Em princípios de Outubro surgiram dores no hipocôndrio direito com irradiação para o umbigo e hipocôn-

drio esquerdo, um pouco calmadas pelas compressas quentes de que fazia uso. Passados 3 dias, uma violenta exacerbação dos fenómenos dolorosos obriga-a a socorrer-se dos Serviços de Consulta do Hospital, e é a pé que a doente para êles se dirige. Os alívios que a medicação aí instituída lhe concede são pequenos e passageiros. É esta a razão do seu internamento, o qual tem lugar a 10 de Novembro; 7 dias depois, desapareceram as dores, persistindo apenas a sensação de moedeira. A icterícia foi notada, ao que parece, 4 dias depois de ter tido os paroxismos dolorosos.

Nos antecedentes há sòmente a registar perturbações dispépticas de há 12 para 13 anos até há cêrca de 4, devidas a abuso de bebidas alcoólicas e de comidas muito condimentadas.

Reacção de Wassermann no sangue: negativa.

Colesterinemia de 1,750.

Colecistografia negativa.

A análise de urinas (6-XII) revela: franca urobilinúria, bilirrubinúria, ausência de sais biliares, baixa acentuada das relações ureica (47,1) e de sulfo-conjugação (4,2).

Resultado de prova de Meltzer-Lyon: ausência de bile B e C; os líquidos correspondentes à bile A e à bile A magnesiada eram incolores e com vestígios de colesterina e sais biliares.

Uma primeira análise figurada do sangue nada fornece de interêsse; uma outra revela:

Hemoglobina	50 %
Glóbulos vermelhos	3.464.000
» brancos	8.300
Granulocitos neutrófilos	80 %
» eosinófilos	3,33 %
Mastleucocitos	0,33 %
Linfocitos	6,00 %
Monocitos	9,00 %
Células de Rieder	1,34 %

Anisocitose rubra

A evolução dêste caso caracterizou-se por um agravamento progressivo, a que a morte pôs termo em 24-IV-934.

Exame necrópsico. — Fígado aumentado de volume, com nódulos numerosos, revestindo o aspecto clássico do cancro nodular. Vesícula

biliar muito aumentada de volume e cheia de bile muito escura; colédoco e hepático muito dilatados. A cabeça do pâncreas é, em grande parte, ocupada por um cancro que comprime e desloca o duodeno. Nódulos metastáticos pequenos, sub-pericárdicos e no baço.

Diagnóstico. — Cancro da cabeça do pâncreas, com metástases numerosas no fígado, e raras no coração e no baço.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 18 I. B. P. > 22

Obs. VI — António T. A., 44 anos, tipógrafo, internado em Clínica Médica de 11-X-933 a 6-XII-933.

Há já 2 anos que vinha sentindo dores no hipocôndrio direito, sem irradiação característica e quási desacompanhadas de fenómenos digestivos. Nos intervalos, que, de ordinário, se estendiam a 2 ou 3 meses, tinha, por vezes, ligeiros enjoos, um pouco de azia e, provàvelmente, de quando em quando, as fezes um tanto descòradas. Em Dezembro de 1932 perde o apetite, em especial para as carnes, pelo que se decide a seguir regime vegetariano, com que se sente bem. No entanto, em Agosto, aparece sem se anunciar por fenómenos dolorosos, mas ùnicamente por sensação de afrontamento no epigastro e hipocôndrio direito, uma icterícia, com descoloração das fezes, que retrocede temporàriamente sob a acção do soluto de Bourget, para fazer, de novo, a sua apariação 3 semanas mais tarde, com maior intensidade, mas, como da primeira vez, sem precessão de cólicas vesiculares. E é por causa dela que A. T. A. entra para o Hospital a 11-X-933.

Exame clínico à entrada. — Emmagrecímento acentuado, astenia e hipotermia. Coloração ictérica franca e generalizada. Não se queixa de prurido nem de xantopsia. Insónias incompletas.

No rebôrdo gengival nota-se um ligeiro listrado.

Mau gôsto, língua saburrosa, enfarte post-prandial, obstipação de 2 e 3 dias. Fezes descòradas e com mucosidades.

Ao exame do abdómen observa-se: gargolejo e dor na fossa ilíaca direita, fígado aumentado de consistência e de volume (desde a VI costela a 1 dedo abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar, vindo a 3 dedos do umbigo, na linha xifo-umbilical). Superfície irregular e sensível à pressão, muito especialmeute no ponto epigástrico.

O ponto vesicular é nìtidamente doloroso e a manobra de Murphy resulta positiva.

A percussão da região esplénica não denuncia hipertrofia apreciável do baço.

Aparelho circulatório: — Bradicardia (58 pulsações), hipotensão e ensurdimento dos ruídos cardíacos.

Bronquite banal de fumador.

Diürese regular; urinas francamente ictéricas. A análise revela baixa apreciável das relações ureica (56,1) e de sulfo-conjugação (5,6).

Nos antecedentes de família há a registar a letalidade acentuada dos filhos e, ainda, o facto da mulher se queixar de freqüentes cefaleias.

Tem uma filha adoentada, que melhora com o tratamento antiluético.

Antecedentes pessoais. — Infecção gastro-intestinal. Ausência de etilismo.

Diagnóstico. — Hepatite de causa mista, concorrendo, provàvelmente, para a sua produção, a sífilis, uma possível intoxicação profissional atenuada (sabe-se que o chumbo é capaz de reproduzir grande número dos quadros clínicos da hepatologia) e uma infecção, de que a colecistite, presente neste caso, seria, consoante a doutrina perfilhada, manifestação concominante, dependente ou causadora das alterações hepáticas.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

a) à entrada . . . . . R. B. = 6,5 I. B. P. = 10,1
b) poucos dias antes da saída . . R. B. = 4 I. B. P. = 3

Obs. VII — Eugénio B. F., 22 anos, penteeiro mecânico, internado na sala da Senhora da Conceição, Clínica Médica, de 28-III-934 a 28-IV-1934.

Em fins de Janeiro, início da afecção com sintomas gerais vagos, seguidos, dentro de poucos dias, do aparecimento de icterícia, desacompanhada, por completo, de fenómenos dolorosos. As urinas vão, em seguida, acusando coloração anormal e as fezes descoram-se francamente, mas já depois de bem notada a icterícia ao nível dos tegumentos. Após tratamento conveniente, melhoras progressivas, que desvios alimentares interrompem a 12 de Março. Com êste agravamento surge um pouco de obnubilação mental bem como edemas da face e dos membros inferiores, que alarmam a «*entourage*» e precipitam o internamento. Entra para a

enfermaria 4, Geral, onde permanece 13 dias, durante os quais se desenham nítidas melhoras.

À entrada em Clínica Médica apresenta:

Ligeiro emmagrecimento, astenia, temperatura irregular (chegando a 38.º), xantopsia e coloração ictérica franca da pele e mucosas. Não tem prurido nem tendências hemorragíparas.

Pequenos sinais digestivos: mau gôsto, afrontamento post-prandial, eructações, borborigmos e obstipação. Fezes decòradas.

Fígado e baço com dimensões normais. Ponto cístico perfeitamente indolor.

Ligeira poliúria. Urinas carregadas, sem albumina nem glucose. Nada de relêvo nos restantes aparelhos e sistemas.

Antecedentes pessoais e de família sem interêsse.

Diagnóstico. — Icterícia chamada catarral, prolongada. As alterações funcionais do parenquima hepático parecem, aqui, indiscutíveis; em determinada ocasião (aparecimento de obnubilação mental e edemas), poder-se-ia ter receado, francamente, a transformação num sindroma de maior gravidade, tanto mais que existiam causas, das que habitualmente se apontam como responsáveis de sérios agravamentos desta afecção, de ordinário, tão benigna (desmandos alimentares).

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 10,3 I. B. P. = 18

5 dias depois e precedida da ingestão de 90 gramas de glucose. . R. B. = 7,2 I. B. P. = 15,8

Obs. VIII — Alberto A. S., de 49 anos, trabalhador fluvial, internado em Clínica Médica de 24-IV-934 a 25-V-934.

Apresenta, de início, a sintomatologia seguinte:

Emmagrecimento, astenia, apirexia, apetite conservado.

Coloração ictérica acentuada, xantopsia, hemeralopia e prurido. Insónias, sobressaltos nocturnos, diplopia e sensações de nevoeiro.

Petéquias discretas nos membros superiores. Não apresenta, contudo, hemorragias das mucosas e o sinal do laço é negativo.

Alguns gânglios inguinais.

Mau gôsto, língua saburrosa, ligeiro afrontamento post-prandial e eructações. Raras vezes, azia, pirose e regurgitações ácidas.

Na ocasião, sem dores espontânea no hipocôndrio direito. No entanto, a pressão nos pontos cístico, epigástrico, acromial, etc., é nìtidamente dolorosa e a manobra de Murphy bem positiva. Fezes fétidas, no habitual fortemente despigmentadas, mas apresentando, de quando em quando, coloração um pouco mais carregada.

Fígado: bôrdo superior no V espaço; bôrdo inferior um pouco abaixo do rebôrdo costal. Consistência aumentada.

Área esplénica normal.

Bradicardia (62 pulsações por minuto). Tensões de 13, 5/6 Io = 5.

Nada de particular à auscultação cardíaca.

Sinais funcionais e estatacústicos de bronquite velha de fumador.

História da doença. — Teve há 3 anos, pela primeira vez, dores no hipocôndrio direito, com irradiação para o epigastro e espádua direita. Depois de 15 dias de alternativas de acalmia e exacerbações, surge, após um paroxismo doloroso, icterícia com descoloração de fezes, arrepios, febre e astenia intensa.

Fez uso do «remédio das Vanzelleres», e, dentro de 15 dias, a icterícia começou a retroceder, o apetite voltou e, com êle, as fôrças.

Seguiu-se um período de 2 meses, durante o qual passou satisfatòriamente, mas não, por completo, livre de dores; depois, novo aparecimento de icterícia em condições idênticas às da primeira vez.

Outros episódios semelhantes foram surgindo, separados por lapsos de tempo variáveis, durante os quais conservava perturbações dispépticas (afrontamento no epigastro, azia, regurgitações) e dores, até que um, mais rebelde, o traz ao Hospital em 19-IV-934. A icterícia que motivou a entrada vinha já desde Fevereiro.

Antecedentes pessoais sem grande interêsse. Cometia abusos de vinho e, de longe em longe, de bebidas brancas.

Nos antecedentes de família, nada de relêvo.

Reacção de Wassermann no sangue: fortemente positiva.

Ureia sangüínea: 0,grs. 211 por litro.

Evolução. — Durante a sua permanência nos Serviços, apresenta alternativas várias de recoloração e nova descoloração das fezes.

Diagnóstico. — Icterícia de obstrução. Litíase biliar.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 9,3 I. B. P. = 17

10 dias depois e precedida de ingestão de 90 gramas de glucose . . . . . R. B. = 5,6 I. B. P. = 18,2

Obs. IX — Manuel F. C., 56 anos de idade, caldeireiro, entra para os Serviços de Clínica Médica a 18-V-934, e aí se conserva até 6-VI-934.

Relata a seguinte história da sua doença:

Em meados de Dezembro de 1933 começou a notar nas urinas uma coloração fora do habitual. Alguns dias depois, os seus companheiros de trabalho chamavam-lhe a atenção para o tom amarelado que as suas conjuntivas apresentavam. Assim se iniciaram os seus padecimentos, insidiosamente, sem dores, sem perturbações gastro-intestinais e sem prurido. No dia de Natal recolhe à cama com astenia e sensação de frio intenso. Passados alguns dias, as fezes ficaram completamente descòradas.

Tomou, por várias vezes, o «remédio das Vanzelleres», sem resultado, mas também não colheu mais benefícios dum tratamento que seguiu por indicação médica. Em Fevereiro julgou-se capaz de retomar o trabalho, mas, ao fim de poucas semanas, teve de desistir do seu intento.

Mais tarde, o ventre começou a aumentar de volume e, em alguns dias, atingiu as dimensões apresentadas à entrada. Como, longe de melhorar, se via caminhar sempre a pior, recolheu aos Serviços hospitalares, onde não obteve para os seus padecimentos o alívio que esperava.

Exame clínico. — Emmagrecimento acentuado, astenia intensa, apirexia e, por vezes, mesmo tendência à hipotermia.

Diz ter apetite, mas, em breve, se reconhece haver, na verdade, anorexia.

Lábios um pouco cianosados, caimbras, arrefecimento das extremidades e criestesias. Coloração ictérica franca e generalizada. Ausência de prurido.

Secura da bôca, língua saburrosa, afrontamento após as refeições, eructações, regurgitações azêdas.

Diarreia de fezes muito descòradas e fétidas. Puxos e dores abdominais no momento da defecação.

Ascite livre; rêde venosa abdominal, Acentuado timpanismo na região peri-umbilical e no hipocôndrio esquerdo.

Fígado: bôrdo superior no V espaço, e bôrdo inferior um dedo abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar (determinações após a paracentese). Superfície lisa e consistência um pouco aumentada. Vesícula biliar muito volumosa, regular e com a consistência duma colecção líquida.

Baço um pouco aumentado de volume.

Sem dispneia de esfôrço; choque apexiano no IV espaço, dentro da linha mamilar. Ruídos cardíacos ensurdecidos, com o 2.º aórtico reforçado. Número de pulsações por minuto: 74. Tensões de 11/6,5 Io = 3.

No aparelho respiratório: sinais de bronquite e congestão passiva das bases.

Antecedentes pessoais e de família destituídos de interêsse.

Reacção de Wassermann no sangue: negativa.

Em 28-V, paracentese de 6,800 litros. O líquido remetido para análise fornece os seguintes resultados: albumina 12,grs. 500 por litro; cloretos 5,grs.850. Ao exame citológico: número de células por mm³ 12,5 (linfo-monocitose, algumas células endoteliais fortemente pigmentadas e glóbulos rubros).

Diagnóstico. — Cancro da cabeça do pâncreas.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

	R. B. = 9,9	I. B. P. = 16,6
5 dias depois e precedida da ingestão de 90 gramas de glucose	R. B. = 7,2	I. B. P. = 16,6

Obs. X — Eduarda de J., 41 anos, doméstica, internada nos Serviços de Clínica Médica de 16-X-1934 a 22-XII-1934.

A doença que motivou o seu internamento no Hospital surgiu, cinco dias antes da entrada, com falta de apetite, perda de fôrças e mal-estar geral; em seguida apareceu a icterícia. Esta acentuou-se, bem como a astenia. Daí, a sua vinda a uma consulta hospitalar e o internamento consecutivo, aconselhado pelo respectivo clínico.

Exame à entrada. — Doente emmagrecida, astenizada, sem apetite, mas apirética. Coloração ictérica acentuada. Língua saburrosa, mau gôsto. Diarreia de fezes fétidas e amarelas.

Fígado: o bôrdo superior na VI costela e o inferior um pouco acima do rebôrdo costal, na linha mamilar.

Demais, apresenta: dor à pressão dos pontos cístico, frénico e acromial direitos e sinal de Murphy positivo.

Baço aumentado de volume.

Nos restantes aparelhos, nada de interêsse.

Nos seus antecedentes, há a destacar os padecimentos vesiculares, que vêm desde cêrca de 15 anos, traduzindo-se por fenómenos dispépticos (enfarte post-prandial, hiperacidez, eructações e, algumas vezes, vómitos) e dores no hipocôndrio direito, não própriamente sob forma de cólicas. Há a acrescentar a existência de alguns abusos de vinho.

Nos antecedentes de família, nada merece menção especial.

Reacção de Wassermann, no sangue: negativa.

Colesterinemia de 1 grama, por litro.

A urina revelou à análise: presença de ácidos biliares e bilirrubina, aumento de excreção de urobilina e diminuïção da relação ureica (54,4).

Diagnóstico. — Hepatite com colecistite.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

Em pleno período de estado .	R. B. = 14	I. B. P. > 20
5 dias depois e precedida da ingestão de 90 gramas de glucose	R. B. = 11,2	I. B. P. = 19
Em franco declínio	R. B. = 8,1	I. B. P. = 8

Obs. XI — Laura Celeste J. P., de 31anos de idade, doméstica, internada nos Serviços de 2.ª Clínica Médica de 24-X-934 a 6-IV-935.

Observação clínica da entrada. — Emmagrecimento, astenia acentuada, febre moderada, irregular, atingindo, por vezes, 39.º, arrepios leves, suores pouco abundantes, insónias, tonturas, vertigens e zumbidos.

Tom ictérico da pele e das mucosas, sob o qual se percebe a existência duma anemia acentuada.

Mau gôsto, língua esbranquiçada e sempre úmida. Enfarte post-prandial, náuseas e regurgitações amargas pouco freqüentes. Dores abdominais difusas, mais intensas nos hipocôndrios.

Dejecções, ora diarreicas, ora pastosas, de fezes amarelas e fétidas.

Cólones dolorosos à pressão, sobretudo o direito.

Fígado vindo da VI costela até ao rebôrdo costal, na linha mamilar. Doloroso espontâneamente e à pressão.

Dor no ponto cístico, com manobra de Murphy positiva.

Esplenomegalia moderada: limite superior no VIII espaço intercostal, e o inferior aflorando o rebôrdo.

Palpitações, pulsações dos vasos do pescoço, sons cardíacos enfraquecidos e sôpro ligeiro, inconstante, na região meso-ventricular. Pulso pequeno, taquicárdico (104) e hipotenso (11/6 ao Boulitte).

Nada de particular no aparelho respitatório.

Oligúria. Urinas amarelo-avermelhadas, com grande quantidade de uratos.

História da doença. — Os padecimentos que a trouxeram, agora, ao Hospital constituem uma manifestação mórbida, já precedida por várias outras semelhantes, a primeira das quais data de há 6 anos. Surgiu, pela primeira vez, a icterícia depois dum período de 1 mês, em que se sentia afrontada com as refeições, sem apetite e com náuseas e em que se queixava duma impressão dolorosa no hipocôndrio direito. Ao fim de 3 meses, desapareceu, por completo, passando a doente a alimentar-se melhor e podendo, então, retomar os serviços domésticos.

Nos anos seguintes voltaram, com certa regularidade, os mesmos sintomas, embora por menos tempo e com menor intensidade. Em Maio de 1934 começou a achar-se, de novo, mal disposta e com pouco apetite, e a ter dejecções diarreicas e fétidas. As costumadas sensações dolorosas, no hipocôndrio direito, e de tensão, no epigastro, reapareceram concomitantemente. Em Setembro surgiu, mais uma vez, a icterícia, com urinas avermelhadas e fezes, ora diarreicas, ora pastosas, amarelas e fétidas. Acamou no fim dêsse mês, e como, a-pesar-do tratamento, não melhorasse, internou-se a 20-X.

Nos antecedentes pessoais há a referir uma febre intestinal aos 15 anos, após a qual ficou fraca, pálida e com algumas perturbações dispépticas.

Nos antecedentes familiares, nada de particular.

Exame hematológico (7-XI-934):

Hemoglobina	50 %
Glóbulos rubros	1.420.000
» brancos	4.900
Valor globular	1,25
Resistência globular	Mx = 4,5 Mn = 6,5

Granulocitos neutrófilos	60,36 %
» eosinófilos	1,20 %
Mastleucocitos	0,00 %
Linfocitos	33,93 %
Monocitos	2,71 %
Células de Rieder	0,90 %
Hemocitoblastos	0,30 %
Promielocitos neutrófilos	0,30 %
Mielocitos »	0,30 %
» eosinófilos	0,30 %

Anisocitose rubra muito acentuada. Numerosos microcitos e alguns megalocitos. Policromatofilia. Plaquetopenia e poiquilocitose acentuada. Hematias basófilas. Anisocitos com granulações basófilas. Anisocitose neutrófila.

Proeritroblastos	5	
Eritroblastos basófilos	8	
» policromatófilos	4	533
» ortocromáticos	4	
Megacariocitos	1	
Reticulocitos (Dr. Alvaro Aguiar)	16,8 %	

Colesterinemia 0,gr.,625 por litro.

Auto-aglutinação das hematias: — positiva

Prova de Donath e Landsteiner, para investigação de autolisinas e isolisinas: — negativa

Pesquisa de heterolisinas (sangue de carneiro): — positiva.

Bilirrubimetria (reacção de Van den Bergh): — 6 unidades.

Reacção de Wassermann, no sangue: — negativa.

Exame de urinas. — Urina amarelo-avermelhada, sem albumina, glucose, ácidos biliares ou bilirrubina. Urobilina aumentada (intensa fluorescência verde à luz de Wood, com a reacção de Schlesinger-Grimbert 0,200, pelo método espectral). Aumento da relação úrica, baixa da relação ureica.

Diagnóstico. — Icterícia hemolítica. Colecistite.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 2,5 I. B. P. > 20

Não é no diagnóstico diferencial das icterícias que a prova do rosa bengala, como as dos corantes, em geral, encontra a sua melhor indicação. Parece tudo quanto pode dizer-se, livre de partidarismos ou excessos doutrinários. Afirmar a sua completa inutilidade nestes casos, como fazem principalmente FIESSINGER e os da sua

escola, é, talvez, mais arriscado, em face de certos factos registados na literatura médica.

Segundo FIESSINGER, para quem a existência de efracções das trabéculas hepáticas constitue a causa determinante do aparecimento da icterícia, a qual adquiriria, assim, significado particular (insuficiência duma função passiva do fígado), o paralelismo entre a retenção do corante artificial e a bilirrubinemia, nas icterícias, era de esperar. As fissuras trabeculares, que dão passagem ao corante fisiológico, reconduziriam ao sangue a substância empregada no cromodiagnóstico, já presente nas vias biliares. Nestes casos, a retenção do corante no sangue nem sempre traduziria baixa da capacidade funcional do fígado, mas, quando muito, e segundo a sua maneira de dizer, *deficit* duma sua função passiva.

Por isso, nos seus trabalhos, põe em destaque a conveniência do estudo comparado das retenções. As fórmulas de retenções não paralelas seriam sobretudo representadas pelos casos de hiperbilirrubinemia pouco acentuada, com elevada taxa retencional de rosa bengala, figurando o inverso, em condições muito particulares, e com escasso valor diagnóstico (1); seria o que se passa, por exemplo, nas icterícias catarrais em franco declínio. A hiperbilirrubinemia verificada nessa altura não significaria insuficiência excretora da célula hepática, porque seria o resultado da drenagem do pigmento biliar acumulado ao nível dos tecidos no decurso da afecção, drenagem essa que demanda certo tempo para se realizar integralmente. Então poderiam coexistir hiperbilirrubinemia e resposta normal à prova do rosa bengala.

Estas restrições são feitas, provàvelmente, duma maneira excessiva. Diferentes autores têm relatado casos que ficam à margem das interpretações do grande hepatologista francês, e é permitido supor que para êles se poderá conseguir explicação, mesmo sem repudiar por completo as ideas de FIESSINGER sôbre as

(1) Pondo de parte, claro está, o caso das icterícias hemolíticas.

icterícias, às quais os exames anátomo-patológicos de EPPINGEP, KLEMPERER, KILLIAN & HEYDE e de SCHRUMPF dão certa fôrça.

COLE, COPHER & GRAHAM, nas suas tentativas de avaliação simultânea do estado funcional do fígado e da vesícula biliar por meio da fenoltetraiodoftaleína, encontraram retenções baixas do corante em carcinomas hepáticos, mesmo com icterícia acentuada, em franco contraste com as concentrações sangüíneas notáveis, observadas nas obstruções calculosas, e citam o facto como aproveitável para o diagnóstico. Eis a maneira como se lhe referem:

«*We were surprised to find that patients suffering from carcinoma of the liver, whether primary or metastatic, revealed a relatively low retention, the average figure being 28 per cent one half hour after the injection. Many of them, even in the presence of deep jaundice, had almost normal figures of retention. The difference in the amount of retention in jaundice due to carcinoma and in jaundice caused by obstruction of the common duct with stone is so marked that it is frequently of great value in differential diagnose*»,

O estudo do comportamento da função cromagoga, por meio de determinações espaçadas de poucos dias, permitiria, segundo os mesmos autores, deduções de maior segurança. Nas obstruções calculosas, as taxas retencionais agravar-se-iam com rapidez; a eliminação do corante ficaria muito menos sujeita a estas variações, se a causa da icterícia fôsse representada por um cancro do fígado ou do pâncreas.

G. LEPEHNE, pelo que diz no seu conhecido livro «*Die Leberfunktionsprüfung. Ihre Ergebnisse und ihre Methodik*», embora não confie à prova da fenoltetracloroftaleína a decisão da origem das icterícias, confessa, no entanto, que, neste particular, é ainda susceptível de fornecer algumas indicações aproveitáveis, porquanto, nas icterícias mecânicas, de data recente, os números retencionais são menos elevados do que nas icterícias hepato-celulares.

Num outro livro, não menos divulgado, repisa as mesmas ideas.

J. SALA-ROIG pronuncia-se mais favoràvelmente sôbre a aplicação das provas dos corantes (experiências com o rosa bengala) ao estudo das icterícias, concedendo-lhes alto valor diagnóstico. Foi também nas de causa hepática que encontrou as maiores retenções.

HUGO D'AMATO verificou, de igual modo, comportamento diferente da função cromagoga nestes casos, mas, ao contrário dos autores precedentemente citados, atribue valores retencionais mais fortes às icterícias mecânicas.

PARKER STOWE, DELPRAT & WEEKS incluem na lista das respostas normais à prova do rosa bengala a dum caso de icterícia acentuada, por obstrução, e sublinham a importância de tal facto.

Vê-se, pois, que o paralelismo entre a retenção biliar e a do corante exógeno não possue a generalidade proclamada por FIESSINGER e tantos outros. Por isso, talvez entre as atitudes extremas de FIESSINGER e SALA-ROIG haja lugar para uma outra de carácter moderado, precisamente a que nos apraz defender.

As observações de SALA-ROIG e PARKER STOWE, DELPRAT & WEEKS condenam o exclusivismo da interpretação de FIESSINGER.

Que as fissuras trabeculares existem e desempenham certo papel patogénico, parece não se poder pôr em dúvida. Mas é, talvez, excessivo ver nelas a resolução dum problema como o das icterícias, que tanto tem dado que pensar a patologistas das mais variadas escolas.

Em primeiro lugar, a importância dos focos de hepatolise, produtores das fissuras, nem sempre vai de par com a retenção dos elementos da bile. P. HARVIER & CAROLI, a quem se devem tantas contribuïções para estes estudos, no relatório apresentado ao Congresso Internacional da Litíase Biliar de 1932, repartem as icterícias susceptíveis de aparecer nas obstruções calculosas do colédoco em 2 grupos de prognósticos muito diferentes e que exigem do cirur-

gião atitudes também diferentes—o grupo das icterícias calculosas simples e o das hepato-celulares. Ora, nas primeiras, em que dominam os fenómenos mecânicos, podem observar-se colemias muito elevadas, a-pesar-da hepatolise ser de pequena monta; donde, a afirmação: «*les dégénérescences hépato-céllulaires minimes sont hors de proportion avec l'importance des dépôts bilirubiniques*».

Depois, a existência dos deslocamentos nas trabéculas de Remak não obriga a que as coisas se passem inevitàvelmente, como pretende FIESSINGER.

Admitindo que a eliminação comporta 2 tempos, o da acumulação e o da excreção pròpriamente dita, até certo ponto independentes e cujos horários não coincidem, poder-se-ão, talvez, explicar os casos que fogem à regra formulada por FIESSINGER. Nas icterícias hepato-celulares, a eliminação estaria já afectada na sua 1.ª fase, e o corante permaneceria no sangue em forte concentração, pelo menos durante o tempo da prova; nas icterícias mecânicas, não estando do mesmo modo comprometida a capacidade de captação das substâncias corantes pelo parenquima hepático, os números retencionais não seriam tão elevados, porque as quantidades do corante desviadas de novo para o sangue pelas efracções trabeculares seriam muito menores, por ser mais morosa a 2.ª parte do processo eliminador.

Servem de apoio a êste ponto de vista as particularidades da excreção do corante, a que fizemos referência em altura própria.

Citaremos, agora, algumas experiências com outras substâncias, as quais nos trazem argumentos de reforço.

CHIRAY, LESAGE & TASCHNER admitem, em face dos resultados das suas investigações, que a tetraiodofenolftaleína é fixada no fígado, donde sai depois para a bile aos poucos e por forma tal que os gráficos denunciam uma eliminação nitidamente policíclica.

As experiências de MAIRANO & BIANCALANA, com a mesma substância, autorizam idênticas conclusões.

Os estudos de PAVEL, MILCOU & TANASESCO sôbre a hepatogra-

fia sugerem-nas no mesmo sentido. Procurando processo de intensificar a sombra radiológica do fígado, fornecida pela tetraiodofenolftaleína, verificaram que se conseguia mais nítida opacificação à custa de maior impedimento à saída do corante do que à sua fixação, e que êste efeito dissociado se obtinha por meio da morfina, quando administrada em determinadas condições de tempo, relativamente à injecção da substância corante.

Depois de termos verificado os possíveis efeitos da administração prévia de glucose, traduzidos por uma baixa maior ou menor dos valores retencionais nas icterícias, (Obs. VII, VIII, IX e X), mais nos convencemos de que as concepções de FIESSINGER possìvelmente virão a ser remodeladas. Pela demonstrada acção aceleradora da glucose sôbre a eliminação dos corantes pelo fígado (ANTONUCCI, DEMOLE, LIVERANI, BIEDERMANN & BECHER, etc.), seriam, talvez, de esperar outros resultados, se a razão coubesse inteiramente a quem as defende.

Seja qual fôr a explicação a atribuir ao facto, o certo é que ela importa menos do que assinalar a existência e possível utilidade dêste, para o diagnóstico.

Para nosso uso estabelecemos o seguinte esquema:

Resultados normais da prova do rosa bengala com forte hiperbilirrubinemia indicam a existência de icterícia hemolítica (como na Obs. XI) ou, muito mais excepcionalmente, de icterícia de causa mecânica (caso de PARKER STOWE, DELPRAT & WEEKS).

Retenções patológicas, mas baixas em relação à hiperbilirrubinemia, fazem presumir que a icterícia seja predominantemente de origem mecânica (Obs. VIII e casos referidos por SALA-ROIG). Valores mais ou menos paralelos da bilirrubinemia e da retenção do rosa bengala fazem suspeitar afecção em que o parenquima se ache mais directamente interessado (Obs. III, VII, X).

O indicado até aqui não passa de mera sugestão a esclarecer pelo exame clínico ou exames especiais.

A interpretação torna-se, claro está, muito menos fácil, nos

casos intermédios. E, possìvelmente, são os mais freqüentes; mais ou menos cedo os mecanismos patogénicos se intrincam de modo tal que se deverá falar menos em icterícias mecânicas ou hepato-celulares que em icterícias preponderantemente mecânicas ou hepáticas. CACCURI & CHIARIELLO, num artigo recente sôbre a exploração funcional do fígado, pela prova de Bufano, relatam resultados de experiências, pelos quais se vê quam precocemente pode surgir o *deficit* da célula hepática no decurso das icterícias mecânicas.

Contudo, nem tôdas as obstruções se repercutem igualmente sôbre os elementos nobres do fígado — «*Il semble qu'un calcul, qui est, par lui-même, la plus bénigne des causes d'obstruction cholédocienne, soit précisément celle qui retentisse le plus souvent et le plus gravement sur le parenchyme hépatique*» (HARVIER & CAROLI) —, nem as perturbações funcionais assumem gravidade idêntica à das afecções próprias do parenquima hepático. Por essa razão, talvez o tratamento prévio pela glucose possa acentuar a falta de paralelismo nas eliminações, à qual atribuímos o valor de sinal diferencial a favor da origem mecânica das icterícias (1) (Obs. VIII).

Hepatites e Cirroses

Cirroses atróficas

Obs. XII — Tereza O., de 31 anos de idade, doméstica, internada nos Serviços de Patologia Médica de 12-I-932 a 29-I-932.

---

(1) Os resultados apresentados por Willemin, que, contudo, é um dos porta-vozes da opinião de Fiessinger, não parecem absolutamente desfavoráveis à nossa maneira de vêr. Assim, dos seus casos de icterícias por obstrução, naquele em que possìvelmente o factor hepático menos conta (n.º 103), a exploração funcional deu os valores de R. B = 7 e I. B. P. = 19. Noutros, em que o parenquima está mais directamente afectado, os resultados são muito mais concordantes (N.º 92 R. B.= 16,5 e I. B. P. = 20; N.º 119 R. B. = 11,4 e I. B. P. = 17,8).

Exame clínico. — Emmagrecimento, astenia intensa, apirexia, (só nos dias 22 e 23 a temperatura subiu a 37°,5).

Tom sub-ictérico da pele e mucosas.

Dispneia de esfôrço. Choque da ponta no VI espaço, ao nivel da linha axilar anterior.

Frémito sistólico mitral.

Duplo sôpro no foco mitral, ouvindo-se também no foco tricúspide; o sistólico mais intenso e prolongado. Taqui-arritmia (130-140).

Tensões 10,5/7,5 Io = 3. Pulso muito pequeno.

Sensação de afrontamento no epigastro. Dores na mesma região, irradiando em cintura.

Fígado: bôrdo inferior 2 dedos abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar. Bôrdo duro e irregular. A superfície acessível do fígado apresenta-se dura e muito dolorosa. O bôrdo superior indelimitável por causa da macicez da base pulmonar.

Sem sinais de ascite.

Tosse com expectoração muco-purulenta. Macicez das bases pulmonares com diminuïção de murmúrio respiratório. Roncos e sibilos dispersos.

Edemas dos membros inferiores. Oligúria. Indolência dos pontos renais posteriores.

Urina com vestígios de albumina.

Internou-se por motivo dum agravamento de males antigos, que se fez sentir, desde o Natal, por exacerbação de dispneia, aparecimento de enfarte no epigastro, tosse e expectoração muco-purulenta.

Tem tido quási todos os anos, desde criança, surtos reumatismais que a levam à cama. Também, desde muito, se queixa de perturbações cardíacas. Uso moderado de vinho.

Mãi falecida de afecção cardíaca e o pai de tuberculose laríngea. Nove irmãos falecidos de tenra idade.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Taxa ureica do sangue 0,518 gramas.

Reacção de Weber nas fezes: — fortemente positiva.

T. O. faleceu em 29-1 e a necropsia deu os seguintes resultados:

Aderências pleurais. Gânglios traqueo-brônquicos volumosos.

Congestão pulmonar, à direita. Base do pulmão direito fortemente hepatizada.

No pulmão esquerdo, focos de hepatização e edema.

Coração aumentado de volume, parede ventricular esquerda hipertrofiada. Alterações na mitral e tricúspide. Sínfise pericárdica completa.

Fígado diminuído de volume e de consistência aumentada, rangendo mesmo ao corte.

Baço congestionado.

Estômago cheio de sangue. Ulceração arredondada e de bordos calosos.

Rins endurecidos e diminuídos de volume. Cápsula destacando-se com facilidade.

Diagnóstico. — Doença mitral. Miocardite. Cirrose atrófica. Úlcera gástrica.

Exploração da função cromagoga:

R. B. = 10,3

Obs. XIII — Clara D., de 46 anos, doméstica, internada em Clínica Médica de 1-IX-932. a 7-XI-932.

Sintomatologia à entrada:

Emmagrecimento, astenia, ligeira descoloração das mucosas.

Apetite diminuído, relativamente ao que tinha em estado de completa saúde.

Ligeiras cefalalgias de horário irregular. Fotofobia. Formigueiros nas extremidades; môscas volantes. Gânglios pequenos e duros nas regiões mais fàcilmente acessíveis.

Ausência de edemas, de icterícia e de epistaxes.

Língua saburrosa, mau gôsto e muito sêde. Afrontamento quási permanente no epigastro. Eructações e borborigmos. Dejecções diárias de fezes moldadas.

Ascite livre. Rêde venosa supra-umbilical. Hemorróidas.

Fígado duro, com o limite superior no VI espaço e o inferior a 1 dedo abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar, e 2 dedos abaixo do apêndice xifóide, na linha média,

Baço aumentado de volume (ultrapassando de 3 dedos o rebôrdo costal).

Choque apexiano no IV espaço, dentro da linha mamilar.

1.º ruído ensurdecido e soprado no foco mitral. 2.º ruído aórtico clangoroso.

Pulso rítmico, ligeiramente taquicárdico (80 pulsações) e hipotenso 10/6 Io = 2,5.

Tosse e expectoração muco-purulenta. Sinais de bronquite generalizada e de congestão hipostática das bases.

Há já um tempo, vinha emmagrecendo, perdendo o apetite e sentindo afrontramento epigástrico, exacerbado, pelas refeições, quando, por Julho de 1932, sobrevieram alguns sintomas vesicais (disúria com polaciúria), e, após, êles, os primeiros edemas. Localizados êstes, a princípio, aos membros inferiores, estenderam-se, em seguida, às regiões genitais e lombar. Não tardou que também aparecesse ascite, de desenvolvimento rápido, obrigando-a, então, a internamento por necessidade de paracentese.

Aquisição da sífilis aos 26 anos. Um abôrto (?) de pouco tempo. Abusos de álcool, quando rapariga.

Diz ter estado paraplégica e dever a sua cura a injecções de calomelanos. Operada, cêrca de 20 meses antes, por causa dum tumor do útero.

O primeiro homem com quem viveu teve um «ataque» que o vitimou.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame do líquido ascítico:

Albumina por litro	5,500 grs.
Cloretos » »	7,020 grs.
Citose por mm 3	5
Fórmula	linfócitos e glóbulos rubros

Urinas sem albumina nem glucose. Baixa da relação ureica e elevação da úrica.

Evolução. — Fraca reacção ao cianeto de mercúrio e ao *Novasurol.* Necessidade de paracenteses repetidas, espaçadas de poucos dias.

A família, receosa de que a doente morra no Hospital, retira-a a 7-XII para casa, onde vem a falecer poucos dias depois.

Diagnóstico. — Cirrose de Laënnec.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 6,9 I. B. P. = 5,6

Obs. XIV — Manuel B., de 39 anos, alfaiate, internado nas Salas de Clínica Médica de 8-VII-932 a 5-XI-932.

Exame clínico. — Emmagrecimento, astenia acentuada, anorexia. Febrícula.

Tom sub-ictérico das conjuntivas.

Edemas dos membros inferiores.

Pequenas cicatrizes acobreadas no terço inferior das pernas.

Gânglios ínguino-crurais pequenos e indolores.

Língua saburrosa, mau gôsto. Acentuado afrontamento post-prandial.

Rêde venosa tóraco-abdominal. Ventre muito abaülado. Timpanismo. Sinais de ascite.

Fígado: bôrdo superior no 4.º espaço; o inferior, acima do rebôrdo costal, na linha mamilar, e cêrca de 1 dedo abaixo do apêndice xifóide, na linha mediana. Na parte acessível verifica-se aumento de consistência do órgão.

Esplenomegalia leve.

Tosse rara e expectoração mucosa. Á auscultação, murmúrio diminuído nas bases pulmonares. Hiposonoridade ao mesmo nível.

Nada de relêvo no aparelho circulatório.

Oligúria. Urinas avermelhadas e sem albumina.

História da doença. — Em Março anterior começou a sentir-se astenizado. a perder o apetite e a diürese a reduzir-se-lhe. Depois notou edemas nos membros inferiores. Com um tratamento indicado por um médico, estes desapareceram, mas por pouco tempo.

Em Maio o ventre abaúla-se e o regime lácteo pouca influência tem sôbre o novo sintoma. A partir de Junho sofre mesmo um agravamento, que progressivamente se vai acentuando e o traz finalmente ao Hospital.

No seu passado mórbido contam-se duas icterícias, uma das quais surgiu algum tempo depois duma pneumonia. Uso de aguardente.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame do líquido ascítico:

Albumina por litro	14,00 grs.
Cloretos » »	6,455 »

Elementos linfo-monocitários, algumas células endoteliais e bastantes glóbulos rubros.

O doente saíu melhorado em 5-XI-932, com a ascite muito reduzida, mas, em Fevereiro, voltou a piorar. Reinternou-se a 2-VI-933, passando, 2 dias depois, para Clínica Médica.

Desta vez a evolução, desde princípio, mostrou-se menos favorável.

M. B. faleceu a 23-VII-933, após ter tido hematemeses recidivantes e rebeldes a toda a terapêutica.

Diagnóstico: — Cirrose atrófica ascitogénea.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 7,3 I. B. P. = 4,7

Obs. XV — Manuel M., de 41 anos, empregado comercial, internado numa das salas de Clínica Médica de 29-X-933 a 4-XII-933.

Exame clínico. — Emmagrecimento, astenia e hipotermia. Regular coloração da pele e mucosas. Ausência de suores. Tonturas, vertigens e zumbidos. Entorpecimentos dos membros.

Epistaxes. Xantopsia, de quando em quando. Sem icterícia.

Anteriormente havia tido hemeralopia.

Por vezes, cefalalgias de predomínio vesperal.

Mau gôsto, língua saburrosa, eructações e enfartamento epigástrico, com sensação de digestões demoradas.

Ventre volumoso, com rêde venosa suplementar pouco desenvolvida; pequena ascite livre.

Timpanismo do epigastro.

Fígado: bôrdo superior na V costela e o bôrdo inferior 2 dedos acima do rebôrdo costal.

Área esplénica um pouco aumentada.

Dispneia de esfôrço, palpitações, crises dispneicas com mal estar, opressão prè-cordial e palpitações calmadas por salvas e eructações.

Choque apexiano no IV espaço, ao nível da linha mamilar.

Sons mitrais duros e 2.º aórtico duro. N.º de pulsações = 80; tensões de 13,5/8 Io = 6.

Sem sintomas objectivos de interêsse no aparelho respiratório.

Tendência à oligúria com anisúria. Urinas sem albumina nem glucose.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Foi para a Guerra em 1917 e, durante algum tempo, sentiu-se perfeitamente bem. Um ano depois foi gazeado.

Por êste motivo e porque bebia rum, começou a perder o apetite e as fôrças, a emmagrecer e a queixar-se, de quando em vez, de dores no hipocôndrio direito.

Regressado a Portugal, fez parte do Corpo de Polícia, mas a sua saúde em breve se ressentiu da exposição ao mau tempo e da irregula-

ridade nas horas das refeições. Foi presente a uma junta médica e dado por incapaz para o serviço.

Há cêrca de meio ano apareceram edemas nos membros inferiores e dispneia de esfôrço. Recentemente (2 meses antes da entrada), o ventre começou a aumentar e, pouco depois, surgiram dores no abdómen (parte inferior e no hipocôndrio direito). Foi consultar um médico. A conselho dêste internou-se no Hospital de Santo António por ter, muito provàvelmente, de lhe ser feita a evacuação da cavidade peritoneal. Entrou a 19-X, e, com o tratamento pelo *Salirgan*, a idea da paracentese foi posta de parte, tais os benefícios que desde logo colheu.

Icterícia em 1922. Uso de vinho às refeições. Antes da sua partida para França, abusava de bebidas brancas.

Antecedentes de família sem interêsse.

Evolução.— Com as injecções de *Salirgan* a ascite desapareceu por completo. O doente saíu com melhoras bem reconhecíveis, que se mantiveram, pelo menos, alguns meses depois, como verificámos uma vez que por êle fomos procurados.

Diagnóstico. — Cirrose atrófica ascitogénea.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 4 I. B. P. = 4,3

Obs. XVI — Maria do C., de 70 anos de idade, doméstica, internada nos serviços de Patologia Médica de 2-I-934 a 3-III-934.

Exame clínico.— Astenia, mal-estar, anorexia e febrícula inconstante. Edemas dos membros inferiores.

Telangiectasias das regiões malares.

Tom sub-ictérico da pele e mucosas.

Vómitos alimentares; dores abdominais espontâneas, sobretudo ao nível dos hipocôndrios.

Diarreia; fezes pouco coradas. Tenesmo rectal e hemorróidas.

Fígado: bôrdo superior no VI espaço e bôrdo inferior sob o rebôrdo costal, na linha médio-clavicular. Ausência de variações sensíveis da sonoridade abdominal com as mudanças de posição.

Baço parecendo normal.

Oligúria com anisúria. Urinas de côr carregada, sem albumina.

Ruídos cardíacos um tanto ensurdecidos. Pulso pequeno e taquicárdico. Tensões arteriais de 13/6 Io = 3.

Tosse e expectoração. Sinais estetacústicos de bronquite.

Refere que a sua doença começou, há cêrca de 2 meses, com anorexia, dores abdominais, diarreia abundante, entrecortada de curtos períodos de obstipação.

Abuso de vinho e aguardente.

O pai morreu «hidrópico». Nada mais de interêsse nos seu antecedentes de família.

Exame do líquido ascítico:

Albumina por litro	15,000 gramas
Cloretos » »	6,142 »
Raros linfocitos.	

Taxa ureica do sangue: 0,129 gramas por litro.

Evolução. — Aumento de volume do ventre com aparecimento de ascite. Edemas mais acentuados e mais extensos. Agravamento do estado geral e rebeldia da oligúria ao cianeto e ao *Novasurol.*

Diagnóstico. — Cirrose atrófica ascitogénea.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

5 dias depois e precedida da ingestão de 80 gramas de glucose	R. B. = 11,1	I. B. P. = 6,6
	R. B. = 12	I. B. P. = 8

Obs. XVII — Domingos C., 40 anos de idade, sapateiro, internado nos Serviços de Clínica Médica de 20-II-934 e 9-VII-934.

Emmagrecimento, astenia, febrícula, apetite reduzido, ligeira cianose labial, gengivorragias e arrefecimento das extremidades.

Ausência de icterícia, de prurido e de epistaxes.

Insónias, pesadelos e representações zoópsicas.

Trémulo de pequena amplitude.

Cicatriz de contôrno hiperpigmentado na perna direita.

Mau gôsto, língua saburrosa. Afrontamento post-prandial, azia, pirose, regurgitações e, raras vezes, vómitos.

Fezes de cheiro fétido e um pouco descòradas.

Puxos e tenesmo rectal.

Ventre volumoso, rêde venosa suplementar, mais desenvolvida nos flancos. Hemorróidas.

Fígado: limitado entre o V espaço e um dedo acima do rebôrdo costal.

Baço aumentado.

Choque apexiano no IV espaço, dentro da linha mamilar; 2.º ruído aórtico duro e 1.º levemente soprado. Taquicardia; tensões de 13/8 Io=5.

Tosse e expectoração. Sinais de bronquite difusa, de condensação do vértice pulmonar direito e de congestão das bases.

Reflexos ósteo-tendinosos normais.

Desde muito tempo vinha sentindo perturbações gastro-intestinais, tributárias dos seus hábitos alcoólicos inveterados (náuseas pela manhã, mau gôsto, ardência no epigastro, pirose, etc.).

Há 6 meses, agravamento desta sintomatologia e exacerbação dos seus padecimentos hemorroidários. Internou-se na enfermaria 1 Fac., para ser operado duma hérnia inguino-escrotal, mas, quando chegou a oportunidade da intervenção, não quis sujeitar-se a ela e pediu alta (29/XII/934). Dois dias depois da saída, notou edemas nos membros inferiores, seguidos, dentro de pouco, do aparecimento de ascite.

A-pesar-de reconhecer que as bebidas lhe faziam mal, não teve a fôrça de vontade para as pôr completamente de parte.

A 29/I/934, veio a uma consulta hospitalar com acentuada dispneia e o ventre muito volumoso. Aconselharam-no a internar-se.

Regressou a casa, aguardando chamamento, e, nessa mesma noite, teve uma abundante hematemese. A 5-II, deu entrada para uma enfermaria não escolar, e a 20-II, foi transferido para Clínica Médica.

Abusos de álcool desde muito tempo.

Pai e quatro irmãos falecidos com tuberculose pulmonar. Cinco filhos morreram em tenra idade, de perturbações intestinais.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame do líquido ascítico:

	2-III-934	20-VII-934
	grs.	grs.
Albumina por litro	18,00	5,20
Cloretos » »	6,435	7,020
Gorduras e lipídios		0,233
Elementos celulares por mm3	43,8	20,2
Fórmula	linfocitos, raras células endoteliais e alguns glóbulos rubros.	linfocitos, células endoteliais e alguns glóbulos rubros.

Evolução. — Durante o seu internamento em Clínica Médica, 11 vezes teve de ser paracentesado, sendo evacuadas quantidades variáveis de líquido (mínimo de 9,5 litros e máximo de 19,3). Ineficácia dos diuréticos mercuriais (cianeto de mercúrio, *Novasurol* e *Salirgan).* Á saída, o estado do doente era nada melhor do que à entrada.

Diagnóstico. — Cirrose atrófica de Laënnec.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

	R. B. = 10,5	I. B. P. = 2,1
5 dias depois e precedida da ingestão de 80 gramas de glucose	R. B. = 9,6	I. B. P. = 2,1

Obs. XVIII — José F. C., de 40 anos de idade, pescador, internado em Clínica Médica de 6-XI-934 a 13-XII-934.

Exame clínico. — Emmagrecimento, astenia, inaptidão para o trabalho, descoloração das mucosas. Febre (tendo atingido 38°,7). Relativo apetite.

Ausência de suores. Congestão das regiões malares e telangiectasias nas faces e no dorso do nariz.

Gânglios duros e móveis.

Mau gôsto, língua saburrosa e secura da bôca. Eructações freqüentes; borborigmos. Duas dejecções por dia, de fezes duras e amareladas. Ventre volumoso, rêde venosa abdominal e ascite livre.

Fígado: bôrdo superior no V espaço e o inferior 2 dedos acima do rebôrdo costal, na linha mamilar.

Baço: desde o VII espaço, na linha axilar média, a 1 dedo abaixo da horizontal do umbigo, duro, móvel e de desenvolvimento sobretudo em sentido vertical.

Dispneia de esfôrço e palpitações. 1.º ruído aórtico ensurdecido e 2.º duro. Pulso rítmico e taquicárdico. Tensões de 11,5/8 Io = 4.

Tosse e expectoração bacilífera (n.º 7 da escala de Gaffky).

Sinais estetacústicos bilaterais de tuberculose em período de fusão, (confirmação radiológica).

História da doença. — Notara, mês e meio antes, o ventre aumentado de volume. Como nesse dia tinha feito grandes excessos de bebidas, imaginou que era uma conseqüência passageira e, dentro em breve, se veria livre dêsses incomodos. O ventre, porém, continuou a aumentar, e, quando a ascite o impossiblitava de trabalhar, consultou um médico.

Foi-lhe aconselhado o internamento, e, em fins de Outubro, veio ao Hospital para êsse fim.

Hábitos alcoólicos francos.

Sem outros antecedentes de importância.

Exame do líquido ascítico:

Albumina por litro	6,800 gr.
Cloretos » »	6,435 »
Alguns linfocitos e raras células endoteliais	

Hemograma:

Hemoglobina	89 %
Glóbulos rubros por mm3	5.352.000
» brancos	16.400
Granulocitos neutrófilos	89,00 %
» eosinófilos	0,20 %
Mastleucocitos	0,00 %
Linfocitos	5,00 %
Monocitos	5,20 %
Células de Rieder	0,60 %
Proeritroblastos	2
Eritroblastos basófilos	4
Plasmazellen	2

Evolução. — Francamente desfavorável.

Diagnóstico. — Cirrose atrófica hiperesplenomegálica. Tub. pulm.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 4,8 I. B. P. = 5,1

Obs. XIX — Claudio S., 19 anos, sapateiro, internado em Clínica Médica de 11-X-933 a 24-I-934.

Exame clínico. — Palidez, emmagrecimento, astenia, apirexia. Apetite conservado. Abóbada palatina escavada, esbôço de tubérculo de Carabelli, prognatismo alvéolo-dentário superior. Micropoliadenia.

Infantilismo.

Dores difusas no ventre. De quando em quando, crises de diarreia com puxos e tenesmo rectal. Por vezes, muco à mistura com as fezes. Ventre alargado na sua parte superior. Sem ascite nem rêde venosa suplementar. Timpanismo dos ângulos cólicos, sobretudo do direito.

Fígado reduzido (limite superior no V espaço; o inferior, de localicalização difícil, pelo timpanismo do andar superior do abdómen, marca-se, com certeza, acima do rebôrdo costal).

Baço aumentado de volume (do VII espaço, na linha axilar anterior, a 2 dedos abaixo do rebôrdo costal), desenvolvido no sentido vertical, duro e um pouco móvel.

Tem, desde alguns anos, perturbações intestinais, caracterizadas por crises de diarreia com dores, puxos e tenesmo rectal. Núnca seguiu regime conveniente porque as suas condições de vida não lho permitiam. Há um ano essas crises começam a visitá-lo mais freqüentemente e com tôda a sintomatologia mais marcada. Após agravamento progressivo, veio a uma consulta hospitalar, tentando o internamento. Como, porém, apresentava alguns sinais torácicos, teve de esperar o resultado da análise da expectoração, anunciando baciloscopia negativa, para conseguir o seu objectivo.

Entrou para uma enfermaria Geral e, já aí, deu conta da tumefacção do hipocôndrio esquerdo, para a qual chamou a atenção dos respectivos clínicos.

A princípio, negou que fizesse abusos de álcool, mas, por fim, entrou no caminho da confissão. Aos 11 anos teve uma erupção papulosa nos membros inferiores; aos 14, uma doença febril de origem intestinal.

A mãi queixa-se de freqüentes cefalalgias. Tem, além disso, bronquite e laringite crónicas,

Três irmãos falecidos em tenra idade com perturbações intestinais.

Saíu, depois duma permanência de mais de 3 meses em Clínica Médica, muito melhorado. Conservou-se ainda bem durante algum tempo, mas, com os desmandos alimentares, voltaram a agravar-se as perturbações digestivas.

A 3 de Março, deu entrada na enfermaria 3, donde se retirou, ao cabo de 2 meses e meio, com bom estado geral e a sintomatologia intestinal muito mais atenuada.

Em Setembro, mais uma vez por causa de desvios de regime, começou a emmagrecer e a perder o apetite, ao mesmo tempo que o ventre ia aumentando de volume. Veio, passado algum tempo, a uma consulta do Hospital, e, poucos dias depois, encontrava-se internado.

Quando pela 2.ª vez entrou para a Clínica Médica, em 18-X-934, apresentava-se com a sintomatologia geral agravada, em relação à do 1.º internamento, e, além disso, com ascite volumosa e com rêde venosa suplementar.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame parasitológico do sangue: — negativo (24-XI-933).

Exame citológico da polpa do baço, obtida por punção:

Numerosos linfocitos e alguns linfoblastos. Monocitos. Alguns granulocitos eosinófilos e raros neutrófilos. Plasmazellen e algumas células endoteliais. Numerosas plaquetas.

Exame parasitológico de polpa esplénica: — negativo.

Prova de espleno-contracção à adrenalina: aumento da hemoglobina e dos glóbulos rubros circulantes.

Hemogramas:

	8-XI-33	9-I-34	22-X-34
Hemoglobina	35 %	50 %	55 %
Glóbulos rubros	3.408.000	3.864.000	4.380.000
» brancos	1.500	1.600	3.520
Plaquetas	104.000	86.000	72.000
Valor globular	0,6	0,86	0,83
Granulocitos neutrófilos	62,74 %	60,00 %	77,77 %
» eosinófilos	18,18 %	24,00 %	4,42 %
Mastleucocitos	1,36 %	0,00 %	0,44 %
Linfocitos	9,09 %	9,00 %	12,38 %
Monocitos	7,27 %	7,00 %	4,99 %
Células de Rieder	1,36 %	0,00 %	0 %
	Células endoteliais 2/440 contagens. Anisocitose rubra.	Anisocitose rubra.	Ligeira anisocitose.

Exame do líquido ascítico: (8-XI-934)

Albumina por litro	5,20 gramas
Cloretos » »	6,435 »

Numerosos glóbulos rubros, bastantes linfocitos e algumas células endoteliais.

Diagnóstico. — Cirrose atrófica hiperesplenomegálica.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

A quando do 1.º intern. na Cl. Med. R. B. = 3,5 I. B. P. = 4

» » » 2.º » » » » R. B. = 3,2 I. B. P. = 4,2

Obs. XX. — José R., de 81 anos, envernizador, internado nos Serviços de Clínica Médica de 5-IX-934 a 22-IX-934.

Ligeiro emmagrecimento, astenia. Sem hemorragias.

Côr sub-ictérica das conjuntivas.

Circulação venosa suplementar. Ascite.

Fígado: não se palpa por causa da ascite; parece, no entanto, encontrar-se atrofiado.

Baço aumentado.

Oligúria. Urinas sem albumina.

Cêrca de um ano antes, tinha tido já ascite, que um tratamento pelo *Novasurol* fez desaparecer. Há 5 para 6 semanas, o ventre voltou a avolumar-se, e, para tratamento mais cuidado, procura internar-se no Hospital.

Hábitos etílicos. Nega aquisições venéreas.

Sob a acção do *Novasurol* a diürese sobe imediatamente; o derrame entra em franca reabsorção.

O doente, contudo, por não querer sujeitar-se ao regíme instituído, pede alta antes das melhoras se acentuarem.

Diagnóstico. — Cirrose atrófica ascitogénea,

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 5,9 I. B. P. = 5

Cirroses hipertróficas

Obs. XXI — José F. S., de 41 anos de idade, motorista, internado nos Serviços de 2.ª Clínica Médica de 27-V-933 a 15-IX-933.

Exame clínico. — Emmagrecimento, astenia acentuada, apetite reduzido, suores nocturnos, febre moderada.

Venosidades nas regiões malares.

Epistaxes e gengivorragias pequenas.

Pequenas cicatrizes acobreadas nas pernas. Micropoliadenia.

Língua saburrosa, mau gôsto. Enfarte post-prandial. Dores espontâneas na região hepática.

Rêde venosa tóraco-abdominal.

Fígado: bôrdo superior no V espaço; o inferior atinge a horizontal do umbigo. Dor à palpação da superfície hepática.

Dejecções diárias de fezes duras e esbranquiçadas.

Baço: bôrdo ântero-superior no VIII espaço, sob a linha axilar.

À auscultação do aparelho respiratório, notam-se: rudeza do murmúrio, nas partes superiores, e diminuïção acompanhada de sarridos, nas bases.

Nada de particular à auscultação cardíaca.

Desde 10 anos, queixa-se de falta de apetite, afrontamento post-prandial e bastante sêde. Há 2 anos o enfarte tornou-se maior e o apetite mais reduzido. Nos últimos 6 meses a astenia e a anorexia aumentaram, e apareceram regurgitações, tonturas, insónias, dispneia de esfôrço e tosse com expectoração. Depois de tentar várias medicações sem resultado, resolveu internar-se no Hospital.

Escrófulas em criança. Febre tifoide. Aquisições venéreas (cancro duro, blenorragias e adenites). Hábitos etílicos francos.

Antecedentes de família com escasso interêsse.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Pesquisa do bacilo de Koch na expectoração: — negativa.

Diagnóstico. — Cirrose hipertrófica. Bronquite crónica.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 6,3

Obs. XXII — António F., de 22 anos de idade, trabalhador, internado em Clínica Médica de 13-VIII-932 a 14-V-933.

Emmagrecimento, astenia acentuada, apetite reduzido, palidez, suores abundantes, febrícula. Micropoliadenia.

Língua saburrosa, mau gôsto. Acentuado enfartamento post-prandial, eructações. Rêde venosa tóraco-abdominal. Ascite.

Fígado: bôrdo superior no V espaço e o inferior um dedo abaixo do rebôrdo costal. Lobo esquerdo volumoso e bosselado.

Baço um pouco aumentado.

Choque da ponta no IV espaço intercostal, para dentro da linha mamilar. No foco mitral, ruídos ensurdecidos. No foco aórtico, 2.º som batido e desdobrado. Freqüência: 84 pulsações. Tensões 12/7 Io = 6.

No aparelho respiratório: sinais de congestão das bases.

Anisúria. Baixa da relação de sulfo-conjugação. Hipoazotúria.

Em Fevereiro de 1931 perde o apetite, começa a emmagrecer e a queixar-se de mau gôsto, sêde, regurgitações aquosas, obstipação, suores abundantes e insónias.

Em Abril nota o ventre a abaülar-se, ao mesmo tempo que o apetite mais se reduz. Em julho aparecem edemas e a diürese baixa acentuadamente. É então que recolhe à enfermaria 3 do Hospital de Santo António. Os derrames reabsorvem-se parcialmente, mas não se evita a necessidade

de paracentese. Em 31-XII sai do Hospital com ascite ligeira, diürese variável e estado geral mais ou menos satisfatório. À custa da dieta prescrita e do uso de infusos diuréticos, passa razoàvelmente e consegue trabalhar.

Depois cansa-se do regime, abandona-o, e de novo voltam os edemas e a ascite, que, em Maio e Julho, é evacuada numa consulta hospitalar.

Em Agosto entra para os Serviços da Clínica Médica.

Etilismo franco. Sem aquisições venéreas.

Nove irmãos falecidos na adolescência; três em tenra idade.

Evolução. — Melhoras muito notáveis com o cianeto de mercúrio e o método de Whipple (desaparecimento de ascite, regularização da diürese, à volta de cifras normais, aumento de pêso, do apetite e das fôrças, etc.).

Diagnóstico. — Cirrose hipertrófica ascitogénea.

Exploração das funções cromagoga e biliar (poucos dias antes da saída):

R. B. = 4 I. B. R. = 3

Obs. XXIII — Joaquina C., de 49 anos, doméstica, internada nos Serviços de Patologia Médica de 19-VI-933 a 19-VIII-933.

Exame clínico. — Astenia, emmagrecimento, apirexia, apetite conservado.

Ventre volumoso. Rêde venosa abdominal. Ascite livre.

O fígado não se limita com facilidade, mas parece aumentado.

Cianose. Edemas dos membros inferiores.

Choque apexiano no VI espaço, na linha axilar anterior.

Ruídos cardíacos acentuados no foco mitral. 2.º ruído vibrante e desdobrado nos focos da base.

Pulso rítimo, taquicárdico (92). Tensões de 14,5/8 Io = 5.

Sem tosse nem expectoração.

Sinais de derrame na base direita.

Oligúria. Urinas sem albumina.

Há cêrca de 1 ano teve dispneia de esfôrço e edemas dos membros inferiores, que cederam fàcilmente aos regimes lácteo e descloretado. Mais tarde reapareceram os mesmos sintomas, e em Dezembro surgiu a ascite.

Antecedentes de pouco interêsse.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame do líquido ascítico:

	grs.
Albumina por litro	24,500
Cloretos » »	7,312
Pigmentos biliares	contém

Numerosos linfocitos, alguns monocitos e bastantes células endoteliais. Glóbulos rubros.

Exame do líquido pleural (com Rivalta positiva):

Albumina por litro	30,000
Cloretos » »	6,435

Alguns linfocitos e raras células endoteliais. Abundância de glóbulos rubros.

Ausência do bacilo de Koch.

Diagnóstico. — Cirrose hipertrófica. Miocardite. Pleurisia.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 7

Obs. XXIV — Cecília C. R, de 50 anos de idade, mulher de recados, internada nos Serviços de Clínica Médica de 31-V-933 a 14-VII-933.

Exame clínico: — Emmagrecimento, astenia, anorexia, febrícula, ligeira descoloração das mucosas. Insónias.

Côr sub-ictérica. Anteriormente teve xantopsia. Ausência de prurido. Epistaxes e gengivorragias. Aparecimento fácil de manchas equimóticas.

Edemas dos membros inferiores.

Gânglios palpáveis nas regiões cervicais e inguinais.

Mau gôsto e mau hálito. Raras vezes, vómitos biliosos.

Dejecções diárias, fétidas e um pouco descòradas.

Ventre volumoso com rêde venosa suplementar; ascite livre.

Fígado: bôrdo superior na V costela; bôrdo inferior 2 dedos abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar, e, na linha média, um pouco abaixo do meio da distância xifo-umbilical.

Baço hipertrofiado, palpando-se 2 dedos abaixo do rebôrdo costal.

Sem sintomas subjectivos cardíacos. 1.º ruído aórtico levemente soprado e 2.º duro. Taquicardia (à roda de 100 pulsações). Tensões 16/8 Io = 6.

Nada de importância no aparelho respiratório.

Oligúria. Urinas carregadas, sem albumina.

História da doença. — Andava, desde algum tempo, com anorexia,

mal-estar, grande fatigabilidade e perturbações gástricas, quando, em Novembro de 1932, começaram a notar-lhe a côr icterica das conjuntivas, face, mãos, etc.. Completavam a sintomatologia: ardência no epigastro, diarreia e vómitos esverdeados. Assim andou, algum tempo, com alternativas na intensidade da coloração ictérica.

Ensaiou vários remédios em voga contra a icterícia, e não colheu benefícios. A doente atribue, mesmo, ao seu uso o aumento do volume do ventre, que começou a notar em Março de 1933.

Depois apareceram edemas dos membros inferiores e da região genital. A 24-V-933, deu entrada no Hospital, passando, 7 dias depois, para os Serviços da Clínica Médica.

No passado mórbido, nada de relêvo. Bebia vinho às refeições e, por vezes, fora delas. Cinco abortos da mãi e polimortalidade dos irmãos.

Reacção de Wassermann no sangue: - negativa.

Taxa ureica no sangue . . . . . 0,183 gramas

Exame do líquido ascítico:

Albumina por litro	10,000
Cloretos » »	6,727

Linfocitose acentuada; alguns monocitos e células endoteliais.
Pesquisa do bacilo de Koch: negativa.

Diagnóstico.— Cirrose hipertrófica ascitogénea.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 9,8 I. B. P. = 16,8

Obs. XXV. — Manuel J. G., de 10 anos de idade, internado em Clínica Médica de 16-III-934 a 9-VII-934.

Exame Clínico. — Emmagrecimento, astenia, ligeira descoloração da pele e das mucosas, apetite conservado e apirexia.

Um ano antes, teve epistaxes freqüêntes e abundantes.

Formigueiros e entorpecimentos dos membros, sensação de dedo morto.

Zumbidos, môscas volantes, tonturas e vertigens.

Abóbada palatina um pouco escavada, dentes serrilhados e gânglios duros nas regiões cervicais, axilares e ínguino-crurais.

Língua ligeiramente saburrosa. Duas dejecções por dia, moles.

Ventre volumoso. Sem rêde venosa suplementar, na parede abdominal.

Sem ascite.

Timpanismo peri-umbilical.

Fígado: bôrdo superior no V espaço; o inferior palpa-se 3 dedos abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar, e cêrca de 2 dedos acima do umbigo, na linha xifo-umbilical. Bôrdo duro, cortante e um pouco sensível à pressão.

Baço duro, móvel, indolor e muito aumentado de volume (da VII costela a um dedo abaixo do rebôrdo costal).

Palpitações e ligeira dispneia de esfôrço. Hiperfonese do 2.º som aórtico. Número de pulsações: 76. Tensões arteriais: 12,5/7 Io=3.

Poliúria. Albuminúria franca, mas variável de dia para dia.

História da doença. — Aos 7 anos, foram notados os primeiros edemas, ao nível da face, os quais, por estarem muito sujeitos a grandes variações, não preocuparam os pais do doente. Só quando eram extensos e de grande volume, foi ouvida a opinião dum médico, cujos conselhos, de resto, não foram seguidos. Por isso, quando foi trazido ao Hospital, vinha em anasarca e com grande albuminúria.

Saíu, 6 meses depois, muito melhorado, sem edemas, no entanto com o ventre sempre volumoso. Passado algum tempo, voltou a uma consulta hospitalar, onde indicaram a conveniência de tornar a internar-se.

Sôbre a altura em que teriam surgido as modificações de volume. do fígado ou do baço, não se colhem indicações algumas.

Sabe-se, contudo, que, no boletim que documenta a sua passagem pela enfermaria 3, estão já registadas estas alterações (bôrdo inferior do fígado 1 dedo abaixo do rebôrdo costal, e baço ultrapassando-o em 2 dedos).

Etilismo moderado.

A mãi teve 2 abortos; queixa-se também de freqüentes cefaleias.

Quatro irmãos do doente, saüdaveis.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Taxa ureica do sangue. — 0,213 gramas por litro.

Exame de urinas (27-III-934). — Albumina: 3 gramas por litro; no sedimento: algumas células renais, alguns cilindros granulosos e alguns glóbulos rubros. Baixa da relação de sulfo-conjugação.

Hemograma (10-IV-934):

Hemoglobina	55 %
Glóbulos rubros por mm3	4.280.000
» brancos » »	11.200
Valôr globular	0,85

Granulocitos neutrófilos	46,75 %
» eosinófilos	13,75 %
Mastleucocitos	0,50 %
Linfocitos	36,25 %
Monocitos	2,50 %
Células de Rieder	0,25 %

Diagnóstico. – Cirrose hipertrófica. Nefrite crónica.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 1,5 I. B. P = 1,7

Obs. XXVI. — Alfredo M., de 37 anos de idade, barbeiro, internado nos Serviços de Clínica Médica de 22-V-934 a 6-X-934.

Exame clínico. – Emmagrecimento, astenia intensa, descoloração das mucosas.

Apetite reduzido, apirexia, arrefecimento das extremidades.

Ausência de prurido e de epistaxes. Venosidades nas regiões malares.

Micropoliadenia. Dupla hérnia ínguino-escrotal.

Mau gôsto, língua ligeiramente saburrosa. Afrontamento post-prandial, azia e regurgitações. Não tem vómitos de sangue, mas já os teve.

Dejecções diárias de fezes moldadas.

Ventre volumoso. Circulação venosa suplementar muito desenvolvida.

Ascite livre. Ausência de hemorróidas.

Fígado: bôrdo superior no V espaço, bôrdo inferior 3 dedos abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar, e 4 dedos abaixo do apêndice xifóide, na linha mediana. Duro, de bôrdo constante, de superfície irregular e sensível, particularmente ao nível do lobo esquerdo.

Área esplénica nìtidamente aumentada.

Opressão precordial, palpitações e dispneia de esfôrço.

Choque da ponta no IV espaço, dentro da linha mamilar. Ruídos cardíacos enfraquecidos, no foco mitral. No foco aórtico, 2.º ruído duro e desdobrado.

Turgescência das jugulares. Flexuosidades das artérias temporais.

Pulso de frequência aproximadamente normal e hipotenso (10/6,5 Io = 3,5).

Em 1924 o ventre começou a aumentar de volume, lenta mas progressivamente. Com um regime apropriado e com o uso de lactose e injecções de cianeto de mercúrio, o ventre retomou as dimensões normais.

A reincidência no abuso de bebidas alcoólicas não permitiu que as melhoras fôssem duráveis. Recolheu ao Hospital de Santa Marta, em Lisboa, donde, à custa de injecções de *Novasurol,* saíu livre da ascite com que tinha entrado. Em 1926 reapareceu o derrame e a terapêutica instituída não produziu efeitos tão brilhantes como de qualquer das outras vezes. Contudo, em 1930, reabsorveu-se espontâneamente, para se reproduzir, de novo, em 1931, agora acompanhado de sintomas gástricos (azia, pirose e regurgitações) e de fenómenos cardíacos (palpitações e opressão prè-cordial). A conselho de vários médicos que foi consultando, resolveu internar-se no Hospital.

Abuso de bebidas brancas. Em Abril teve uma hemiparesia direita, de que conserva ligeiros vestígios.

Reacção de Wasserman no sangue: — negativa.

Evolução. — A ascite, a princípio, mostrou-se rebelde; contudo, depois passou a ceder francamente ao *Neptal.* Pouco existia dela, quando o doente abandonou os Serviços.

Diagnóstico. — Cirrose hipertrófica ascitogénea.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

Nos primeiros tempos do internamento	R. B. = 5,8	I. B. P. = 2,9
5 dias depois, com ingestão prévia de glucose	R. B. = 4,1	I. B. P. = 2,8
Nos ultímos tempos do internamento .	R. B. = 4	I. B. P. = 1,8
5 días depois, com ingestão prévia de glucose	R. B. = 2,8	I. B. P. = 1,8

Obs. XXVII – Armando J. M. C., de 17 anos de idade, trabalhador, internado nos Serviços de 2.ª Clinica Médica de 2-V-934 a 4-VIII-934.

Exame clínico. — Emmagrecimento, astenia, apetite conservado, descoloração da pele e das mucosas, suores nocturnos abundantes.

Cefalalgias irregulares e pouco freqüentes.

Epistaxes.

Ligeiras irregularidades de implantação dentária. Abóbada palatina escavada. Micropoliadenia. Edemas dos membros inferiores e da região lombar.

Língua ligeiramente saburrosa; ligeiro afrontamento post-prandial. Anteriormente, tinha tido azia, pirose e regurgitações azêdas.

Ventre volumoso, rêde venosa suplementar no abdómen, ascite livre.

Sem hemorróidas.

Fígado. — Bôrdo superior no V espaço; bôrdo inferior 2 dedos abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar, e um pouco mais de 4 dedos do apêndice xifóide, na linha média. Bôrdo cortante e um pouco sensível à pressão.

Sem tosse, expectoração ou dores torácicas.

Sinais de derrame pleural, à direita.

Dispneia de esfôrço, palpitações. Choque da ponta no IV espaço, ao nível da linha mamilar. Ruídos cardíacos ensurdecidos, no foco mitral; 2.º aórtico duro e, por vezes, desdobrado.

Taquicardia (à volta de 100 pulsações). Tensões de 12/7 Io = 3.

Diürese regular. Urinas sem albumina.

História da doença. — Em Fevereiro de 1933 foi atropelado, sofrendo graves lesões internas (teve febre, hemorragias urinárias e talvez contusão abdominal). Ao fim de 23 dias, regressou a casa para convalescença. Cêrca de 15 dias depois, começou a trabalhar, mas, embora lhe reservassem serviços ligeiros, não os cumpria sem dificuldade (dispneia, palpitações, fadiga acentuada), e, ao fim de poucas semanas, teve mesmo de desistir. A conselho médico e depois de ter tomado umas injecções antiluéticas, fêz uma cura de repouso na aldeia.

Em Janeiro de 1934 apareceu ascite, que, aos poucos, se foi desenvolvendo, chegando a provocar-lhe dispneia de decúbito.

Etilismo moderado. Sem outros antecedentes dignos de referência.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame do líquido pleural:

Albumina por litro	27,000 gramas
Cloretos » »	6,727 »
Citose por mm3	49,2

Linfocitose acentuada, alguns monocitos e células endoteliais. Alguns glóbulos rubros.

Evolução. — O doente saíu dos Serviços de Clínica Médica muito melhorado. A ascite, em particular, tinha-se completamente reabsorvido.

Diagnóstico: — Cirrose hipertrófica ascitogénea. Pleurisia.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

Nos primeiros tempos do internamento R. B. = 4,7 I. B. P. = 4,9

5 dias depois, com ingestão prévia de glucose. . . . . R. B. = 2,6 I. B. P. = 3,5

Poucos dias antes da saída (já sem ascite). . . . . R. B. = 3,9 I. B. P. = 5,3

5 dias depois, com ingestão prévia de glucose . . . . . R. B. = 2,5 I. B. P. = 4,3

Obs. XXVIII — Maria S. P., de 36 anos, doméstica, internada nos Serviços da 2.ª Clínica Médica de 2-VIII-934 a 2-X-934.

Exame clínico. — Anorexia, astenia, emmagrecimento, sêde, palidez, cefaleias, queda do cabelo, dores osteocópicas; gânglios volumosos nas regiões cervicais, axilares e inguino-crurais.

Mau gôsto, regurgitações azêdas, vómitos, dores abdominais difusas.

Rêde venosa tóraco-abdominal, ascite livre.

Fígado: bôrdo superior no IV espaço; o bôrdo inferior do lobo direito parece estar junto do rebôrdo ou um pouco abaixo. O lobo esquerdo avança até 4 dedos abaixo do rebôrdo.

Baço: vindo do 7.º espaço intercostal, na linha axilar, até à horizontal do umbigo.

Choque da ponta no IV espaço, na linha mamilar.

No foco mitral, ligeiro sôpro sistólico. No foco aórtico, sôpro sistólico e dureza do 2.º ruído.

Freqüência do pulso: 80. Tensões 11/7 Io = 4.

Em Maio começou a perder o apetite, a sentir-se enfraquecida e a queixar-se de cefaleias e insónias. Depois surgiram vómitos, afrontamento com as refeições, obstipação e diminuïção da diürese.

Em princípios de Julho notou edemas nos membros inferiores e, passado pouco tempo, o aumento de volume do abdómen.

Nos seus antecedentes nada mais há a registar do que um etilismo franco.

Reacção de Wassermann no sangue: — fortemente positiva.

Evolução muito favorável (desaparecimento completo da ascite e melhor estado geral). A doente entra de novo, a 23-I-935, para Clínica Médica, por causa dum surto reumatismal, e verifica-se que a ascite se não reproduziu.

Diagnóstico. — Cirrose hipertrófica ascitogénea.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 7 I. B. R. = 6,6

5 dias depois, com ingestão prévia de glucose . . . . . R. B. = 4,2 I. B. P. = 6

Obs. XXIX. — Madalena B. M., de 41 anos, doméstica, internada nos Serviços de Clínica Médica de 22-IX-934 a 30-XI-934.

Exame Clínico. — Apetite reduzido, sêde, astenia acentuada, insónias.

Tom sub-ictérico das conjuntivas.

Edemas dos membros inferiores.

Micropoliadenia.

Língua saburrosa. Afrontamento post-prandial.

2 dejecções por dia, de fezes pastosas, amareladas e fétidas.

Rêde venosa tóraco-abdominal, ascite.

Fígado aumentado de consistência e de volume (bôrdo superior no IV espaço, e o inferior ao nível do rebôrdo costal).

Esplenomegalia.

Nada de interêsse nos aparelhos respiratório e circulatório.

Sentiu os primeiros sintomas da sua doença (perda de apetite, mal-estar, sêde, etc.), cêrca de 4 meses antes do seu internamento.

Um mês depois, apareceu icterícia acentuada, com urinas carregadas e fezes amarelo-claras. Continuou a trabalhar por casa, mas, em breve, a astenia, que ia progredindo, obrigou-a a recolher à cama.

Em Setembro surgem os edemas e a ascite, que a trazem, pouco tempo depois, para o Hospital.

Etilismo franco.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Análise de urina: indicanúria, baixa da sulfo-conjugação e hipoazotúria.

Evolução. — Com a terapêutica pelo *Novasurol* e pelo fígado de vitela obtêm-se resultados evidentes: a diürese aumenta consideràvelmente, a ascite reabsorve-se, o tom sub-ictérico desaparece, ao mesmo tempo que o apetite volta e as mucosas se coram.

Diagnóstico. — Cirrose hipertrófica ascitogénea.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 4 I. B. P. = 3,7

Hepatites

Obs. XXX – Ana S., de 35 anos, doméstica, internada nos Serviços da 2.ª Clínica Médica de 21-X-932 a 23-XII-932.

Exame clínico. — Emmagrecimento acentuado, astenia, apetite conservado, apirexia, descoloração da pele e das mucosas.

Cefalalgias raras.

Pequenos gânglios cervicais, duros, móveis e não dolorosos; nas regiões ínguino-crurais, mais volumosos.

Língua saburrosa, mau gôsto. Afrontamento post-prandial, azia, pirose, regurgitações, dores permanentes no epigastro, pouco influenciadas pelas refeições.

Vómitos tardios, sempre de noite, qualquer que seja o horário das refeições.

Obstipação. Fezes em cíbalas e com muco.

Cólon ascendente muito doloroso à pressão.

Dor no ponto cístico, com sinal de Murphy esboçado.

Fígado: bôrdo superior no IV espaço; o inferior, cêrca de 1 dedo abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar, e 2 dedos acima do umbigo, na linha média.

Baço ligeiramente aumentado.

Sôpro mitral ligeiro, hiperfonese do 2.º som aórtico. Bradicardia (52 pulsações). Hipotensão 10/6 Io = 1,5 (P. G.).

À auscultação respiratória: ligeiras alterações do murmúrio e sarridos finos nas bases.

A princípio, diürese à volta de 2 litros; dentro de poucos dias, elevação para 4,5 e 6 litros.

Há 6 meses, após um curto período de perturbações dispépticas, surgiu uma dor violenta no hipocôndrio direito, com irradiação para o epigastro e para o dorso. Recolheu ao Hospital, e, 3 dias dias depois, começava a notar-se icterícia, que progressivamente se acentuou. Ao fim dum mês, regressou a casa, muito melhor, mas conservando sempre uma certa sensibilidade do hipocôndrio.

Três meses antes do internamento, a sintomatologia digestiva exa-

cerbou-se (eructações, pirose, azia, etc.), e, passado pouco tempo, sobrevieram vómitos, que se repetiam tôdas as noites.

Escrófulas aos 6 anos. Aos 29 andou em tratamento num dispensário anti-tuberculoso (tinha dores torácicas, tosse, expectoração com estrias de sangue).

Sempre «fraca», com largos períodos de amenorreia e oligomenorreia.

Pai falecido de cirrose hepática. Um irmão falecido, aos 12 anos, com tuberculose pulmonar; onze outros irmãos falecidos em tenra idade.

Marido falecido com tuberculose pulmonar. Filhos com manifestações de heredo-sífilis.

Reacção de Wasserman no sangue: fortemente positiva.
Taxa glicémica em jejum: 3,5 gramas.
Reserva alcalina: 57 °/o.
Glicosúria de 66 gramas por litro.

Diagnóstico. — Hepatite. Colecistite. Tiflo-colite. Diabetes.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 5,2 I. B. P. = 3,5

Obs. XXXI — Maria C., de 49 anos de idade, doméstica, internada em Clínica Médica desde 29-XII-932 a 25-V-933.

Exame clínico: — Emmagrecimento. Palidez acentuada, astenia, apirexia.

Cefalalgias, sobretudo occipitais. Môscas volantes, zumbidos, sobressaltos nocturnos, sensação de dedo morto.

Gôsto metálico na bôca. Salivação exagerada. Listrado de Burton.
Sinais francos de polinevrite saturnina.
Afrontamento post-prandial, azia, pirose, regurgitações, náuseas.
Prisão de ventre tenaz e antiga.
Fígado atrofiado.
Pulso de freqüência normal. Hipertensão esboçada (15/8 Io = 1).
Pontos renais posteriores, dolorosos à pressão.
Tendência à poliúria. Polaciúria. Sem albumina nas urinas.

A intoxicação saturnina de que a doente é portadora deu, há 7 anos, os seus primeiros sinais (cólicas abdominais e obstipação rebelde). Dois

anos depois, surgiram as manifestações polinevríticas, cujo agravamento se tem progressivamente acentuado.

Uso de rapé.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Taxa ureica no sangue: 1grs.,147 (com o regime apropriado baixou ao fim de tempo, para 0grs.,285).

Hemograma:

Hemoglobina	55 %
Glóbulos rubros	4.056.000
» brancos	13.600
Granulocitos neutrófilos	73,61 %
» eosinófilos	5,60 %
Mastleucocitos	0,26 %
Linfocitos	25,90 %
Monocitos	6,37 %
Células de Rieder	0,26 %

Diagnóstico: — Polinevrite saturnina. Hepatite. Esclerose renal.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 3,8 I. B. P. = 1,6

Obs. XXXII — Maria Eugenia F. M., de 27 anos de idade, doméstica, internada em Clínica Médica de 15-II 933 a 26-V-933.

Exame clínico: — Emmagrecimento acentuado, astenia, descoloração da pele e das mucosas, febrícula.

Por vezes, prurido. Tem tido crises de urticária.

Criestesia. Sensação de dedo morto. Já teve epistaxes.

Hemorróidas.

Abóbada palatina ogival. Micropoliadenia.

Paraplegia de origem polinevrítica. Ao nível dos membros superiores, alterações da mesma natureza, mas muito menos intensas.

Mau gôsto, azia, pirose, sensação de calor no ventre.

Alternativas de obstipação e diarreia.

Cego gargolejante e cólon descendente contracturado.

Fígado um pouco aumentado de volume, duro e doloroso.

À auscultação do aparelho respiratório: rudeza do murmúrio e alguns sibilos nas regiões infra-claviculares.

Em tempos foi submetida a tratamento antiluético pelo *Neosalvarsan*, apresentando fenómenos de intolerância, a quando da injecção da

5.ª dose (vómitos biliosos, etc.); após êle surgiram paresias e parestesias. Mais tarde fizeram-lhe um tratamento pelo *Acetilarsan,* que não foi levado a cabo por motivo do aparecimento de novos sinais de intolerância ao arsénio (diarreia, oligúria, etc.).

Os sintomas de polinevrite acusaram-se progressivamente até lhe impossiblitarem por completo a marcha.

Diagnóstico. — Polinevrite arsenical. Colite. Hepatite.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 4,6 I. B. P. = 1,7

Obs. XXXIII. = Pedro F., de 30 anos de idade, fogueiro, internado em Clínica Médica de 17-I-934 a 16-V-934.

Exame clínico. — Emmagrecimento, apetite reduzido, astenia. apatia, descoloração das mucosas, temperatura febril, por vezes elevada, suores nocturnos.

Pequenas epistaxes.

Dores à pressão das tíbias e do manúbrio esternal.

Gânglios numerosos, móveis, duros, indolores e de tamanhos variáveis, alguns bastantes volumosos.

Amígdalas de côr cianótica.

Mau gôsto, língua saburrosa, 2 dejecções moles por dia.

Fígado: bôrdo superior no VI espaço e o inferior 3 dedos abaixo do rebôrdo costal.

Baço duro e hipertrofiado (até 2 dedos abaixo do rebôrdo costal).

Tosse, expectoração mucosa.

Sinais de grande derrame pleural à esquerda.

Ligeiro sôpro sistólico aórtico. Taquicardia e hipotensão.

História da doença: — Em Agosto, tumefação dos gânglios cervicais, acompanhada de anorexia, arrepios e suores nocturnos. Depois foram atingidos outros grupos ganglionares.

Esteve internado na enfermaria 1 Fac., e aí houve alternativas de aumento e diminuïção da hipertrofia dos gânglios, verificadas também durante a sua permanência em Clínica Médica. Esta redução do volume dos gânglios observava-se consecutivamente a intercorrências febris.

Poucos dias antes da sua transferência para Clínica Médica, surgiram dores torácicas, seguidas, a breve trecho, de sinais de derrame pleural, o qual se desenvolveu depois com rapidez.

Pai falecido com tuberculose. Mulher com hemoptises.

Abuso franco de bebidas brancas, chegando, por vezes, a beber um litro de conhaque.

Exame do líquido pleural:

Albumina por litro	50,00 grs.
Cloretos » »	7,897 »

Abundantíssimos glóbulos rubros, numerosos linfocitos e algumas células endoteliais.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Baciloscopia da expectoração: — negativa.

Hemograma (31-X-933):

Hemoglobina	50 %
Glóbulos rubros	3.994.000
» brancos	8.900
Valor globular	0,80
Granulocitos neutrófilos	27,20 %
» eosinófilos	0,80 %
Mastleucocitos	0,40 %
Linfocitos	43,20 %
Monocitos	2,60 %
Hemocitoblastos	4,00 %
Linfoblastos	18,20 %
Prolinfocitos	2.20 %
Monoblastos	1,40 %
Plasmazellen	3/500
Proeritoblastos	2
Eritroblastos basófilos	3/500

Diagnóstico: — Linfadenia aleucémica. Pleurisia. Hepatite. Às possíveis alterações hepáticas, dependentes da sua linfadenia, há, com certeza, a juntar as que um etilismo tão acentuado não deixaria de produzir.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 5,5 I. B. P. = 4,2

6 dias depois, com administração prévia de glucose . . . . . R. B. = 3,7 I. B. P. = 3,5

Obs. XXXIV — Maria Pia A. B., de 44 anos de idade, doméstica, internada em Clínica Médica de 21-I-932 a 26-III-932.

Exame clínico. — Emmagrecimento, astenia, apetite reduzido, suores nocturnos não abundantes.

Temperatura febril.

Ligeiro edema dos membros inferiores.

Epistaxes freqüentes pela narina direita.

Tosse, expectoração por vezes espumosa, mais freqüentemente muco-purulenta, com laivos de sangue.

Sinais estetacústicos de congestão pleuro-pulmonar aguda.

Dispneia de decúbito, palpitações, opressão precordial.

Choque da ponta no V espaço, fora da linha mamilar.

Ruídos cardíacos ensurdecidos. 2.º som aórtico reforçado; ruído de galope.

Taquicardia acentuada.

Língua saburrosa.

Ventre volumoso, talvez com um pouco de ascite.

Afrontamento no epigastro.

Fígado sensível à pressão e volumoso; o bôrdo inferior 2 dedos abaixo da horizontal do umbigo.

Área esplénica um pouco aumentada.

Os padecimentos respiratórios, pelos quais se internou, tinham surgido na 1.ª semana de Dezembro, quando estava ainda na convalescença duma icterícia.

Uso de vinho, às refeições e fora delas.

Aquisição da sífilis, há 14 anos.

Reacção de Wassermann no sangue: — fortemente positiva.

Diagnóstico.—Sindroma pleuro-pulmonar de Potain. Hepatite sifilítica.

Desaparecida a afecção respiratória, o fígado deixou de ser sensível e o seu limite inferior passou a ser a horizontal do umbigo. Nessa ocasião foi feita a exploração da função cromagoga que deu:

R. B. = 4,8

A doente, após a sua saída dos Serviços de Clínica Médica, passou algum tempo razoàvelmente. Mais tarde surgiu uma icterícia, que desapareceu sob a influência do cianeto de mercúrio, e, poucos meses depois, uma outra, para a qual não fez tratamento algum. Logo a seguir apareceram dores reumáticas violentas, por causa das quais foi consultar um médico, passado algum tempo, recebendo então o conselho de baixar ao Hospital.

Entrou a 2-III-934 com a sintomatologia:

Emmagrecimento, acentuada astenia, sêde.

Côr sub-ictérica das conjuntivas.

Epistaxes quási todos os dias.

Língua ligeiramente saburrosa.

Vómitos de aguadilha amarga, em jejum.

Obstipação; fezes escuras em cílalas.

Dores espontâneas no hipocôndrio direito, exacerbando-se depois das refeições.

Fígado duro, de superfície irregular e muito aumentado de volume (do V espaço à horizontal do umbigo).

Esplenomegalia ligeira.

Reação de Wassermann no sangue: — positiva.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 5,4 I. B. P. = 4,8

5 dias depois, com ingestão de glucose . . . . . R. B. = 1,8 I. B. P. = 3,4

Obs. XXXV — Armando G. R., de 18 anos de idade, pedreiro montante, internado em Clínica Médica de 16-X-933 a 6-III-934.

Exame clínico. — Emmagrecimento, astenia, ligeira descoloração das mucosas.

Temperatura febril, suores nocturnos abundantes.

Apetite algo reduzido.

Cefaleias de longe a longe. Dentes irregulares e mal implantados. Abóbada palatina bastante escavada.

Epistaxes.

Mau gôsto. Língua saburrosa.

Diarreia freqüentes vezes.

Ventre volumoso sem rêde venosa suplementar.

Ascite e empastamentos peritoneais.

Fígado: limite superior no V espaço; o inferior encontra-se (verificado após reabsorção do derrame) abaixo 2 dedos do rebôrdo costal. Duro e irregular.

Área esplénica um pouco aumentada.

Sem tosse nem expectoração.

Diminuïção do murmúrio respiratório e ruídos pleurais.

Há cêrca de 5 meses começou o ventre a aumentar de volume. Depois surgiu diarreia; mais tarde, suores nocturnos abundantes. O cres-

cimento progressivo do abdómen e a dispneia obrigaram-no a abandonar o trabalho.

Veio a uma consulta hospitalar, e, como nessa altura também apresentasse edemas da face e dos membros inferiores, foi-lhe aconselhado regime descloretado, de que, no entanto, não colheu grandes benefícios. Verificada a não existência de albuminúria, foram postas de parte tôdas as restrições alimentares, e, no entanto, os edemas desapareceram. Contudo, a ascite foi progredindo, a ponto de, em certa ocasião, lhe não permitir o decúbito.

Uso de vinho às refeições, segundo diz, com moderação.

Pais falecidos com tuberculose pulmonar. Sete irmãos falecidos em idades compreendidas entre 1 e 14 anos.

Com um tratamento antiluético pelo benzoato de mercúrio e *Neosalvarsan,* conduzido com a necessária prudência, conseguiu-se ligeira redução do volume do fígado.

Diagnóstico. — Pleuro-peritonite bacilar. Hepatite de causa mista (bacilose e sífilis).

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 3,5 I. B. P. = 4,9

Obs. XXXVI — Serafim R. P., de 42 anos de idade, vendedor ambulante, internado em Clínica Médica de 9-VIII-934 a 21-VIII-934.

Exame clínico: — Emmagrecimento não muito acentuado, astenia ligeira, apirexia, ligeira descoloração das mucosas.

Por vezes, epistaxes e gengivorragias.

Mau gôsto, língua saburrosa, afrontamento post-prandial.

Puxos, tenesmo rectal, fezes diarreicas, por vezes com muco e membranas.

Fígado: bôrdo superior, no VI espaço intercostal; bôrdo inferior, 3 dedos abaixo do rebôrdo costal.

Área esplénica um tanto aumentada.

Sem ascite.

Os seus padecimentos datam de pouco tempo: 15 dias antes da entrada, surgiu diarreia com expulsão de muco e membranas. Não tinha pròpriamente dores, mas sentia um mal-estar no ventre e ardência rectal,

no momento das dejecções. Como não modificou convenientemente a alimentação, os seus incómodos foram-se agravando, tornando-se o epigastro e o hipocôndrio direito um pouco dolorosos.

Em 1919, apendicite (?). Abuso de bebidas alcoólicas.

Sem outros antecedentes de interêsse.

Diagnóstico. — Colite. Hepatite.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 6,6 I. B. P. = 2,7

4 dias depois, com administração prévia de glucose. . . . . R. B. = 4,6 I. B. P. = 2,4

Obs. XXXVII — Maria da Conceição B., de 56 anos de idade, doméstica, internada nos Serviços da 2.ª Clínica Cirúrgica de 8-I-935 a 6-II-935.

Exame clínico. — Emmagrecimento acentuado, astenia profunda, relativo apetite.

Sub-icterícia das conjuntivas.

Língua úmida, hálito fétido.

Eructações.

Vómitos abundantes, fétidos, de coloração variável, trazendo partículas de alimentos ingeridos dias antes.

Marulho gástrico, em jejum.

Estômago alongado com ondas peristálticas, visíveis à inspecção do abdómen.

No andar superior do abdómen palpa-se uma tumefacção dura, irregular, avançando do hipocôndrio esquerdo ao direito, onde quási se confunde com o fígado.

Fígado aumentado de volume (bôrdo inferior 1 dedo abaixo do rebôrdo costal), mas de consistência normal.

Obstipação.

Sôpro sistólico aórtico. Sôpro sistólico mitral. Tensões arteriais 12/8 Io = 4.

O seu padecimento gástrico começou a dar sinais aparentes há menos de 3 meses: primeiramente, azia, obstipação moderada e dores no epigastro, de aparecimento tardio; depois, eructações e vómitos, que se tornaram cada vez mais abundantes.

Operação a 16-I-935 (Prof. Teixeira Bastos).

Nota-se a existência dum tumor maligno do estômago, motivando estenose completa do orifício pilórico. Gânglios pequenos, ao longo de tôda a pequena curvatura.

Glândula hepática livre de nódulos tumorais, mas com sinais de hepatite e perihepatite.

Diagnóstico. — Cancro do estômago. Hepatite.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 5,1 I. B. P. = 2,5

Nos dias anteriores à prova, estava sendo administrado sôro glucosado isotónico, na dose de 500 cc. *pro die.*

Obs. XXXVIII — Eduardo C. S. A., de 40 anos de idade, guarda-livros, internado nos Serviços de Clínica Médica de 14-IX-934 a 30-XI-934.

Exame clínico. — Astenia acentuada, emmagrecimento, cefaleias de predomínio vesperal, descoloração da pele e das mucosas.

Prurido. Venosidades no dorso do nariz. Epistaxes e gengivorragias.

Vitíligo.

Distrofia congénita das unhas.

Mau hálito e mau gôsto. Língua ligeiramente saburrosa.

Afrontamento e sonolência, após as refeições. Regurgitações.

Fezes duras, descòradas e um pouco fétidas.

Puxos, tenesmo rectal. Hemorróidas internas.

Dor à pressão na fossa ilíaca direita.

Fígado doloroso à pressão. Bôrdo superior no V espaço; o inferior, 1 dedo abaixo do rebôrdo costal.

Baço ligeiramente aumentado.

Ascite e edemas dos membros inferiores.

Dispneia de esfôrço e palpitações. Choque da ponta no V espaço, na linha mamilar.

Sôpro sistólico aórtico. Hiperfonese do 2.º som aórtico.

Um mês antes da sua entrada para o Hospital, notou edemas dos membros inferiores. A seguir, surge diarreia, acompanhada de dores abdominais. Um pouco mais tarde, o ventre começou a abaülar-se e a diürese a reduzir-se, tornando-se as urinas muito carregadas.

Abusos de bebidas alcoólicas.

Reacção de Wassermann no sangue: — positiva.

Diagnóstico. — Colite. Hepatite. Aortite. Sífilis.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 3 I. B. P. = 4,2

Obs. XXXIX — Alberto T. F., de 38 anos de idade, fotógrafo, internado em Clínica Médica de 20-I-935 a 2-III-935.

Emmagrecimento, astenia, ligeira descoloração da pele e das mucosas, febrícula irregular. Cefalalgias atípicas, numerosas cicatrizes hiperpigmentadas nos membros inferiores.

Dispneia de esfôrço, palpitações, sensação de constrição retro-esternal.

Choque apexiano no VI espaço, fora da linha mamilar.

Duplo sôpro aórtico. Sôpro sistólico mitral.

Tosse, expectoração muco-purulenta.

Sinais de derrame pleural à direita.

Mau gôsto, língua saburrosa.

Fígado: bôrdo superior no V espaço; bôrdo inferior, 1 dedo abaixo do rebôrdo costal. Ligeiramente doloroso.

Baço um pouco aumentado.

Boa diürese; sem albuminúria. Indolência dos pontos renais.

É bronquítico, desde longa data, e há muito também vinha sentindo palpitações fáceis com o esfôrço.

Em Outubro apareceram edemas dos membros inferiores e da face; depois invadiram outras regiões, ao mesmo tempo que a diürese se reduzia.

O seu estado foi-se agravando progressivamente, e, quando veio a uma consulta hospitalar, deram-lhe entrada urgente.

Duma enfermaria de isolamento, onde esteve por motivo de apresentar uma dermatose parasitária, transitou para uma sala de Medicina. Aqui foi-lhe notada a existência do derrame pleural.

Antecedentes de pouco interêsse.

Reacção de Wassermann no sangue: fortemente positiva.

Taxa ureica no sangue: 0,564 gramas por litro.

Exame do líquido pleural:

Albumina por litro.	25,00 grs.
Cloretos » »	6,142 »

Moderada linfocitose e raras células endoteliais.

Diagnóstico. — Doença de Hodgson. Pleurisia. Hepatite.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 3,8 I. B. P. = 1,9

Nas cirroses e hepatites a utilidade da exploração funcional pelas provas dos corantes é afirmada por grande número de autores (FERNANDEZ CALZADA, CASOLO, EPSTEIN, DELPRAT & KERR, GREENE, MC VICAR & SNELL, OTTENBERG, ROSENFELD & GOLDSMITH, etc.).

CHAPMAN, SNELL & ROWNTREE atribuem ao *test* da bromosulfaleína reconhecido valor na identificação da cirrose compensada, constituindo os seus resultados excelente meio a utilizar para êsse fim, juntamente com a verificação da esplenomegalia e da hepatomegalia.

G. LEPEHNE, num dos seus livros, ao tratar do diagnóstico da cirrose hepática nos estados iniciais, concede também importância considerável às taxas de retenção dos corantes, para estabelecer as fronteiras entre a hiperemia, a degenerescência gorda e a cirrose do fígado.

Alguns autores advogam o seu emprêgo para a destrinça etiológica, nem sempre fácil, das ascites.

FIESSINGER, WALTER & CASTERAN referem casos em que os resultados da prova do rosa bengala puseram na pista do verdadeiro diagnóstico, quando os elementos do quadro clínico poderiam ter levado por caminho errado. Em tais condições apercebem-se com nitidez os ensinamentos que as provas da função cromagoga se prestam a fornecer.

A Obs. XII do nosso trabalho mostra também como a mesma prova pode, algumas vezes, sugerir alterações no diagnóstico, perfeitamente justificadas. Tratava-se duma doente com fígado

sensível e aparentemente aumentado de volume, em cujo quadro clínico avultavam as perturbações de origem cardíaca. Tudo parecia indicar constituirem os distúrbios circulatórios a interpretação mais adequada para as alterações do fígado apresentadas pela doente. No entanto, tal interpretação não se coaduna bem com a taxa retencional encontrada, muito alta; e era de suspeitar a existência de outro processo mórbido, ao nível do fígado. A autópsia demonstrou o bem fundado dessas suspeitas.

Segundo muitos autores, os resultados anormais das provas da função cromagoga apresentam-se nas alterações cirróticas do fígado com a freqüência suficiente para permitir reservar-lhes uma quota-parte, não de todo insignificante, na difícil tarefa de surpreender as primeiras fases evolutivas das cirroses. Os nossos resultados mostram também a grande percentagem de valores de retenção patológica nêste tipo de afecções, particularmente nas rfomas atróficas.

Contudo, as coisas nem sempre se passam dessa maneira.

ROSENTHAL & WHITE apresentaram casos de cirrose de Laënnec, nos quais as alterações não atingiram o que a gravidade da afecção fazia prever.

TILLGREN, CASSERMAN & BLOMSTROM assinalaram factos semelhantes. Mais tarde, FIESSINGER & WALTER confirmaram-nos também.

A existência destas excepções levou FIESSINGER & WALTER a analisar, mais de perto, as circunstâncias capazes de influenciar os resultados da prova do rosa bengala. E dêsse estudo tiraram conclusões de ordem prática e teórica, de apreciável interêsse. Segundo êles, a prova dá, conforme os casos, esclarecimentos sôbre o potencial qualitativo ou quantitativo do órgão.

Quando se trata de afecções, como o quisto hidático ou os neoplasmas do fígado, não consideradas pròpriamente afecções do parenquima, as perturbações da função cromagoga indicam a extensão das zonas destruídas. A margem de segurança funcional do fígado explica porque as alterações morfológicas precedem

aqui, por vezes com grande antecedência, o *deficit* da função excretora.

Pelo contrário, nas «hepatopatias» não é a redução do parenquima que há a invocar, mas antes o funcionamento deficitário dos seus elementos. Ora, como aqui a parte nobre da glândula é atingida de maneira difusa, as suas alterações patológicas são mais precocemente reveladas pelos resultados da prova.

Por isso, afirmam FIESSINGER & WALTER: «*...le taux rétentionnel du rose est un test plus sensible de la qualité que de la quantité du parenchyme*».

Nos processos cirróticos, em que se encontram combinados em proporções variáveis os factores qualitativo e quantitativo, a mesma taxa retencional pode, segundo os casos, adquirir significação diferente, sobretudo sob o ponto de vista do prognóstico. Quanto mais domina a alteração qualitativa, desde que esta não revista carácter de gravidade imediata, mais se podem alimentar esperanças de evolução favorável.

Ressalta, pois, o interêsse em descriminar o papel desempenhado por cada um dos factores. Simplesmente, nem sempre é fácil repartir as responsabilidades.

As cirroses hepáticas atróficas e hipertróficas, como repetem com insistência FIESSINGER, ALBOT & THIÉBAUT, não têm a marcha regular e a progressividade que é clássico atribuir-lhes. A sintomatologia completa-se em certas ocasiões, para, noutras, perder parte da sua exuberância. Se alguns elementos do quadro clínico constituem aquisições mais ou menos definitivas, outros aparecem com os surtos evolutivos e desaparecem com êles. A evolução das cirroses não deveria ser representada por uma linha regularmente ascendente, mas antes por uma linha com ondulações. As perturbações que lhes dão origem refletem-se de igual modo nos resultados das provas funcionais, entre elas a do rosa bengala; e, como estas «*ondes pathologiques*» dependem menos do processo mesenquimatoso do que do parenquimatoso, as oscilações dos

valores fornecidos pela exploração funcional indicam até onde vai o coeficiente qualitativo. A estabilização dos mesmos marca o indelével, portanto o grau das mutilações do parenquima.

A existência dêstes surtos de «hepatite parenquimatosa» tornam, até certo ponto, falíveis as deduções prognósticas construídas sôbre o resultado dum só exame. A conduta a adoptar será, pois, a mesma que serve para a avaliação do estado funcional dos rins. As determinações seriadas permitem juízos prognósticos menos sujeitos a erros grosseiros.

Quere-nos parecer contribuir para a resolução dêste problema da descriminação dos potenciais qualitativo e quantitativo do fígado o confronto dos valores retencionais, fornecidos pela prova executada com o doente em jejum completo e após ingestão prévia de certa quantidade de glucose, obtendo-se talvez ensinamentos que se antecipam aos que se podem deduzir da evolução do processo mórbido, sob o ponto de vista funcional.

Alguns exemplos facilitam a compreensão das nossas ideas.

Quando a prova, executada num doente cujas reservas glicogénicas foram possìvelmente aumentadas pelo artifício indicado, dá valores bem mais baixos do que havia dado poucos dias antes, estando o doente em jejum, pode concluir-se que, nas perturbações funcionais, o coeficiente qualitativo é o de maior importância, ou que o processo mórbido apresenta tendência à regressão (Obs. XXVII, XXVIII, XXXIII e XXXIV). Quando, nas mesmas condições, se não observa qualquer baixa significativa, é de presumir a existência de largas perdas de tecido nobre (Obs. XVII) ou alterações qualitativas profundas (Obs XVI). Num e noutro caso as indicações prognósticas são as mesmas.

A justificar-se êste modo de ver, outra conseqüência de ordem prática se torna possível: a separação dos doentes que devem ou não ser submetidos a certos medicamentos, como os diüréticos mercuriais, para cuja eficácia (na reabsorção da ascite, por exemplo) é necessário um determinado poder reaccional do fígado.

Afecções circunscritas e transtornos circulatórios do fígado

Obs. XL. — Glória G. T., de 17 anos de idade, operária, internada nos Serviços de Clínica Médica de 23-XI-931 a 29-I-932.

Emmagrecimento, astenia, apetite conservado, febre à tarde.

Muito raras vezes, cefaleias.

Cianose e arrefecimento das extremidades, grande sensibilidade ao frio.

Telangiectasias no dorso do nariz.

Gânglios cervicais, axilares e ínguino-crurais volumosos.

Abóbada palatina ogival.

Mau gôsto, língua ligeiramente saburrosa, sialorreia.

Congestão facial, após as refeições.

Dejecções diárias de fezes moldadas, não descòradas.

Ventre volumoso, com pequena ascite livre. Rêde venosa suplementar nas regiões laterais do abdómem. Meteorismo peri-umbilical.

Fígado: da V costela à horizontal do umbigo. Indolor espontâneamente e à pressão, excepto na sua parte externa. À palpação nota-se um nódulo duro, que se destaca sôbre a hipertrofia global do órgão.

Baço aumentado de volume e de consistência.

Ligeira dispneia de esfôrço; palpitações. Choque da ponta no IV espaço, dentro da linha mamilar. 2.º ruído batido; no foco pulmonar, clangoroso. Tensões arteriais de 11/7,5 Io = 2,5.

Oligúria; urinas sem albumina.

Encontra-se doente desde Junho anterior. Por essa altura, começou a emmagrecer e a perder fôrças e apetite. Cêrca de um mês depois, notou, por acaso, a existência duma tumefacção dura no hipocôndrio direito, completamente indolor. Em fins de Outubro sobrevieram dores nessa mesma região, irregulares no seu aparecimento e, por vezes, com grande violência. Mais tarde desapareceram espontânea e sùbitamente. Quando lhe aconselharam o internamento, já tinha iniciado a terapêutica antiluética.

Uso moderado de bebidas alcoólicas.

Pai falecido com tuberculose pulmonar. Tinha adquirido a sífilis antes de se ter iniciado a gestação de Glória T.

A mãi teve cinco abortos e é portadora de reumatismo deformante.

Reacção de Wassermann no sangue: — fortemente positiva.

Diagnóstico. — Sífilis hepática, pseudo-tumoral.

Exploração da função cromagoga:

R. B. = 3,7

Obs. XLI — Idalina S. T., de 49 anos, doméstica, entra a 5-VI-933 para os Serviços de Patologia Médica, onde se conserva até 29-VII.

Astenia, cansaço com o menor movimento, anorexia, sêde exagerada.

Temperatura de ordinário sub-febril.

Amargor de bôca. Eructações azêdas.

Dejecções pastosas amareladas.

Abdómen volumoso. Vergões na parede abdominal. Rêde venosa suplementar muito desenvolvida. Ascite livre.

Dores espontâneas nos hipocôndrios e regiões lombares.

Depois da paracentese, verifica-se que o fígado está aumentado de volume e apresenta superfície irregular, que lembra a dos fígados ennastrados.

Ausência de esplenomegalia.

Edemas dos membros inferiores.

Diürese reduzida. Urinas sem albumina nem glucose.

Choque apexiano no V espaço, na linha mamilar. 2.º ruído aórtico vibrante.

Um ano antes, começara a emmagrecer, perdendo as fôrças e o apetite. Em Dezembro, a ascite fez o seu aparecimento e ràpidamente se desenvolveu. A 14 de Janeiro seguinte, entrava para o Hospital, a fim de lhe ser feita a primeira paracentese. Desde então, outras se repetiram, separadas por intervalos de cada vez menores. Por fim, vem a ser internada nos Serviços de Patologia Médica.

Sempre saüdável até à data da actual doença. Uso moderado de vinho.

O pai suïcidou-se (era saüdavel). Mãi falecida com cancro de útero (?). Seis filhos vivos e onze falecidos em tenra idade.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame do líquido ascítico:

Albumina por litro	6,000 grs.
Cloretos » »	7,312 »
Raros linfocitos	
Reacção de Wassermann: negativa.	

Durante a sua permanência nestes Serviços, foi-lhe evacuada, por 5 vezes, a cavidade abdominal (a 19 de Julho foram retirados 17 litros e no dia 28 do mesmo mês, 16).

Ineficácia do cianeto de mercúrio e do *Novasurol*.

A 11-VIII, encontra-se de novo hospitalizada, entrando para uma das enfermarias da 2.ª Clínica Médica.

A sua demora nestes Serviços é de pequena duração, porque a família, acompanhando de perto o agravamento da afecção, resolveu tirar a doente, para o seu falecimento se não dar no Hospital.

O estado geral, desta vez, era, na verdade, bem pior (emmagrecimento muito acentuado, astenia profunda, anorexia completa, etc.).

O bôrdo do fígado descia a 5 cm. do rebôrdo costal, e o baço continuava com dimensões normais.

Diagnóstico. — Cancro do fígado (?). Cancro-cirrose (?).

Exploração das funções cromagoga e biliar:

Quando em Patol. Médica	R. B. = 4,5
» » Clínica Médica	R. B. = 5

Obs. XLII — Virgínia C. S. R., de 37 anos de idade, doméstica, internada em Clínica Médica de 2-III-933 a 11-IV-933.

Emmagrecimento, profunda astenia, apetite reduzido, apirexia, suores muito abundantes. Ligeira cianose labial.

Cefaleias, mais acentuadas à tarde.

Bastante sêde.

Prurido.

Mau gôsto e secura da bôca. Língua um pouco saburrosa.

Enfartamento post-prandial. Náuseas. Azia.

Alternativas de obstipação e diarreia.

Dores pouco intensas no hipocôndrio direito.

Ventre volumoso, rêde venosa suplementar muito desenvolvida. Pequena ascite livre.

No abdómen palpa-se um tumor liso, regular, que se continua com o

fígado. O seu limite inferior corresponde, à direita, à crista ilíaca; daí eleva-se até perto da região umbilical, descrevendo uma curva de concavidade superior, para, de novo, se inflectir para o hipocôndrio esquerdo, que ocupa em grande parte. Quási indolor à palpação. O limite superior do fígado encontra-se pela V costela.

Baço normal ou muito ligeiramente aumentado.

Opressão precordial. Palpitações fáceis. Choque da ponta no VI espaço, quási sob a linha axilar anterior. Focos de auscultação cardíaca desviados para a esquerda. Ruídos cardíacos ensurdecidos. Ruído de galope. Pulso pequeno, duro e muito freqüente (105-130). Tensões 13,5/8,5 Io = 4.

Tosse, expectoração muco-purulenta.

Rudeza respiratória, roncos e sibilos generalizados. Nas bases, sub-macicez e sarridos bolhosos.

Oligúria. Urinas avermelhadas, sem albumina.

Há três anos, notou uma tumefacção no hipocôndrio direito. Pouco depois, teve uma dor violenta sob a forma de cólica.

Com ela agravaram-se as perturbações dispépticas de que há muito sofria. A tumefacção foi aumentando lenta mas progressivamente, e, de quando em quando, repetiam-se os fenómenos dolorosos.

Há um ano, começou a sentir dispneia de esfôrço e palpitações. Como os seus padecimentos não deixavam de se agravar, recolheu ao Hospital.

Antecedentes destituídos de interêsse.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Reacção de Weinberg: — negativa.

Reacção de Casoni: — negativa (por 2 vezes).

Hemograma:

Hemoglobina	63 %
Glóbulos rubros	4.146.000
» brancos	9.600
Granulocitos neutrófilos	73,00 %
» eosinófilos	0,00 %
Mastleucocitos	0,33 %
Linfocitos	19,00 %
Monocitos	6,67 %
Células de Rieder	1,00 %

Anisocitose

Efectuada a laparatomia exploradora (nos Serviços do Prof. Teixeira

Bastos), verificou-se a existência duma hepatomegalia notável, na qual se destacavam 2 partes mais salientes, uma no lobo direito, outra no epigastro, de consistência intermediária entre a do tecido hepático normal e a duma bolsa quística.

Duas punções a êste nível trouxeram sangue, que saía com facilidade.

Diagnóstico. — Angioma cavernoso difuso (?).

R. B. = 3,6 I. B. P. = 5,5

Obs. XLIII — António A., de 37 anos de idade, serralheiro, internado nos Serviços da 2.ª Clínica Médica de 1-VIII-934 a 2-IX-934.

Grande emmagrecimento, astenia profunda, temperatura febril.

Descoloração da pele e mucosas. Apetite reduzido.

Olhos encovados.

Ausência de epistaxes.

Abóbada palatina escavada. Micropoliadenia.

Língua saburrosa. Afrontamento post-prandial.

Ventre volumoso com rêde venosa suplementar. Ascite livre.

Fígado: bôrdo superior na V costela; bôrdo inferior, 3 dedos abaixo do rebôrdo costal. Superfície nodular.

Sem esplenomegalia.

Edemas volumosos dos membros inferiores e nas regiões lombares.

Tosse, expectoração. Sinais de bronquite difusa e de congestão passiva das bases.

Choque da ponta no V espaço, ao nível da linha mamilar.

Ruídos cardíacos ensurdecidos e 2.º ruído aórtico duro.

Tinham começado os seus padecimentos cêrca de um mês antes, por dores lombares violentas, com irradiação para a frente, dando, por vezes, a impressão que um cinto muito apertado produziria; nem eram contínuas nem apresentavam exacerbações nocturnas. Não tinha arrepios, febre ou sintomas urinários (hematúria, piúria, etc.).

Ao fim de 15 dias, apareceram edemas dos membros inferiores, que ràpidamente se estenderam ao ventre e regiões genitais. A-pesar-do seu estado se agravar dessa maneira, o apetite, segundo diz, não se reduziu.

Depois de vários tratamentos sem proveito, procurou internar-se no Hospital.

Aos 13 anos esteve em anasarca. Bronquite desde muito tempo.

Cefaleias sem horário certo. Abusos de bebidas alcoólicas.
Sem outros antecedentes de interêsse.

Reacção de Wassermann no sangue: — fortemente positiva.
Exame de urina:

Albumina	Nula
Glucose	Vestígios de redução
Pigmentos biliares	Nulos
Ácidos biliares	Nulos
Indican	Abundante
Urobilina	Normal

Algumas células das vias urinárias, bastantes leucocitos, alguns pseudo-cilindros, filamentos micélicos e micróbios de inquinação.

A-pesar-de ter tomado 21 injecções mercuriais, uma de *Novarsenobenzol* e 6 de sôro glucosado hipertónico a 40 % (20 cc. diários), a diürese, os edemas e a ascite não se modificaram; o estado geral foi progressivamente decaindo. A 2-IX, foi-lhe dada alta, a pedidos insistentes da família.

Diagnóstico. — Cancro do fígado (?).

Exploração das funções cromagoga e biliar:

	R. B. = 2,4	I. B. P. = 2,3
3 dias depois, com ingestão prévia de 90 gramas de glucose	R. B = 1,6	I. B. P. = 2

Obs. XLIV — Maria do Carmo, de 55 anos de idade, serviçal, entra para os Serviços de Patologia Médica em fins de Agôsto, sendo transferida para a 2.ª Clínica Cirúrgica a 19-X-934.

Exame clínico:

Emmagrecimento muito acentuado. Adinamia completa. Anorexia.
Côr amarelo-mate dos tegumentos.
Hálito fétido, língua úmida. Vómitos repetidos amarelo-esverdeados.
Intolerância gástrica completa. Obstipação rebelde.
Abdómen volumoso, rêde venosa suplementar. Ascite.
Após paracentese, verifica-se a existência, nas regiões epigástrica e umbilical, duma tumefacção dura, irregular, orientada transversalmente.
Fígado um pouco aumentado de volume, duro, com a face ântero-superior semeada de pequenos nódulos.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame do líquido ascítico:

Albumina por litro	17,600 gramas
Cloretos » »	7,120 »

Abundância de glóbulos rubros, alguns linfocitos e raras células endoteliais.

Falecimento a 9-XI-934.

Resultado da autópsia:

Tumor do cólon transverso, estendendo-se às ansas intestinais vizinhas, que se encontram, bem como o epíploon, semeadas de nódulos.

Invasão da superfície do estômago por metastases.

Vesícula biliar aumentada de volume.

Pequenos nódulos tumorais, duros e esbranquiçados, na glândula hepática.

Baço aumentado de volume.

Exame microscópico dum fragmento do tumor: Epitelioma mucoso.

Diagnóstico. — Cancro do cólon. Metastases hepáticas.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

(Poucos dias antes da sua transferência para Clínica Cirúrgica) . . . R. B. = 1,8 I. B. P. = 1,6

Obs. XLV — Ana M., de 61 anos de idade, doméstica, internada em Clínica Médica de 7-XII-933 a 13-IV-934.

Emmagrecimento, apetite reduzido, apirexia.

Tonturas, zumbidos, insónias, môscas volantes, arrefecimento e formigueiros das extremidades.

Dispneia, palpitações, opressão precordial.

Cianose dos lábios e das extremidades. Edemas dos membros inferiores. Pulsações dos vasos do pescoço.

Choque apexiano no V espaço intercostal, para fora da linha mamilar. Arritmia completa. Frémito. Ruídos cardíacos ensurdecidos. Ligeiro sôpro sistólico mitral. Taquicardia.

Tosse e expectoração muco-purulenta.

Sinais estetacústicos de bronquite crónica.

Enfarte post-prandial. Ventre abaülado.

Fígado com o bôrdo superior no VI espaço e o inferior 2 dedos abaixo do rebôrdo costal.

Tinha já passado pelos Serviços de Clínica Médica, no ano lectivo

de 1932-33, por motivo de agravamento de sintomas cardíacos, que vinha sentindo desde Julho anterior. As melhoras obtidas à custa da permanência no Hospital mantiveram-se até Outubro de 1933. Depois, um surto bronquítico provocou nova descompensação cardíaca, que a trouxe, de novo, às enfermarias escolares.

Reumatismo sub-agudo aos 14 e 30 anos. Sezonismo. Gripe. Pleurisia purulenta, 12 anos antes. Bronquite desde os 40.

Diagnóstico. — Miocardite crónica. Esclerose bronco-pulmonar. Fígado cardíaco.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 3,3 I. B. P. = 2,8

Obs. XLVI — Adelaide M., de 27 anos de idade, jornaleira, internada nos Serviços de Patologia Médica de 6-XII-934 a 30-III-935.

Temperatura irregular, predominando a apirexia.

Cefaleias frontais, principalmente de manhã.

Cianose da face e das extremidades, aumentando com qualquer esfôrço. Edemas generalizados, mais acentuados na parte inferior do corpo.

Rêde venosa torácica.

Ligeira disfagia.

Dispneia de esfôrço e de decúbito.

Choque apexiano no VI espaço intercostal esquerdo, a 8 cm. da linha média.

Sôpro sistólico, audível na região precordial, com o máximo de intensidade acima e dentro da ponta.

Pulso rítmico e um pouco taquicárdico. Tensões 12/7 Io = 4.

Tosse; expectoração muco-purulenta, por vezes com laivos de sangue. Dores torácicas à esquerda.

À auscultação: sibilos e sarridos por todo o campo pulmonar; rudeza do murmúrio, sôpro expiratório, sinal de Baccelli e broncofonia no vértice direito.

Ventre volumoso, com rêde venosa suplementar de tipo cava-cava.

Ascite livre.

Fígado aumentado de volume, atingindo o seu bôrdo inferior a linha umbilical; bôrdo liso e cortante; sensibilidade à pressão.

Ausência de esplenomegalia.

Diürese reduzida. Urinas escuras, urobilínicas, sem albumina nem glucose.

Por ocasião da última gravidez, apareceram cianose e edemas, que ràpidamente se generalizaram. Estes cederam com facilidade ao regime vegetariano descloretado. Tinha, além disso, dispneia e dores torácicas.

Os edemas reproduziram-se várias vezes, cedendo ao regime apropriado. Há 3 semanas voltaram, mas as medidas dietéticas, que das outras vezes surtiram bons efeitos, mostraram-se agora ineficazes.

Pneumonia aos 15 anos. Teve hemoptises aos 18 anos. Um abôrto.

Vivia com um homem adoentado (dores torácicas e expectoração hemoptóica). Um filho teve coxalgia.

Expectoração sem bacilos de Koch (pesquisas repetidas).

À radioscopia: dificuldade da passagem da papa baritada no esófago, ao nível da base do coração.

Diagnóstico. — Mediastinite (?). Tumor mediastínico (?). Fígado de estase.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 4,5 I. B. P. = 1,8

Obs. XLVII — António A, de 59 anos, trabalhador, internado nos Serviços de Propedêutica Médica de 13-X-934 a 13-II-935, data do seu falecimento.

Palidez, astenia, anorexia, hipotermia.

Tonturas, vertigens e zumbidos. Arrefecimento e cianose das extremidades.

Cefaleias fronto-parietais. Micropoliadenia.

Sub-icterícia da pele e mucosas.

Dispneia muito acentuada. Palpitações, angústia e opressão precordial.

Choque apexiano no VI espaço, fora da linha mamilar. Duplo sôpro aórtico. Na ponta, sôpro de insuficiência funcional.

Pulsações supra-esternais. Pulso freqüente (108). Tensões 13/5.

Tosse, expectoração muco-purulenta e, por vezes, hemoptóica.

Sinais de congestão pulmonar passiva.

Língua saburrosa, afrontamento com as refeições.

Fígado: muito volumoso (da VI costela até à horizontal do umbigo), de superfície lisa e de consistência aumentada.

Diagnóstico. — Doença de Hodgson. Assistolia. Fígado cardíaco.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 3,2 I. B. P. = 2,6

Segundo a maioria dos autores, nas afecções circunscritas e nos transtornos circulatórios do fígado, os resultados anormais da prova do rosa bengala são, duma maneira geral, menos constantes e os valores retencionais menos elevados. Os números por nós encontrados autorizam-nos a defender a mesma opinião.

Não é peculiaridade do método; com muitos outros se verifica a mesma coisa. As razões são sobejamente conhecidas para nos dispensarem de as referir de novo.

Mas êste conhecimento pode, em certas circunstâncias, ser aproveitado para o diagnóstico diferencial. E não é, na verdade, a primeira vez que os sintomas negativos facilitam os raciocínios suscitados pelas observações clínicas.

A propósito das hepatites e cirroses, mostrámos já como dêle se pode tirar algum partido.

Nos neoplasmas do fígado, as retenções mantêm-se baixas durante tão grande parte da sua evolução que WILLEMIN atribue a tal facto o valor dum sinal distintivo a utilizar, quando, em face dum grande fígado, o diagnóstico se encontra pendente entre cancro e cirrose (*«nous en arrivons à dire que, en présence d'un gros foie, si le diagnostic hésite entre cirrhose et néo, la présence d'un taux faible de rose apporte la signature du cancer»*).

A Obs. XXXVII, incluída nas hepatites, serve para exemplificar a aplicação prática da citada regra. Trata-se de discutir se a leve hepatomegalia apresentada pela portadora dum neoplasma gástrico tinha probabilidades de ser condicionada tão sòmente pela existência de metastases carcinomatosas. Se nos lembrarmos de que

à doente haviam sido aplicadas injecções de sôro glucosado nos dias anteriores à execução da prova, a taxa retencional encontrada não pode considerar-se baixa. Por outro lado, para esta ser explicada pela invasão tumoral do fígado, seria necessário que houvesse alterações mais notáveis no volume dêste órgão. Donde, a conclusão: o fígado seria a sede dum processo mórbido mais difuso.

A coexistência de nódulos tumorais podia ser admitida, mais por argumentos de ordem clínica do que pelo resultado da prova do rosa bengala.

Por obediência à mesma regra, acha-se incluído neste sub-capítulo o caso de I. T. (Obs. XLI), já que o diagnóstico não pôde estabelecer-se clìnicamente com maior segurança. Na verdade, o desacôrdo entre a marcha evolutiva apressada e a retenção relativamente baixa do corante chama a atenção para certas particularidades do quadro clínico, o qual se não ajusta ao da banal cirrose hipertrófica tão perfeitamente que não subsistam razões de dúvida.

Colecistites

Obs. XLVIII — Guiomar O. M., de 44 anos de idade, doméstica, internada em Clinica Médica de 8-XI-931 a 29-III-932.

Regular estado de nutrição, apetite conservado, apirexia.

Palidez terrosa. Ligeira astenia.

Mau gôsto, língua saburrosa.

Afrontamento post-prandial. Repugnância pelo leite, ovos e gorduras.

Obstipação antiga.

Dores difusas por todo o ventre.

Dores surdas no hipocôndrio direito, com exacerbações sob a forma de cólicas, irradiando, então, para o epigastro e acompanhando-se de vómitos alimentares e biliosos.

Após estes paroxismos dolorosos, expulsa, algumas vezes, cálculos com as fezes.

Dor à pressão em variados pontos do abdómen: regiões dos cólones,

da vesícula, etc. O frénico direito é também doloroso em todo o seu trajecto. Manobra de Murphy positiva.

Vesícula biliar palpável.

Fígado: bôrdo superior no V espaço intercostal, e o inferior um pouco acima do rebôrdo.

Nada de relêvo nos aparelhos respiratório e circulatório.

Poliúria com polaciúria e anisúria.

Sofre de cólicas hepáticas desde os 20 anos, sem que nunca tivesse tido icterícia, após qualquer delas. Houve um período em que as cólicas se tornaram menos freqüentes e mais suportáveis. Em Junho de 1930 reapareceram com a intensidade primitiva, expulsando, por essa altura, um volumoso cálculo. Em Junho e Outubro de 1931, novas cólicas violentas, as últimas acompanhadas novamente da passagem de cálculos ao intestino.

Sífilis por contaminação conjugal. Ciática há 7 anos.

Pai, 7 irmãos e o marido, falecidos de tuberculose pulmonar.

Na prova de Meltzer-Lyon, ausência de Bile B.

Diagnóstico. — Colecistite calculosa.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 3,2 I. B. P. = 2,1

Obs. XLIX — Maria Amélia P., de 39 anos de idade, doméstica, internada em Clínica Médica de 29-XII-931 a 1-II-932.

Emmagrecimento, astenia, apirexia, descoloração da pele e mucosas, apetite conservado.

Mau gôsto. Ausência de sintomas dispépticos.

Ligeira sensibilidade no hipocôndrio direito. Dor à pressão do ponto cístico e sinal de Murphy positivo. Dor à pressão do ponto acromial direito.

Sem obstipação; fezes coradas.

Fígado: bôrdo superior no V espaço, e o inferior junto do rebôrdo, na linha mamilar.

Área esplénica normal.

Palpitações, dispneia de esfôrço, opressão precordial e constrição retro-esternal. Dor irradiada ao longo do bôrdo cubital do membro superior esquerdo.

Sôpro sistólico aórtico e 2.º ruído clangoroso.

Crossa aórtica elevada. Pulso de freqüência normal. Tensões de 12/8 Io = 2,5.

Vêm desde longe os seus padecimentos vesiculares. A princípio, tinha dores no epigastro, sem horário de aparição característico. Algumas vezes, em seguida às crises dolorosas, apareceu-lhe coloração sub-ictérica e as fezes apresentaram-se descòradas. Depois, os fenómenos dolorosos tornaram-se mais freqüentes e o centro de irradiação transferiu-se para o hipocôndrio esquerdo. No entanto, continuavam a reconhecer como causa alterações ao nível das vias biliares, tanto assim que, após uma das crises, surgiu acentuada icterícia de retenção. Há 3 meses, as dores passaram a ser quási contínuas, razão porque entrou para o Hospital.

Antecedentes de pouco valor.

Diagnóstico. — Colecistite crónica. Aortite.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 2,3 I. B. P. = 2,9

Obs. L. — Delfina S. G., de 23 anos de idade, fosforeira, internada nos Serviços da Patologia Médica de 10-XI-933 a 5-II-934.

Bom estado geral, apetite habitualmente conservado.

Língua ligeiramente saburrosa.

Ligeira obstipação; fezes escuras e em cíbalas.

Dor espontânea no hipocôndrio direito, com irradiação para o epigastro e para a região lombar.

Zona cística extremamente sensível à pressão.

Sem icterícia.

Diürese normal; urinas de coloração variável, sem pigmentos biliares.

Grávida de 4 meses.

Desde os 5 aos 14 anos, teve, freqüentes vezes, dores no hipocôndrio direito, sob a forma de cólica. Depois, tornaram-se mais espaçadas, não guardando qualquer relação com os periodos menstruais.

Quinze dias antes da entrada, surgiram os mesmos fenómenos dolorosos, cujas remissões só têm sido conseguidas à custa de injecções de morfina.

Antecedentes sem interêsse.

Diagnóstico.— Colecistite.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 2 I. B. P. = 2,4

Obs. LI — Ludovina B., de 74 anos de idade, doméstica, internada nos Serviços de Patologia Médica de 29-V-933 a 14-VII-933.

Pele ligeiramente terrosa. Apagamento pouco acentuado dos traços fisionómicos, à esquerda, com desvio da bôca para o lado oposto.

Língua saburrosa, falta de muitos dentes.

Abdómen um pouco volumoso e de parede flácida.

Sensibilidade no hipocôndrio direito.

Fígado: bôrdo superior no VII espaço, e o inferior 3 dedos acima da horizontal do umbigo. Implantada no bôrdo inferior do fígado, palpa-se uma tumefacção hemisférica, mole, elástica e dolorosa à pressão.

Ruídos cardíacos duros.

Pulso amplo. Esclerose das artérias superficiais. Tensões arteriais de 20/10.

Hemiparesia esquerda.

As cólicas que apresenta vêm desde 20 anos, separadas umas das outras por grandes intervalos. Por ocasião da última, trouxeram-na ao Hospital, ficando internada na Sala de Observações, donde foi transferida para os Serviços de Patologia Médica.

Icto cerebral em 1932. Quatro abôrtos.

Oito filhos falecidos em tenra idade e dois em adultos.

Durante a sua permanência nesta enfermaria, teve várias cólicas, seguidas de icterícia. Duma das vezes, verificou-se o aumento de consistência e de sensibilidade da tumefacção palpável sob o fígado.

Expulsão dum cálculo colesterínico.

Diagnóstico. — Colecistite calculosa. Artério-esclerose. Hemiparesia esquerda.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 5,5 I. B. P. = 4,1

Obs. LII — Amélia R. S., de 39 anos de idade, vendedeira ambulante,

internada nos Serviços de Patologia Médica, de 3-XII-934 a 11-III-935.

Astenia, anorexia, emmagrecimento e hipertermia.

Dores, mais ou menos contínuas, no hipocôndrio direito, com exacerbações sob a forma de cólicas. Ausência de icterícia.

Sem alterações cardíacas ou respiratórias.

Paralisia espástica do membro superior direito. Paresia do membro inferior do mesmo lado e da face.

Diürese normal. Urinas sem albumina, glucose ou pigmentos biliares.

Há cêrca de 3 meses, cólica violenta no hipocôndrio direito, de duração prolongada. À custa do tratamento médico, acalmia, interrompida pelo aparecimento de nova cólica, em fins de Novembro, motivo do seu internamento no Hospital.

Há 12 anos, icto, seguido de hemiplegia direita.

Um filho nado-morto e dois abortos.

Diagnóstico. — Colecistite. Hemiplegia.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

B. R. = 2 I. B. P. = 1,5

Obs. LIII — Mariana R., de 60 anos de idade, doméstica, internada nos Serviços de Patologia Médica de 29-I-935 a 11-III-935.

Emmagrecimento, astenia ligeira, apetite.

Freqüentes vezes tem azia, enfartamento, sonolência e congestão facial.

Obstipação de 1-2 dias.

Abdómen flácido, deprimido no epigastro e saliente na região infra-umbilical. Manobra de Glenard: positiva.

Zona vesicular dolorosa, com sinal de Murphy positivo.

Dolorosos os pontos cervical e acromial direitos.

Fígado: limite superior no V espaço; bôrdo inferior 1 dedo abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar.

Palpitações. Dispneia de esfôrço.

Choque apexiano no V espaço, cêrca de 1 cm para fora da linha mamilar. Sôpro sistólico no foco mitral, suave e sem propagação. Sôpro sistólico aórtico, rude e de propagação clavicular; 2.º ruido batido.

Pulso rítmico, duro. Número de pulsações: 64. Tensões: 15/7 Io = 3,5.

Algumas semanas antes de entrar para o Hospital, teve cólicas hepáticas, semelhantes às que tivera há muitos anos atrás, e por causa das quais se havia também internado. As dores acompanhavam-se de arrepios, suores, vómitos biliares e urinas de côr carregada.

Febre tifoide aos 18 anos. Um abôrto.

Diagnóstico. — Aortite. Colecistite. Doença de Glenard.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 3,2 I. B. P. = 1,7

Os resultados da prova do rosa bengala nas colecistites, dependendo, não pròpriamente do processo mórbido das vias biliares, mas das lesões hepáticas concomitantes, apresentam-se variáveis, como, de resto, é muito natural. Sabe-se, na verdade, que as hepatites, satélites das colecistites, são de extrema freqüência (segundo alguns autores, seriam quási constantes), mas a sua intensidade é muito diferente de caso para caso. Enquanto que, algumas vezes, se denunciam por sinais clínicos ou têm grandes responsabilidades na desfavorável evolução post-operatória de certas colecistites, muitas outras, também, a sua mudez sintomática é completa e a sua existência apenas é demonstrada por biópsia, feita a quando da intervenção.

Nos nossos casos observámos, a maior parte das vezes, retenções compreendidas dentro dos limites fisiológicos. Uma só vez o resultado da prova foi um número francamente patológico (Obs. LI). Também as alterações morfológicas da glândula não deixavam dúvidas.

A antiguidade da afecção parece não ter influência apreciável.

Diversas

Obs. LIV. — Delfina M. A. M., de 25 anos de idade, doméstica, internada nos Serviços de Clínica Médica de 3-IX-932 a 23-XII-932.

Ligeiro emmagrecimento, um pouco de astenia, febrícula vesperal, apetite conservado e cefaleias atípicas.

Língua ligeiramente saburrosa.

Ventre abaloado, de parede flácida e timpanizado.

Fígado: bôrdo superior no V espaço; bôrdo inferior cêrca de 2 cm. acima do rebôrdo costal.

Baço muito aumentado de volume; avança pela parte inferior do epigastro até tocar o umbigo e, por outro lado, atinge quási a crista ilíaca. Duro, móvel e indolor.

Choque da ponta no IV espaço, junto da linha mamilar. Primeiro som mitral duro e ligeiramente soprado; hiperfonese do 2.º ruído aórtico.

Ligeiras pulsações supra-esternais.

Há um ano, a seguir a um parto de decurso normal, notou, no hipocôndrio esquerdo, uma tumefação. Esta foi aumentando, sem perturbar o estado geral, acompanhando-se, quando muito, de ligeiro emmagrecimento. Vista depois por um médico, recebeu dêle o conselho de se internar no Hospital.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Hemograma:

Hemoglobina	50 %
Glóbulos rubros	4.252.000
» brancos »	3.400
Valor globular	0,78
Granulocitos neutrófilos	75,00 %
» eosinófilos	3,80 %
Mastleucocitos	0,00 %
Linfocitos	15,00 %
Monocitos	5,30 %
Células de Rieder	0,90 %

Anisocitose rubra. Plaquetopenia.

Prova de espleno-contracção à adrenalina: — positiva.

Evolução: — Com o tratamento pelo cianeto de mercúrio, *Neosalvarsan* (de que tomou da 1.ª à 3.ª dose) e iodeto de potássio, saíu muito melhorada, com as dimensões do baço reduzidas a cêrca de metade.

Diagnóstico: — Esplenomegalia sifilítica.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 2,4

Obs. LV — Maria A., de 12 anos, internada nos Serviços de Patologia Médica de 14-II-933 a 5-VIII-933.

Palidez da pele, mucosa conjuntival descòrada. Vitíligo.

Hipertermia. Ausência de suores.

Apetite conservado. Língua levemente saburrosa. Digestões fáceis. Ventre volumoso.

Baço: limite superior na VII costela, na linha mamilar; o polo inferior 3 dedos abaixo do rebôrdo costal. Duro, liso, móvel e indolor à palpação.

Fígado de limites normais.

Diürese normal; urinas sem albumina.

Sem particularidades de maior nos aparelhos circulatório e respiratório.

No dia 12 de Fevereiro, começou a sentir cefaleias frontais, arrepios e astenia. Na noite de 13 para 14, surgiram abundantes vómitos de sangue. Foi internada de urgência, entrando para a Sala de Observações, onde se repetiram as hematemeses.

Enterite aos 4 anos e sarampo aos 10.

Antecedentes de família nada elucidativos.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Hemogramas:

	9-III-933	2-VI-933
Hemoglobina	38 %	25 %
Glóbulos rubros	3.808.000	2.720.000
» brancos	6.200	2.000
Granulocitos neutrófilos	55,70 %	41,81 %
» eosinófilos	3,32 %	5,45 %
Mastleucocitos	0,73 %	0,36 %
Linfocitos	32,53 %	36,21 %
Monocitos	6,99 %	14,75 %
Células de Rieder	0,73 %	1,42 %
	Plaquetopenia. Anisocitose e poiquilocitose. Eritroblastos basófilos 1 em 543.	Anisocitose rubra. Policromatofilia.

Evolução. — A esplenomegalia vai-se acentuando. O fígado aumenta também de volume e atinge o seu máximo desenvolvimento em fins de Fevereiro.

No dia 22 de Maio, sobrevém, sùbitamente, abundante hematemese.

Após ela, o baço reduz-se consideràvelmente, para, alguns dias depois, o polo inferior retomar a sua descida progressiva (polo inferior a 1 dedo do rebôrdo costal). Por esta altura, a curva de temperatura, que andava nas visinhanças do normal, desenhou um gancho.

Diagnóstico: — Esplenomegalia trombo-flebítica.

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 2,6

Obs LVI — Francisco J., de 31 anos de idade, surrador, internado nos Serviços da 2.ª Clínica Médica de 9-XII-933 a 23-IV-934.

Emmagrecimento, astenia, descoloração da pele e mucosas, suores nocturnos.

Zumbidos, diminuïção da acuïdade visual e auditiva, arrefecimento das extremidades. Epistaxes.

Dentes em mau estado, cicatrizes acobreadas nos membros inferiores. Cicatrizes de escrófulas no pescoço.

Mau hálito.

Dejecções diárias de fezes moldadas. Ventre um pouco volumoso e tenso, sem rêde venosa suplementar. Ausência de ascite.

Fígado: bôrdo superior no V espaço e o inferior 3 dedos abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar; liso, não muito duro nem doloroso.

Baço: bôrdo superior no VIII espaço, e o polo inferior 4 dedos abaixo do rebôrdo costal, na linha mamilar.

Choque da ponta no V espaço, um pouco fora da linha mamilar.

Ligeiro sôpro sistólico mitral. Dureza acentuada do 2.º som, nos focos da base.

Tosse ligeira. Pequena expectoração.

Sinais estetacústicos de condensação no vértice pulmonar esquerdo

Poliúria com albuminúria.

No dia 9 de Novembro, notou que o ventre, membros e face haviam aumentado de volume.

Como nada mais sentia de anormal, não modificou o regime alimentar, a-pesar-dos conselhos duma irmã, em contrário.

Os edemas progrediram ràpidamente, e, por tal motivo, decidiu-se a vir a uma consulta hospitalar, ficando, desde logo, internado.

Icterícia aos 17 anos. Abusos de vinho e aguardente.

Teve várias doenças venéreas; nega, contudo, a aquisição do cancro duro.

Reacção de Wassermann no sangue: — fortemente positiva.

Taxa ureica do sangue: 0,720 gramas por litro.

Exame de urinas:

Albumina por litro	3,5 gramas
Bastantes glóbulos rubros, raros cilindros hialinos.	
Baixa ligeira da relação ureica.	

Hemograma:

Hemoglobina	40%
Glóbulos rubros	2.980.000
» brancos	3.400
Valor globular	0,89
Granulocitos neutrófilos	46,59 %
» eosinófilos	6,66 %
Mastleucocitos	1,27 %
Linfocitos	31,84 %
Monocitos	11,42 %
Células de Rieder	2,22 %

Anisocitose rubra acentuada.

Evolução. — Melhora da nefrite. Abandona os Serviços livre de edemas e com menos albuminúria. Os volumes de fígado e baço, pelo contrário, não sofreram modificação.

Tolerância perfeita ao *Novarsenobenzol,* de que tomou 9 injecções, sendo as 3 últimas de sessenta centigramas.

Diagnóstico. — Nefrite. Sindroma espleno-hepático de origem sifilítica (?).

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 2,7 I. B. P. = 2,2

Obs. LVII — José R. S., de 47 anos de idade, trabalhador, internado em Clínica Médica de 27-V-934 a 3-IX-934.

Regular estado de nutrição, astenia ligeira, apirexia, apetite conservado. Habitualmente sem cefalalgias. Prurido.

Sonhos em que predominam as representações zoópsicas. Teve, em tempos, uma alucinação em que viu muitos animais.

Trémulo ligeiro dos membros superiores, da língua e das pálpebras.

Vitíligo.

Acessos epilépticos, de aparecimento irregular.

Ausência de sinais neurológicos de relêvo.

Palpitações de esfôrço. Ruídos cardíacos um pouco duros, desdobramento inconstante do 2.º ruído. Número de pulsações: 72. Tensões 12/7 Io = 5.

Tosse e expectoração ligeira. Sinais de bronquite banal.

Ausência de sintomatologia digestiva.

Fígado: bôrdo superior no VI espaço; bôrdo inferior ao nível do rebôrdo costal.

Em fins de 1932, estando na fábrica prestes a retirar-se, caíu de repente com perda de conhecimento. Entrou em convulsões e espumou. Depois dêste, outros ataques se repetiram, irregularmente intervalados, mas sempre com as mesmas características.

Tem estado internado já por várias vezes, e, a pesar-dos tratamentos instituídos, os seus padecimentos têm-se agravado, neste sentido: as crises convulsivas tornam-se mais freqüentes.

Escrófulas em criança. Amiüdadas vezes tem tido epistaxes abundantes, que o têm obrigado a vir ao serviço externo dêste Hospital, ou mesmo a internar-se.

Abuso franco de vinho e aguardente.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame de líquido céfalo-raquidiano:

Albumina por litro.	0,300 gramas
Cloretos » »	7,312 »
Glucose » »	0,507 »
Citose por mm3	3,4
Reacção de Wassermann	negativa

Evolução. — Melhoras com o tratamento específico; não houve o mínimo incidente com as injecções de *Novarsenobenzol* a que foi submetido.

Diagnóstico. — Epilepsia. Etilismo. Heredo-sífilis

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 2,2 I. B. P. = 1,9

2 dias depois, com ingestão prévia de glucose . . . . . R. B. = 1,7 I. B. P. = 1,9

Obs. LVIII — Carolina B. A., 18 anos de idade, doméstica, internada nos Serviços de Clínica Médica de 17-II-935 a 11-III-935.

Emmagrecimento muito acentuado, palidez cirosa, mucosas muito descòradas, intensa astenia.

Anorexia absoluta. Temperatura febril, mais acentuada de manhã; arrepios, prostração.

Edemas pouco acentuados das mãos, e um pouco mais marcados nas pernas e pés.

Língua saburrosa e um pouco sêca.

Profusa diarreia post-prandial de fezes acastanhadas e muito fétidas.

Dores espontâneas, generalizadas a todo o ventre, mais acentuadas, contudo, nas regiões supra-umbilicais.

Figado: muito aumentado de volume, liso, duro, doloroso à pressão.

O limite superior encontra-se no V espaço; o inferior, na linha média, quási toca o umbigo; o lobo direito desce até cêrca de 3 cm. da linha umbilical.

Baço aumentado de volume, palpando-se abaixo do rebôrdo costal.

Data de há 4 anos a sua actual doença, que começou por mal-estar, palidez, emmagrecimento, anorexia, diarreia, dores no ventre, polaciúria, urinas turvas e dores à micção.

Esteve internada nos Serviços de Urologia.

Há dois anos agravaram-se as manifestações intestinais, apresentando então diarreia muito fétida, por vezes com sangue.

Em Janeiro passado, as dores abdominais exacerbaram-se, o ventre entrou de avolumar-se e apareceram edemas dos pés, mãos e face.

A diarreia redobrou de intensidade, a palidez e a astenia acentuaram-se.

Foi então que, a conselho médico, entrou para o Hospital.

Sempre muito «fraca», tem frequentado, de há muito, um dispensário anti-tuberculoso.

Reacção de Wassermann no sangue: — negativa.

Exame de urina:

Albumina por litro . . . . . 8,250 gramas
Numerosos piocitos e raras células epiteliais das vias urinárias.
Numerosos colibacilos, tanto ao exame directo como em meio cultural.
Ausência de bacilos de Koch.

Taxa ureica do sôro sangüíneo: 0,215 gramas.

Cloretos por litro de sôro sangüíneo: 5,850 gramas.

Diagnóstico. — Sindroma de Heitz Boyer. Degenerescência amilóide do fígado, etc..

Exploração das funções cromagoga e biliar:

R. B. = 1,6 I. B. P. = 1,1

As Obs. LIV, LV e LVI parecem, à primeira vista, dar razão a ALTHAUSEN, GUNTHER, LAGEN & KERR, quando, espalhando ideas por outros também sustentadas, afirmam introduzir a esplenomegalia uma causa de êrro na prova do rosa bengala, pelo facto de não permitir que os resultados desta denunciem perturbações funcionais do fígado, contudo, existentes (... *splenomegaly which may give false negative results with the rose bengal test, apparently because of overdevelopment of the reticulo-endothelial system of the spleen which takes an important part in the disposal of dyes used for the functional testing of the liver*).

Sendo esta opinião um reflexo da teoria que concede ao sistema retículo-endotelial o papel de maior importância nas provas dos corantes, poderíamos passar sôbre ela em silêncio, neste momento, e atacá-la depois com os argumentos a que havemos de fazer referência no capítulo seguinte.

No entanto, julgamos mais conveniente apresentar, desde já, a explicação considerada por nós melhor aplicável a estes casos. Os números retencionais nêles encontrados foram baixos, não pelo facto de hiperfuncionamento do sistema retículo-endotelial não ter permitido que a prova denunciasse a insuficiência hepática, mas antes porque esta não existia ou era de pequena monta. Com efeito, se a esplenomegalia tivesse sido tão sòmente uma causa de êrro, se os resultados da prova não tivessem traduzido com verdade o estado funcional do fígado, a tolerância dêsses doentes aos arsenicais não teria, por certo, sido a mesma.

A interpretação não deve, pois, diferir radicalmente da que se escolheria, por exemplo, para o caso citado por CACCURI & CHIARIELLO, de evolução normal da curva aminoacidémica, após sobrecarga por glicocola, numa doença de Banti.

Para que se aceitasse, sem resistência, a diversidade de explicações, num e noutro caso, deveria a hipótese da intervenção do sistema retículo-endotelial repousar sôbre melhores bases.

V

Provas dos corantes e sistema retículo-endotelial

O argumento que mais tem servido para pôr em dúvida o valor das provas dos corantes na determinação da capacidade funcional do fígado é, sem dúvida, o da influência possível do sistema retículo-endotelial no resultado de tais provas. Alguns autores (BENDA, HERLITZ, etc.) não se limitam a ver aí uma simples causa de êrro; não hesitam em atribuir ao sistema retículo-endotelial o papel dominante no mecanismo do desaparecimento de qualquer corante do meio sangüíneo, e, conseqüentemente, consideram tais processos de diagnóstico mais aptos a fornecerem indicações sôbre o estado funcional dêsse sistema do que pròpriamente sôbre o do fígado.

O êxito que tal afirmação conheceu não tem, contudo, a justificá-lo a solidez das interpretações das muitas experiências realizadas para a apoiar, e provém, talvez, da usual tendência a procurar, com uma idea nova, abranger um número de factos biológicos superior ao que, de direito, lhe possa caber. E poucas vezes se terá mostrado tão excessiva essa tendência como ao encarar o problema das atribuïções do sistema retículo-endotelial. É um facto

para o qual DUSTIN chama a atenção (*Il y a peu de problèmes scientifiques pour lesquels on s'est contenté aussi fréquemment et aussi facilement d'arguments de simple probabilité*) e que vale a pena ser bem ponderado. Continuando a seguir-se, como até aqui, o caminho fácil das conclusões precipitadas ou das generalizações inconvenientes, longe de aumentar as garantias de viabilidade dêsses conceitos, prepara-se-lhes infalìvelmente o descrédito. É mesmo impressionante a maneira parcial como muita vez se põem de parte dificuldades que embaraçam a explicação dos fenómenos observados e que ficam incompletamente encobertas pelas interpretações superficiais escolhidas *ad hoc*.

A hipótese da preponderante participação do sistema retículo-endotelial nos mecanismos que asseguram ao meio sangüíneo a libertação dos corantes nêle introduzidos invoca, em sua defesa, os resultados de duas provas, qual delas de valor mais discutível.

A idea directriz que presidiu ao emprêgo dos bloqueios pressupunha uma simplicidade que, a maior parte das vezes, não se pode esperar dos fenómenos biológicos. Admitia-se a possibilidade de, pela introdução no organismo de substâncias para as quais o sistema retículo-endotelial manifesta certa preferência, sobrecarregar os seus elementos constitutivos tão intensa e electivamente que pudesse ser obtida a sua supressão funcional de maneira isolada, ou seja, sem perturbações concomitantes nos outros domínios fisiológicos. Dos fenómenos deficitários observados, ficar-se-ia habilitado a deduzir o que normalmente se encontra sob a alçada do sistema retículo-endotelial.

Porém, antes mesmo da experimentação ter revelado que as coisas se passam de modo menos esquemático, antes da crítica ter denunciado as lacunas que as interpretações propostas não escondem de todo, o raciocínio *à-priori* devia ter convidado a maior prudência nas conclusões. Na verdade, não é, talvez, sem um pouco de incoerência que à importância atribuída aos elementos retículo-endoteliais no metabolismo se associa a possibilidade do valor

demonstrativo das provas do bloqueio. Admitamos, de momento, que êste, tal como foi concebido, é plenamente realizável. Se, por outro lado, aos componentes do sistema retículo-endotelial pertence o papel de medianeiros tróficos entre os parenquimas e os seus meios ambientes—isto é, se há verdade nas seguintes palavras de MERKLEN: «*On a l'impression que les produits véhiculés par le sang pour le mantien de la vitalité des éléments nobles n'abordent toujours ces derniers directement. Le S. R. E. sert d'intermédiaire; il assure la subsistance des parenchymes*»—, mal se compreende que os elementos nobres possam ser respeitados, quando se recorre a tais provas. A necessidade de, então, decidir o que dependeria da acção directa das substâncias bloqueantes e o que resultaria da repercussão sôbre os processos nutritivos locais, causadora, por seu turno, de inferiorização funcional dos parenquimas, introduziria um coeficiente de arbitrariedade que lhes apoucaria o valor.

Os resultados obtidos com as substâncias bloqueantes foram, na sua grande maioria, contraditórios (DUSTIN). Para os interpretar, diferentes autores, não querendo sair do âmbito do sistema retículo-endotelial, admitiram a possibilidade de se obter, quer estado de excitação quer de depressão, não de maneira calculada e intencional, mas, a maior parte das vezes, um pouco ao acaso.

Por outro lado, parece nem sempre poder decidir-se em qual dêsses estados funcionais se nos apresenta determinado caso. Dizem-no SAXL & DONATH, reconhecidas autoridades nestes assuntos: *Nach Injektion verschiedener Substanzen, speziell von Narkotizis, sieht man jedoch noch relativ lang Zeit einzelne Teilchen kreisen. Man kann hier nicht sicher sagen, ist das Blockierung oder Entblockierung? Es lässt sich demnach weder hier noch in anderen Fällen die Blockierung von der Entblockierung absolut scharf trennen; wie es ja sonst auch vielfach unmöglich ist, den «Lähmungszustand» von dem «Reizzustand» des R.-E.-Systems zu trennenn* (ASCHOFF)».

Para outros autores, em conseqüência da acção dos agentes bloqueantes, poderiam aparecer, na mesma célula, funções inibidas, a par doutras excitadas.

Vê-se claramente que o rigor dêstes métodos deixa bastante a desejar. E deve concordar-se que, por esta forma, só não se chega onde se não quere. É bem certo que *«rien n'est plus aisé que de raisonner géometriquement sur des idées abstraites»*.

Numerosas experiências depõem abertamente contra a existência do bloqueio do sistema retículo-endotelial.

DAVIES, WADSWORTH & SMITH, nos seus estudos sôbre a coloração vital, dizem ter notado que injecções, mesmo repetidas, dum corante não modificam a capacidade dos elementos celulares para a admissão doutro corante: êste pode mesmo ser armazenado segundo um ritmo normal, vendo-se, aos exames histológicos, grânulos dum e doutro, lado a lado, dentro da mesma célula. SMITH chega a afirmar que os tecidos corados por uma das substâncias utilizadas *(brilliant vital red)* se apoderavam do outro corante injectado *(Niagara sky blue)* tam intensa e ràpidamente como os tecidos livres de qualquer sobrecarga. De resto, a *doppel* ou *dreifache Speicherung* são bem conhecidas dos investigadores alemãis. Os citados autores americanos declaram não ter observado bloqueio ou simples reducção funcional sensível das células em questão, mesmo de carácter temporário, e atribuem o facto à grande margem de segurança do seu poder fagocitário e à actuação rápida dos processos compensadores. Outras experiências de SMITH reforçam o cepticismo com que se pode acolher a idea do bloqueio. SMITH, injectando diversas quantidades de corantes, verificou que, com doses mais fortes, as concentrações sangüíneas finais eram mais elevadas, mas que as quantidades retidas nos tecidos variavam no mesmo sentido. Admite, então, que o corante vai passando do sangue para os elementos celulares de diferentes órgãos, até ser atingido determinado equilíbrio. É o estabelecimento dêste que impede uma baixa mais acentuada das concentra-

ções sangüíneas e não o facto de se encontrar esgotada a receptividade dos elementos fagocitários. Evidentemente, tratar-se-á dum equilíbrio dinâmico, visto que o corante vai sendo eliminado pelos emunctórios. As provas e contra-provas a que procedeu mais o levaram a persistir na defesa dessa concepção. Com efeito, tendo sido obtido determinado equilíbrio, se se injecta nova quantidade do corante, elevando sùbitamente a sua concentração no sangue, tende a atingir-se novo equilíbrio, para o que parte do excedente passa também aos tecidos com certa rapidez, demonstrando que os elementos celulares se não encontravam saturados. Se, pelo contrário, a animais a que se tenha injectado corante se baixa ràpidamente a concentração dêste no sangue, por meio de sangria com transfusão consecutiva, o equilíbrio restabelece-se de novo, agora pela passagem do corante em sentido inverso, ou seja, dos tecidos para o sangue.

Se o bloqueio fôsse, na verdade, qualquer coisa mais do que uma ilusão, encontrar-se-iam nas tentativas de opacificação radiológica dos órgãos pelos compostos de tório excelentes condições para o obter. Contudo, os investigadores dados a estes estudos têm-se esforçado por demonstrar que é eventualidade, de ordinário, não verificada (KADRNKA, RADT, RAVENNA, etc.). KADRNKA afirma, por outro lado, que as visualizações radiográficas conseguidas por meio do torotraste em nada foram prejudicadas (na intensidade ou no horário de aparecimento) pela injecção de substâncias coloidais (tinta da China, azul de pirrol, carmim litinado, diversos hidrossóis metálicos, etc.), feita anterior ou posteriormente à do meio de contraste.

Nas suas experiências, nem mesmo empregando doses consideráveis de 100 cc. de torotraste por quilograma de pêso de animal, ou de 65 gramas de azul de pirrol a 10 %, por doses fraccionadas, num animal de 2.000 gramas, lhe foi dado observar o pretenso bloqueio.

Com ROSSIER, verificou, pelos exames histológicos, que as

células reticulares podiam conter, lado a lado, granulações de carvão e de torotraste, quando prèviamente se tinha tentado inibir o sistema retículo-endotelial pela tinta da China. Estes resultados são sobreponíveis aos de RADT com outros preparados. Segundo êste autor, injecções sucessivas de tinta da China e de sacarato de ferro originam depósitos destas substâncias nas mesmas células, decorrendo o segundo armazenamento como se o primeiro não tivesse tido lugar.

CAPPEL enfileira também entre os descrentes do bloqueio, a cuja criação o grande poder regenerativo dos elementos retículo--endoteliais põe sérios obstáculos.

ORZECHOWSKI, no relato crítico das discussões sôbre o sistema retículo-endotelial, na 10.ª reunião da *Deutsche pharmakologische Gesellschaft,* apresenta as mesmas dúvidas sôbre a possibilidade de inibição total dêsse sistema, em abôno da qual não vem, certamente, a verificação da *Doppelspeicherung*.

DUSTIN secunda a opinião de KROO e JANCSÓ, segundo a qual nunca é possível afirmar que o bloqueio é real e completo.

Havendo, pois, fortes razões para considerar mais que problemática a existência do bloqueio tão facilmente invocado, é provável que os transtornos provocados pelas substâncias coloidais na eliminação dos corantes admitam outras explicações, entre as quais a de desvios do funcionamento da glândula hepática, por elas produzidos. Há, de resto, um conjunto de factos que concede a esta hipótese certa consistência.

VICTOR, VAN BUREN & SMITH chamam particularmente a atenção para as perturbações na excreção dos corantes ao nível do fígado, ocasionadas pela tinta da China. Sublinhando a importância do facto para o problema da coloração vital, manifestam estranheza pelo desprêzo a que tem sido votado êste pormenor. Uma pequena quantidade de tinta da China pode suspender, quási por completo, a eliminação dos corantes pelo fígado, embora as outras funções hepáticas não se mostrem atingidas. Nestas condições,

porém, o corante encontra-se no sangue em concentrações mais altas e os tecidos mais intensamente corados; impossível se torna, então, recorrer ao bloqueio para explicar essa deficiência de passagem à bile.

HUGUENIN, NEMOURS & ALBOT puseram em evidência alterações parenquimatosas do fígado devidas ao torotraste, alterações essas que vão da hepatite à cirrose em início. Outros preparados, como a sílica coloidal, a tinta da China, etc., são igualmente capazes de as reproduzir, e parece que o mecanismo da sua acção patogénea não difere, em absoluto, do das restantes substâncias hepatotóxicas.

JOSÉ BACELAR, estudando as lesões histológicas produzidas pelo torotraste, verificou que «*as pequenas doses—0,45 por quilo—bastam para determinar, no fígado e baço, lesões, embora não muito graves*».

BENHAMOU relata uma observação que atesta também a hepato-nocividade do torotraste. Trata-se duma doente que, havendo sido injectada com torotraste, aliás sem qualquer incidente, teve de ser submetida, um mês mais tarde, a gastro-enterostomia. A biópsia do fígado, feita nessa ocasião, permitiu ver «*les cellules de Kupffer bourrées de dioxyde de thorium, comme d'autant de grains de plomb*» e as células hepáticas vizinhas com «*un aspect nuageux (sans nécrose) qui ne laissait pas de doute sur la nocivité du produit*».

GERARD, observando, após injecções de torotraste, indiscutíveis perturbações do metabolismo hidrocarbonado (evolução anormal da hiperglicemia e da galactosúria provocadas), confirma, no domínio funcional, o que HUGUENIN, NEMOURS & ALBOT, BACELAR e BENHAMOU viram reflectido nas suas verificações histológicas.

CACCURI & CHIARIELLO mencionam também francas anomalias da curva amino-acidémica em animais intoxicados pelo torotraste, comparáveis às obtidas com o fósforo, com a tricloroetilena ou com o sulfureto de carbono.

A convicção de poder o torotraste diminuir o valor funcional da glândula hepática é um subentendido das recomendações dos muitos autores que aconselham prudência no seu emprêgo, quando o fígado já tenha dado sinais de claudicação das suas funções. Nem todos, na verdade, têm podido apresentar os resultados felizes de EDUARDO COELHO & ALEU SALDANHA, os quais verificaram que *«o ritmo da eliminação da galactose não se modificou ainda, depois das injecções de «Thorotrast» nos doentes que apresentavam uma acentuada insuficiência hepática»*.

FRANCAVIGLIA, estudando o comportamento das diversas fracções do azoto incoagulável do sangue, clínica e experimentalmente, em seguida ao uso de torotraste, nada encontrou de significativo, à-parte uma diminuïção moderada do azoto ureico, com elevação do azoto residual, variações que, segundo o autor, se fazem adentro dos limites fisiológicos. Sendo, contudo, estas alterações do mesmo sentido das que aparecem nas afecções hepáticas, talvez os resultados de FRANCAVIGLIA se possam tomar como indicativos de esbôço de reacção patológica, atestando a tendência do preparado a inferiorizar funcionalmente a célula hepática. Julgamos esta interpretação extensiva às experiências de CARMONA, nas quais, consecutivamente a injecções de tinta da China e azul de Tripan, se observaram perturbações no equilíbrio dos constituintes plasmáticos, reveladas pela baixa do azoto total, fibrina e sero-albumina, com aumento do valor do azoto residual. Sabe-se, com efeito, que o fígado participa na reconstituïção das albuminas plasmáticas, quer seja de maneira directa ou indirecta, e que a sua insuficiência se pode traduzir por modificação da relação albumina-globulina, devida a baixa mais acentuada da primeira destas substâncias, seguramente mais difícil de elaborar. Esta anomalia da constituïção sangüínea encontra-se, freqüentes vezes, nas afecções hepáticas e tem mesmo sido acusada de intervir no determinismo de certos dos seus sintomas (edemas, derrames cavitários) e de concorrer para o estabelecimento dos círculos viciosos que explicam a progressi-

vidade de algumas delas (FIESSINGER & M.lle GOTHIÉ), ou, ainda, tem sido invocada para interpretar o mecanismo de reacções utilizáveis nos diagnósticos em hepatologia (reacção de Takata).

Não fica por aqui a série dos argumentos que permitem supor não ser a explicação correntemente dada para os resultados das provas do bloqueio, nem a única, nem mesmo a mais admissível.

HANS DIETERICH observou que administrações repetidas de azul de Tripan (uma das substâncias utilizadas para tentar obter o bloqueio) produzem lesões hepáticas de aparência adenomatosa, que, para êle, traduzem um processo de activa regeneração tendente a compensar as perdas de tecido nobre devidas ao corante.

GUY ALBOT, quando insiste na fragilidade extrema da célula hepática, lembra que uma solicitação simplesmente mecânica (bloqueio do sistema retículo-endotelial pela tinta da China) é susceptível de determinar alterações epiteliais importantes.

KARL PASCHKIS, ao fazer o estudo da biologia do sistema retículo-endotelial, servindo-se do método de Jancsó, ou seja, o do emprêgo do tóxicos adsorvidos a colóides electronegativos, para localizar, o mais possível, a acção nociva aos elementos dêsse sistema, nunca encontrou tal limitação das lesões: «*Niemals eine isolierte Schädigung des retikulo-endothelialen Apparates erzielt werden konnte: stets findet sich auch schwerste Giftwirkung an der Leberzellen und meist auch am Knochenmarksgewebe*».

HANDENATH afirma que os agentes bloqueantes não são sempre isentos de toxicidade.

DUSTIN fá-los entrar no grupo dos carioclásticos, e, demonstrando que: «*Ces substances declanchent donc des bouleversements autrement profonds et generalisés que le simple blocage du S. R. E. et fait important, les actions clasiques ne se font pas au niveau des éléments qui stockent les substances injectées*», põe bem em cheque a electividade de tais preparados para o dito sistema.

Segundo HOSHIJIMA & YOSHINÁRI, as substâncias empregadas na coloração vital tendem a produzir acidose. Ora, esta repercute-se

seguramente sôbre o funcionamento do fígado, como provam a diminuïção que com ela sofrem as suas reservas glicogénicas e a baixa do poder de concentrar os corantes na sua passagem à bile, posta em evidência por RUDOLF HÖBER & A. TITAGEW, em experiências de perfusão.

Prestemos agora um pouco de atenção às seguintes palavras de GUY ALBOT: *Un autre lapin reçoit 2 injections de 5 centicubes d'une solution, au 1/5 d'encre de Chine, exactement selon la technique du blocage du système R. E.; il est sacrifié 2 jours après la dernière injection, date qui coïncide, d'après* NÖEL FIESSINGER, H. R. OLIVIER et CASTÉRAN, *avec la retention maxima de rose bengale».*

Passando-se assim as coisas, isto é, sendo o atraso na excreção do rosa bengala máximo ao fim de 2 dias, se formos atribuí-lo directamente a *déficit* provocado das funções do sistema retículo-endotelial, teremos, *ipso facto,* de admitir que o bloqueio se vai acentuando dentro das primeiras 48 horas, o que colide com as afirmações de BRUMAN e com as de SAXL & DONATH. BRUMAN aconselha a procurar na prova do bloqueio os mais seguros resultados, dentro das 24 horas que seguem à injecção. SAXL & DONATH, por seu lado, admitem o bloqueio como possível, sòmente de maneira transitória e pouco duradoura. O que se sabe do extraordinário poder de regeneração dos elementos retículo-endoteliais não permite aceitar sem grande dificuldade a hipótese da existência de bloqueios de dez e mais dias de duração, com os quais se tem pretendido abranger determinados resultados experimentais.

Se, pelo contrário, se busca a explicação do atraso da excreção do rosa bengala, acima referido, em alterações hepáticas (de resto, ALBOT menciona-as), os obstáculos parecem-nos menores, visto que as perturbações funcionais, por vezes, progridem durante algum tempo e as lesões se reparam, habitualmente, com maior lentidão. Não faltam disso provas. ROSENTHAL & BOURNE verificaram que, embora as alterações hepáticas ocasionadas pelo clo-

orfórmio já se revelem quando o tóxico está a ser administrado, o seu máximo só é atingido ao fim de 24 horas.

WHIPPLE & SPERRY afirmam serem necessárias duas a três semanas para o desaparecimento dos estragos condicionados por duas horas de anestesia clorofórmica. ANDERSON observou na intoxicação pelo clorofórmio, administrado por via subcutânea, necroses mais marcadas no segundo e terceiro dias do que no primeiro. De igual modo, J. GRAFTON LOVE demonstrou que as lesões hepáticas produzidas no rato branco pelo fósforo fazem a sua aparição dentro de 18 e 24 horas e têm a intensidade máxima pelas 72 horas.

Todos estes factos nos levam a duvidar do valor demonstrativo da prova do bloqueio; as alterações funcionais dos diferentes órgãos, particularmente do fígado, provocadas pelas substâncias de que se lança mão para o obter, incitam à revisão dos problemas do sistema retículo-endotelial, resolvidos freqüentemente com demasiada leviandade. Assim, a interpretação das experiências com as quais GERARD pretende demonstrar a participação do sistema retículo-endotelial na prova de von Bergmann-Eilbott, indo de encontro à opinião da maioria dos autores que a consideram entre muitas a «*mais fisiológica e mais especìficamente hepato-celular*» (FURTADO & FILIPE DA COSTA), enferma do mesmo mal, tanto mais que os efeitos só começaram a tornar-se nítidos quando, nas tentativas do bloqueio, se praticaram repetidas injecções de tinta da China.

Julgamos não assistir mais razão a CROMETZKA, quando, após ter observado no Cão aumento da eliminação do ácido úrico, em detrimento da de produtos dum estado mais avançado do seu metabolismo, a seguir a injecções sucessivas de tinta da China, transfere do fígado para o sistema retículo-endotelial a sede mais importante da uricolise neste animal, em manifesta contradição com os resultados que ABDERHALDEN, LONDON & SCHITTENHELM obtiveram em experiências com fístula d'Eck, SCHITTENHELM & CHROMETZKA com a perfusão do fígado em sobrevivência, ou com os que BOLMAN & MANN apresentaram como conseqüência da hepatectomia total.

É assim que, à custa de raciocínios simplistas, se tem desapossado o fígado de algumas das suas funções para engrandecimento do sistema retículo-endotelial, que o excessivo entusiasmo de certos dos seus defensores tende a converter num Deus *ex machina* da patologia (DUSTIN).

A freqüência com que é verificado o aumento da urobilina no sangue e, portanto, na urina, paralelamente ao resultado positivo das provas propostas para exploração do sistema retículo-endotelial, a nosso ver, não indica, ao contrário do que divulgam alguns investigadores, dever tomar-se a hiperurobilinemia ou a urobilinúria acentuada como sinais denunciadores de perturbação funcional dêsse sistema, mas antes mostra a necessidade de entrar sempre em linha de conta com o estado do fígado e de ser cauteloso na partilha de responsabilidades. Na verdade, pondo de lado os casos em que há considerável exagêro do metabolismo da hemoglobina (ainda aqui alguns falam de insuficiência hepática relativa), ou aqueles em que a existência duma desenvolvida rêde de colaterais subtrai parcialmente à função fixadora do fígado alguns produtos do intestino, o excesso de eliminação dos corpos urobilínicos constitue, para a grande maioria dos autores, sintoma seguro, e dos mais sensíveis, de disfuncionamento hepático.

Se a hipótese da participação dominante do sistema retículo-endotelial nas provas dos corantes é mal servida pela prova do bloqueio, a da esplenectomia, quanto a nós, não lhe oferece melhor apoio.

Ao fazer a exérese do baço, raciocinava-se como se a ela correspondesse a eliminação de parte considerável do sistema retículo-endotelial e nada mais. Abstraía-se, portanto, de maneira francamente criticável, das perturbações que tal intervenção poderia originar nos outros órgãos, por qualquer mecanismo que fôsse.

Numerosos factos põem em evidência a indiscutível unilateralidade de tal maneira de pensar.

OSAMU SAKAMOTO, praticando a esplenectomia em diferentes

animais (Cão, Gato, Coelho, Cobaia e Rato), observou que as alterações a ela consecutivas, ao nível do fígado, variando com a espécie animal, tempo decorrido após a intervenção, etc., apresentavam, contudo, alguns caracteres comuns, e entre êles figurava a degenerescência das células parenquimatosas, atribuída pelo autor a perturbações metabólicas dependentes da esplenectomia.

BENTIVEGNA menciona, igualmente, lesões parenquimatosas do fígado nos animais esplenectomizados, em relação, talvez, com a sua maior vulnerabilidade.

Nos relatos das experiências de KARL PASCHKIS sôbre as conseqüências da extirpação do baço, encontram-se referências a factos da mesma natureza.

Não é mesmo necessário recorrer à existência de lesões histológicas do fígado para explicar o entrave posto pela esplenectomia à excreção dos corantes ao nível da glândula hepática. Os casos divulgados por FIESSINGER, OLIVIER & CASTÉRAN, nos quais o fígado se encontrava morfològicamente inalterado, embora, após ablação do baço, o corante tivesse sido retido de maneira apreciável, obrigam a procurar interpretação que dispense as alterações histológicas do órgão. Ora, a falta destas não implica, por forma alguma, que o funcionamento hepático se não encontre desviado do normal; na verdade, a ausência flagrante de paralelismo entre lesões histológicas e distúrbios funcionais verifica-se, por vezes, em hepatologia (STROEBE, LEPEHNE, etc.). Invocando, de preferência, perturbações funcionais, dota-se, então, a teoria explicativa do grau de generalidade que lhe convém. E os progressos feitos ùltimamente pela fisiologia do baço, com a demonstração da sua interferência em numerosos processos biológicos, em particular como regulador do equilíbrio vegetativo, autorizam, talvez, a que assim se proceda.

Se, ao notar a dificuldade de eliminação dos corantes ao nível do fígado, em conseqüência da ablação das suprarrenais (PICO ESTRADA), se apela para uma perturbação funcional, justificada delas sinergias existentes entre as duas glândulas, se o mesmo

mecanismo satisfaz para explicar efeitos semelhantes da paratiroidectomia (KIM), porque se muda radicalmente de critério quando é o baço o órgão extirpado?

Com o andar dos tempos, esta atitude virá, por certo, a tornar-se menos lógica. Mesmo já hoje se nos afigura necessário discutir os possíveis modos de acção da esplenectomia e abandonar as interpretações simplistas que têm conhecido imerecido êxito. Se se admitir que o baço faz parte da constelação das glândulas endócrinas, nunca as reservas são demasiadas. E, tais ideas nada têm, actualmente, de audaciosas; múltiplos dados de ordem clínica e experimental, o atestam. Dêsses, só faremos referência aos que mais directamente possam interessar ao nosso caso.

FIESSINGER & CATTAN, tendo verificado nos animais esplenectomizados: hiperglicemia constante, hipoglicemia insulínica menos marcada e alongamento da curva hiperglicémica após ingestão de glucose, e aproximando estes factos dos resultados experimentais de FIESSINGER, GARLING-PALMER, LANÇON & HERBAIN, que indicam ser a hipoglicemia consecutiva à hepatectomia total menos acentuada, se prèviamente se fez a ablação do baço, puseram em evidência a importância dêste órgão no metabolismo hidrocarbonado. Discutindo a maneira como nestes casos actua o baço, acabam por concluir que existe nêle uma hormona glicolítica, distinta da insulina, de que não tem a duração nem a potência de acção, hormona complementar, segundo êles. Em experiências de contra-prova, ficou estabelecido ser o extracto esplénico, depois de desembaraçado de lipóides e albuminas (estas são hiperglicemizantes), capaz de fazer baixar, ràpidamente e de maneira apreciável, a glicemia do animal esplenectomizado; no animal intacto, os efeitos não foram, contudo, tão aparentes, e tornou-se necessário recorrer a doses mais elevadas para os produzir. No Homem, FIESSINGER & M.LLE GOTHIÉ estabeleceram também a acção hipoglicemizante do extracto esplénico; daí, o recomendarem o baço de vitela no regime alimentar dos diabéticos, pois que os benefícios que, possì-

velmente, se lhe ficam devendo vão além do que o seu valor nutritivo pode prometer.

RATHERY e os seus colaboradores também se têm empenhado em demonstrar a interferência do baço nos complexos mecanismos da gluco-regulação. RATHERY, TRAVERSE & M.LLE PATIN notaram que o glicogéneo hepático sofre uma baixa, por vezes considerável, em seguida à esplenectomia, e que esta mostra tendência a inverter o sentido das variações das reservas glicogénicas, no decurso da prova da hiperglicemia provocada. A influência da ablação do baço e a da administração do seu extracto sôbre a glicemia e sôbre a prova da hiperglicemia provocada constituiram ainda o objecto das investigações de RATHERY & COSMULESCO, podendo delas deduzir-se que a esplenectomia determina aumento das glicemias, mais constante para o açúcar livre do que para o açúcar protídico, e que a injecção de extracto de baço altera de maneira nítida, embora variável de caso para caso, a evolução da prova de hiperglicemia, atenuando a duração e o aumento da glicemia.

A acção do extracto esplénico nos diabéticos foi ainda estudada por RATHERY, COSMULESCO & GRIGNON, tendo sido, em geral, observada diminuïção da taxa glicémica e, algumas vezes, aumento do efeito da insulina.

A. MARX verificou também, no animal, hiperglicemia, após ablação do baço, corrigida pela administração do seu extracto.

FLAUM & SCHLESINGER falam também de baixa da tolerância à glucose, consecutiva à esplenectomia, e dos resultados de experiências de parabiose concluem pela probabilidade da natureza hormónica da regularização do metabolismo hidrocarbonado pelo baço.

OTTO HEPPE & ERWIN SCHLIEPHAKE, após estudos com o *Prosplen,* defendem a mesma opinão.

BENHAMOU refere dois casos de diabetes, no Homem, aparecida alguns anos após esplenectomia, e atribue ao facto maior significado do que o de simples coïncidência.

O antagonismo entre baço e tiróide tem, do mesmo modo,

importância capital na questão de que nos ocupamos. E são já tão numerosas as provas da sua existência que se torna difícil refutá-la.

PERACCHIA observou em Cães esplenectomizados aumento do metabolismo basal, podendo ir até 20 ou 25 %, menor quando o órgão se encontrasse em sub-involução, aumento êsse que se mantinha por espaço de 35 a 40 dias. Numa criança a quem teve de ser feita a esplenectomia, por motivo de rotura traumática do baço, notou o mesmo facto.

LEOTTA, a propósito da comunicação de PERACCHIA, referiu um caso precisamente nas mesmas condições.

MARK conseguiu diminuir o metabolismo basal dos portadores de doença de Basedow, à custa de administração de baço.

GASPARINI encontrou, constantemente, nos Coelhos esplenectomizados alterações morfológicas da tiróide, semelhantes às que costumam encontrar-se nos estados de hipofuncionamento da glândula; e, a-pesar-disso, os animais apresentavam sinais de hipertiroidismo. A interpretação que dá para êstes fenómenos aparentemente contraditórios é a seguinte: a ablação do baço, rompendo o equilíbrio das glândulas, acarretaria um estado de relativo hiperfuncionamento tiroideu, que o organismo tenderia a compensar, pondo em jôgo os mecanismos de suplência do baço e reduzindo a actividade da tiróide.

S. NISHIMURA também verificou modificações da mesma glândula, correspondentes a estado de hipofunção, o qual se repercutiria sôbre outras glândulas (hipófise, pâncreas e glândulas sexuais), dando as alterações que êle próprio também refere.

MAEDA, nos seus estudos sôbre a respiração tecidular, chegou á conclusão de que ainda aqui se manifesta o antagonismo entre baço e tiróide.

ERWIN SCHLIEPHAKE, partindo do princípio de que entre vago e simpático, como entre os seus estimulantes fisiológicos, existe certa «simetria», procurou saber qual seria o órgão cuja ablação corrigiria o desequilíbrio vegetativo condicionado pela tiroidectomia.

Depois de extirpações sucessivas e infrutíferas de diferentes glândulas encontrou finalmente êsse órgão — o baço. A hormona esplénica seria então para o vago o que a hormona tiroideia representa para o simpático. Segundo o mesmo investigador, a esplenomegalia, freqüente nos portadores de doença de BASEDOW, constitue também um argumento a favor da existência de relações espleno-tiroideias.

FARKAS & TANGL, HAMAZAKI & AIHARA, BRUDA & PFFEIFER, LAUDA, PROBST, TISLOWITZ, etc., são também unânimes em atribuir ao baço qualidades de órgão de secreção interna.

À luz de todos estes conhecimentos, julgamos pouco racional ver nas conseqüências da esplenectomia pura e simplesmente as que advêm da redução quantitativa do sistema retículo-endotelial. Segundo a nossa opinião, não podem perder-se de vista as perturbações funcionais dos parenquimas dos vários órgãos, muito particularmente do fígado; as modificações do equilíbrio nervoso vegetativo, por exemplo, tornam-nas não só possíveis mas até prováveis, conhecida, como é, a facilidade com que estas se repercutem sôbre o rendimento do elemento nobre da glândula hepática («*In diesem Sinne ist die Leber ein wesentliches Erfolgsorgan des vegetativen Systems, für die Regulierung ihrer physiologischen Leistung*» F. STROEBE). Alguma coisa do que dissemos a propósito dos factores susceptíveis de modificar os processos de excreção dos corantes deixa entrever explicações orientadas neste sentido (experiências de FARKAS & TANGL, etc., etc.).

Parece, pois, assistir-nos o direito de exigir dos defensores da intervenção, em primeira plana, do sistema retículo-endotelial nos métodos de exploração da função cromagoga do fígado, provas de maior segurança do que as apresentadas até hoje.

Esta hipótese é ainda atacável por outro lado. Tal como tem sido posta, pelo menos na maior parte da vezes, pressupõe admissíveis duas generalizações que, a nosso ver, se não justificam.

Na verdade, porque colocar, sob o ponto de vista da inter-

venção possível do sistema retículo-endotelial, todos os corantes em igualdade de condições?

As experiências de KARL PASCHKIS, por exemplo, não convidam a proceder assim. Com efeito, PASCHKIS, se, grande número de vezes, notou certo paralelismo entre os resultados das provas da fenoltetracloroftaleína e do vermelho do Congo, em muitas outras, observou nítidas divergências, combinando-se a positividade da fenoltetracloroftaleína com a negatividade da outra, e vice-versa. O comportamento do organismo não é sempre o mesmo em face de corantes diferentes. Mostram-no também os trabalhos de J. DIERYCK sôbre o estudo comparativo da prova do rosa bengala e da do vermelho do Congo. Já dissemos também que, nas mãos de ANTON LESZLER, certas substâncias corantes determinaram modificações da colesterinemia, enquanto que nós e A. MALAFAYA BAPTISTA nada de semelhante observámos com o rosa bengala. Êste, por ser um cristalóide, deve atravessar o organismo em condições diferentes das dos outros corantes, que, na sua grande maioria, pertencem à categoria dos colóides.

A outra generalização com a qual não concordamos, como vários outros autores, é a que faz ver no sistema retículo-endotelial um conjunto de elementos funcionalmente equivalentes. De facto, tal concepção não passa sem levantar protestos.

Em primeiro lugar, nem todos os sectores possuem, sob o ponto de vista da absorção dos corantes, por exemplo, a mesma sensibilidade, o que, para OBERLING, traduz certa autonomia dos diferentes territórios.

Segundo R. HOWARD MOLE, não se observa equipotência nos variados departamentos do sistema retículo-endotelial.

KIKUJI UNO, nos seus estudos sôbre as correlações das células retículo-endoteliais do baço e do fígado, notou, a par de caracteres comuns, múltiplas diferenças entre umas e outras.

KARL PASCHKIS admite a especialização dos componentes do sistema, embora não levada tão longe que não possam verificar-se fenómenos de suplência funcional.

Os elementos retículo-endoteliais anexados aos diferentes parenquimas não se distinguem ùnicamente em questões de sensibilidade; pelo contrário, parece-nos terem as suas afinidades particulares. Pelo menos, deixam-se influenciar de modo diverso pelas variadas hormonas; assim o estabeleceram GOLDZIEHER & HIRSCHHORN para a insulina, a pituïtrina, a adrenalina e a tiroidina.

LAUDA, demonstrando que o baço exerce nos ratos uma protecção contra as bartoneloses, que mais nenhum outro órgão é susceptível de assegurar, dependente, segundo tôdas as probalidades, duma secreção específica dos seus elementos retículo-endoteliais, traz uma valiosa prova da heterogeneidade do sistema retículo--endotelial.

Por isso, a maneira como ASKANAZY encara êste problema torna-se não só justificável como até eminentemente sugestiva: «*Or, malgré l'harmonie de cette fonction du stroma des 3 appareils filtres du sang, leurs cellules endothéliales et réticulaires ne sont pas identiques, ni morphologiquement, ni fonctionnellement. Rappelons à ce sujet que seules les cellules réticulaires de la moelle osseuse sont capables de se transformer en cellules adipeuses et que seulement le foie posséde cette cellule étoilée de Kupffer qui surveille en même temps la propreté du courant sanguin des capillaires et du dehors, la vie des fibrilles de la charpente pericellulaire. Cette inégalité du stroma nous oblige à parler des rapports spécifiques parenchymo-stromatiques dans les organes, rapport qui donne à tout organe le stroma quasi spécifique et approprié à ses fonctions*».

Fazer, então, intervir o sistema retículo-endotelial *in globo* nos mecanismos despertados pela introdução dos corantes no organismo é, talvez, menos fàcilmente sustentável do que tem parecido, tanto mais que são conhecidos os tropismos dessas substâncias para determinados órgãos, como as experiências de KARL PASCHKIS põem em evidência. Êste autor coloca em presença de lexívia de potassa os órgãos duma cobaia injectada prèviamente com fenoltetracloroftaleína. Verifica que, no recipiente onde está

contido o fígado, aparece intensa coloração violete, enquanto que a lexívia posta em contacto com os demais órgãos (rins, baço, músculo, pele, etc.) não sofre alteração de côr. Por isso, conclue que o corante se acha armazenado ùnicamente no fígado, ou, pelo menos, só nêle se encontra em concentrações que tornam possível a sua pesquisa por êste processo. Se as coisas assim se passam com a fenoltetracloroftaleína, que dizer das outras substâncias que a ela se substituiram, por darem mostras de hepatotropismo ainda mais acentuado?

Se, tendo em vista as precedentes considerações, limitamos a discussão ao papel a atribuir, na exacta medida, aos elementos kupfferianos na eliminação dos corantes utilizados no diagnóstico das afecções hepáticas, as dificuldades a vencer aumentam. Mas também neste caso tem menos importância decidir tal questão, visto a interferência possível das células retículo-endoteliais do fígado não afectar o valor das provas da função cromagoga tanto como a participação de todo o sistema retículo-endotelial.

Na verdade, se a tendência é, hoje, a de considerar o organismo um todo, cujo bom funcionamento será assegurado pela afinação das interacções reguladoras das partes de que se compõe, e não um somatório de actividades independentes, com mais forte razão parece deverem as correlações dos elementos citológicos de cada órgão constituir uma necessidade do maior e melhor rendimento do seu labor, embora possam existir entre êsses elementos hierarquias mais ou menos aparentes. Estas ideas, que têm fôrça própria para se imporem, conduziram, no caso particular do fígado, à criação do conceito do «*Hepaton*», a verdadeira unidade funcional do fígado. As seguintes palavras de F. Stroebe focam bem a importância do bom entendimento entre mesenquima e elementos parenquimatosos na fisiologia e na patologia do órgão: «*Hinsichtlich der Funktion sind die Leberzellbalken mit zugehöriger Gallencapillare und den Kupfferschen Sternzellen («Hepaton» nach* Roessle*) als eng verbunden zu betrachten, und die normale*

Funktion des gesamten Organes erwächst nur aus der ungestörten Zusammenarbeit des unter sich voneinander abhängigen epithelialen und mesenchymalen Parenchyms. Deshalb sind Erkrankungen nur eines Zellsystems im functionellen Sinne kaum möglich, eine Mitbeteiligung bzw. eine Rückwirkung auf eine andere Zellgruppe ist wohl stets anzunehmen».

Vistas as coisas através dêste prisma, a participação do sistema kuppfferiano nos mecanismos excretores dos corantes não constitue factor depreciativo das provas da função cromagoga, a menos que se não exorbite, atribuindo-lhe o principal papel. A hipótese de GOLDMANN, perfilhada por VON MÖLLENDORFF, segundo a qual, na excreção dos corantes ao nível do fígado, a célula hepática em nada tomaria parte, parece destinada a ser posta de lado, a-pesar-de, algumas vezes, terem sido verificados, histològicamente, prolongamentos das células de Kupffer, insinuados entre os elementos nobres, como que incumbidos de levar directamente aos canalículos biliares alguns produtos de eliminação.

A hipótese de Y. MARUNO ou de E. WAKABAYSHI, perfeita antítese da de GOLDMANN ou de VON MÖLLENDORFF, é, possivelmente, excessiva também, contudo mais defensável.

As experiências de HÖBER & TITAJEW põem bem em relêvo o papel dos elementos nobres do fígado, muito mais importante do que o dos retículo-endoteliais, na excreção dos corantes. Com efeito, estes autores confirmam os resultados de JANCSÓ (não armazenamento de quaisquer substâncias por parte das células retículo-endoteliais, quando utilizado na perfusão o líquido de Ringer ou outro não albuminado) mas verificam que, em condições idênticas, continua a ser debitado em fortes concentrações. Pode, portanto, deduzir-se que a colaboração dos elementos kupfferianos é, pelo menos até certo ponto, dispensável. Também, dada a descontinuïdade do revestimento dos capilares hepáticos (WILLEMIN, DE HAAN & HOEKSTRA, e SARRADON), isto é, existindo contacto directo entre algumas células hepáticas e o meio sangüíneo, não é forçoso

admitir a participação constante das células retículo-endoteliais do fígado.

As experiências de FERRARI & HÖBER, mostrando que a intoxicação cianídrica não afecta grandemente a actividade das células fagocitárias e, pelo contrário, perturba ou mesmo suspende a eliminação das substâncias corantes pelo fígado, completam e reforçam o valor dos resultados obtidos por HÖBER & TITAJEW.

A influência dos coleréticos, dos hidrocarbonados, dos hepatotóxicos, etc., a que, oportunamente, fizemos referência, fornece também argumentos para defesa destas ideas. Para o caso particular do rosa bengala, ocorre-nos ainda um outro. Como tivemos ocasião de dizer, êste corante foi ensaiado por STEFANINI, com proveito, nas suas tentativas de obtenção de colecistogramas por processos semelhantes ao de ANTONUCCI. A sua acção pode, então, ser posta em paralelo com a de tôdas as outras substâncias utilizadas para o mesmo fim (glucose, coleréticos, etc.). Ora, para estas últimas admite-se, de modo geral, estarem os seus efeitos estreitamente relacionados com o estímulo produzido no seio dos elementos parenquimatosos do fígado.

Em matéria de intervenção do sistema retículo-endotelial na prova do rosa bengala, a nossa transigência vai, quando muito, até aceitar a concepção de FIESSINGER, OLIVIER & CASTÉRAN: «*la fonction chromagogue est l'oeuvre d'un complexe: le couple endothélial spléno-hépatique d'abord, qui fixe le colorant: acte chromapexique — la cellule hépatique ensuite, qui élimine: acte chromagogue. La chromapexie appartient à la cellule de tapissement endothélial sous l'action d'une hormone qui réunit les deux éléments du couple, l'élément splénique et l'élémént hépatique. Cet acte chromapexique est en quelque sorte accessoire. L'acte chromagogue appartient avant tout à la cellule hépatique.*» ... «*Dans l'élimination des couleurs, la cellule de Kupffer restera toujours le «concierge» de la cellule hépatique, concierge vigilant certes, mais vite fatigué et nullement indispensable.*»

Conclusões

I — A prova do rosa bengala é pouco dispendiosa, de fácil execução e de absoluta inocuïdade.

II — Fornece, por vezes, sugestões de grande proveito para decidir diagnósticos hesitantes ou orientar os raciocínios críticos com que se resolvem determinados problemas de hepatologia.

III — Se o *test* não é de tôda a confiança para descriminar os diferentes tipos de icterícia, pode, ainda neste capítulo, trazer esclarecimentos de relativo mérito. Sempre que as retenções do rosa bengala se apresentem baixas, a contrastar com valores elevados da bilirrubinemia, a hipótese da origem mecânica da icterícia ganha terreno. A administração prévia de glucose, da maneira que indicámos, presta-se, talvez, para fazer sobressair êste sinal distintivo.

IV — Nas hepatites e cirroses, as taxas retencionais são, de ordinário, representadas por números superiores a 3. O modo como evolucionam as perturbações da função cromagoga, apreciado através dos resultados de exames repetidos, dá úteis ensinamentos sôbre a extensão das perdas parenquimatosas e sôbre a reversibilidade do disfuncionamento da glândula hepática. Iguais deduções

talvez se possam ir buscar ao estudo comparativo dos valores da prova do rosa bengala, obtidos no doente, em jejum, e após ter ingerido certa quantidade de glucose.

V — Nas afecções circunscritas do fígado, os valores retencionais costumam ser baixos durante grande parte da sua evolução. É um facto a reter como proveitoso para o diagnóstico diferencial.

VI — A esplenomegalia, a nosso ver, não constitue causa de êrro.

VII — Tudo parece indicar que a intervenção dos elementos retículo-endoteliais é duvidosa e, pràticamente, não conta.

Bibliografia

AARON (A. H.), BECK (E. C.) and SCHNEIDER (H. C.) — The phenoltetrachlorphthalein test for liver function. *The Journ. of. A. M. A.*, 1921, Vol. 76, pág. 1631.

ADLER (A.) — Neuere funktionelle Ikterusdiagnostik. *Klin. Wschr.*, 1929, N.º 15, pág. 700.

ALBOT (G.) — Les hépatites diffuses expérimentales (Atrophie aiguë et cirrhose expérimentales). *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, 1931, pág. 437.

— Hépatites et Cirrhoses. Paris 1931.

ALBOT (G.) et BARRAUD (F.) — L'exploration des fonctions biliaire et chromagogue du foie au cours de la grippe. *Revue Méd. de la Suisse Romande*, 1929, 25 de Juin, pág. 411.

ALTHAUSEN (T. L.) — Functional aspects of regenerated hepatic tissue. *Arch. of. Int. Med.*, Vol. 48, 1931, pág. 667.

— Effects of the administration of glucose and insulin on the glycogen content of normal and experimental damaged livers. *Annals of Int. Med.*, Vol. VI, 1932, pág. 193.

— Dextrose therapy in diseases of the liver. *The Journ. of A. M. A.*, Vol. 100, 1933, pág. 1163.

ALTHAUSEN (T. L.), BISKIND (G. R.) and KERR (W. J.) — The rose bengal test of hepatic function. *The Journ. of. Lab. and Clin. Med.*, Vol. XVIII, 1933, pág 954.

ALTHAUSEN (T. L.), GUNTHER (L.), LAGEN (J. B.) and Kerr (W. J.) — Modification of the dextrose tolerance test as an index of metabolic activity of the liver. *Arch. of Int. Med.*, Vol. 46, 1930, pág. 482.

ANDERSON (R. M.) — Experimental pathology of the liver. II. Effect of choloroform on the normal liver and on restored liver following partial removal. *Arch. Path.* 14 (3), pág. 335, 1932. Ref. in *Biol. Abst.*, 1934, pág. 1697.

ANTONUCCI (C.) — La cholécystographie rapide. *La Presse Méd.*, 1932, pág. 983.

— Tecnica della colecistografia rapida. *Policlinico (S. P.)*, N.º 17, 1931. Ref. in. *Arch. di Radiol.*, 1931, pág. 714.

— Il mio metodo di colecistografia rapida nello studio di casi patologici. *Riv. di Rad. e Fis. Med.*, Vol. VI. Ref. in *Arch. di Radiol.*, 1933, pág. 164.

ANZILOTTI (A.) — Contributo all'interpretazione della colecistografia negativa. *Arch. di Radiol.*, 1932, pág. 26

ARCQ (J.) — À propos de la fixation du galactose. *Rev. Belge Sci. Méd.*, 1931, pág. 860.

ASKANAZY (M.) — Notions et conceptions récents sur les cirrhoses hépatiques. *Lisboa Med.*, 1930, pág. 339.

BACELAR (J) — Lesões histológicas produzidas pelo Thorostrast. *A Medicina Contemporânea*, 1934, n.º 18.

BALTACÉANO (G.), VASILIU (C.) et PARASCHIV (M. H.) — Les génalcaloïdes et la sécrétion biliaire. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXVI, 1934, pág. 1182.

BALTACÉANO (G.), VASILIU (C.) et VASILESCU (S.) — L'action de la morphine sur la sécrétion biliaire. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXVI, 1934, pág. 1180.

BARBIERI (D.) y FACCI-TOSALTI (F.) — Investigaciones sobre la colecistografia rapida (Riceschia sulla colecistografia rapida) *Il Policlinico (Sez. Pr.)*, 1934, n.º 25. Ref. in *La Medicina Ibera*, 1934, pág. 351.

BARCO (P.) — Milza e digestione. *Arch. Ital. di Chir.*, Vol. XXIII, 1929, pág. 1.

BARILARI (M. J.), MENGELLE (T.) y CARRILLO (R.) — Consideraciones clínicas sobre la pequeña disfunción hepática y su tratamiento. *Revista de la Asociacion Medica Argentina*, t. XLIII, 1930, pág. 457.

BAROK (G.) — Un nuevo y sencillo método de exploración de la función hepática. *Med. Klin.*, 1927, n.º 51. *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1928, pág. 109.

BARROSO, FILHO (D.) — O rosa de Bengala na exploração da função chromagôga do fígado. These. Bahia 1928.

BAUER (R.) — Unsere Kenntnisse über Leberfunktion und ihre Verwertung für die Klinik. *Wien. Klin. Wschr.*, 1932, n.ºs 52-53.

BAUER (R.) and STRASSER (U) — Cholecystographie und Leberfunktion. *Klin. Wschr.*, 1930, pág. 487. Ref. in *The Amer. J. of Roentgenology and Radium Therapy*, 1930, pág. 587.

BECKMANN (K.) — Die Funktionsprüfung der Leber. *Zentralblatt für innere Medizin*, 1933, n.º 33.

Bénard (H) et Caroli (J.) — Hépatite ictérigène et lithiase. *Paris Méd.* 1930, pág. 483.

Benda (R.) — The reticulo-endothelial system in pregnancy. *Zentralblatt f. Gyn*, 1927, pág. 641. Ref. in *The Journ. of. A. M. A.*, 1927, Vol. 89, pág. 489.

— Das reticulo-endothelial System in dar Schwangerschaft, 1927. Ref. in *Biol. Abst.*, 1930, pág. 2265.

Bengolea (A. J.), Velasco Suárez (C.) y Etcheverry (M.) — La prueba del rosa de Bengala en los sindromes ictéricos. Estudio comparado de la retención pigmentaria con la reacción de Hijmans v. den Bergh. *La Prensa Médica Argentina*, 1931, pág. 1321.

Benhamou (Ed) — L'exploration fonctionnelle de la rate. Paris 1933.

Berger (S. S.), Cohen (M. B.) and Selman (J. J.) — Liver function tests. A comparative study of five methods in one hundred clinical cases. *The Journ. of A. M. A*, 1926, Vol 86, pág. 1114.

v. Bergmann (G.) — Zur funktionellen Pathologie der Leberkrankheiten. *92. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte.* Ref. in *Dtsch. med. Wschr.*, 1932, pág. 1744.

v. Bergmann (G.) und Stroebe (F.) — Krankheiten der Leber und Gallenwege; in *Lehrbuch der inneren Medizin*, 1934.

Berman (S.) — The phenoltetrachlorphthalein test of liver function in the late toxaemias of pregnancy. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1928, pág. 410. Ref. in *Surg., Gyn. and Obst.*, 1929, Supl., pág. 251.

Bernhard (F.) — The influence of obstruction of the common duct on liver glycogen and its importance in the etiology and treatment of diseases of the liver due to biliary obstruction. *Klin. Wschr.*, 1931, pág. 1761. Ref. in *Surg., Gyn. and Obst.*, 1932, Supl., pág. 345.

Biberstein (H.) und Scholz Sadebeck (W.) — Examens de la fonction hépatique dans la syphilis par la méthode de S. M. Rosenthal. *Archiv für Derm. und Syphilis*, 1927, pág. 755. Ref. in *Annales de Derm. et de Syph.*, 1928, pág. 206.

Bickel (A.) — Investigaciones experimentales acerca del cromodiagnostico de las enfermedades del aparato digestivo y acerca de las funciones motoras de la vesicula biliar. *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1923, pág. 364.

Bickel (G.) — Les hypoglycémies spontanées. *Révue Méd. de la Suisse Romande*, 1934, pág. 3.

Biedermann (F.) und Becher (G) — Beitrag zur «schnellen» Cholezystographie. *Dtsch. med. Wschr.*, 1934. pág. 577.

Binet (L.) — Le rôle de la rate dans la nutrition et dans la croissance. Le problème des rates de suppléance, *La Presse Méd.*, 1926, pág. 1284.

Bittersohl (H.) und Neidhardt — Einfluss von Leberextrakten auf die Vitalspeicherung von Leber und Milz. *Zeitschr. exp. Med.*, Vol. 86, n.º 5-6. Ref. in *Dtsch. med. Wschr.*, 1933, pág. 1018.

BLATT (O.) — Épreuves comparatives des fonctions hépatiques dans la syphilis. *Dermatologische Wschr.*, 1928, pág. 360. Ref. in *Annales de Derm. et de Syph*, 1928, pág. 618.

BLÖCH (J.) und WEISZ (MARIA) — Erhöhung der Galaktosetoleranz bei Leberkranken durch Kohlehydratzufuhr. *Zeitschr. klin. Med*, 1929, Vol. III, pág. 71. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 2293.

BLOECH (J.) — Influence de l'adrénaline sur l'assimilation galactose du foie. *Klin. Wschr.*, 1929., pág. 1707. Ref. in *Arch. des Mal. de l'App. Digest*, 1930, pág. 748.

BLONDE (M.) — Tests biochimiques de l'insuffisance hépatique. *Journal de Méd. et de Chir. pratiques*, n.º 21, 10 Novembre, 1933.

BLOOM (W). and ROSENAU (W. H.) — A simple method for the determination of phenoltetrachlorphthalein in blood serum. *The Journ of A. M. A.*, 1924, Vol. 82, pág. 547.

— Reaction of liver to phenoltetrachlorphthalein in early obstructive jaundice. *Arch. of Inter. Med.*, 1924, pág. 446. Ref. in *The Journ. of A. M. A*, 1924, Vol. 83, pág. 1618.

BLUM (P). — Le foie dans le traitement de la syphilis. *Annales des Maladies Vénériennes*, Nov. 1932, pág. 805. Ref. in *Nutrition*, t. III, n.º 2, Anal, pág. 57.

BOARDMAN (W. W.) and SCHOOMAKER (G. D.) — Phenoltetrachlorphthalein. *Am. J. of Med. Sci.*, 1924, pág. 688. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1925, Vol. 84, pág. 311.

BOLLMAN (J. L) and MANN (F. C) — Experimentally produced lesions of liver. *Annals of. Int. Med.*, 1931, Vol. 5, pág. 699.

— Studies on the physiology of the liver xxv. Allantoin and uric acid following total removal of the liver. *Am. J. Phys.*, 1933, Vol. 104, pág. 242. Ref. in *Biol. Abst.*, 1934, pág. 620.

BON (H.) — Angiocholite et autohémothérapie. *Rev. Méd. de la Franche-Comté*, n.º 2, pág. 38, 1933.

— Insuffisance hépatique et hyperhépatie. *La Presse Méd.*, 1933, pág. 7.

— Le mythe de l'insuffisance hépatique. *Revue Méd. de la Franche-Comté*, n.º 12, 15 Dec. 1932, pág. 434.

BOSHAMER (K.) — Influence of ether anesthesia on liver. *Klin. Wschr.*, 1928, pág. 445. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1928, Vol. 90, pág. 1418.

BOUCHET et LEVRAT — Hématuries essentielles pendant 8 ans symptomatiques d'une cirrhose latente. *Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon*, 13 Mai 1930. Ref. in *La Presse Méd.*, 1930, pág. 729.

BOUCKAERT (J. P.) et APPELMANS (R) — La courbe de disparition de la bilirubine injectée chez le chien par voie intraveineuse. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1925, t. 93, pág. 843.

BOUDIN (G) — Comment explorer la fonction hépatique en clientèle. *Le Concours Méd.* n.º 18, 30 Avril, 1933, pág. 1307.

BOUISSET (L.) et DUCLOS (G.) — Influence de la splénectomie sur le taux du

calcium et du potassium sanguins. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1933, t. CXIII, pág. 1358.

BOURNE — Efectos de los anestésicos sobre el hígado (The effects of anaesthetics on the liver). *The British Med. J.*, 1932, n.º 3745. Ref. in *La Medicina Ibera*, 1932, Vol. II, pág. 724.

BRAKEFIELD (J. L.) and SCHMIDT (CARL L. A.) — The elimination of certain dyes from the animal organism. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 1926, Vol. 23, pág. 583. Ref. in *Biol. Abst.*, 1927, pág. 834.

BRATIANO (S.) et LLOMBART (A.) — Limites du système réticulo-endothélial. Systèmes locaux; système général. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, t. CI, pág. 138.

— Fonction colloïdo-péxique et fonction de colloïdo-stabilisation du système réticulo-endothélial. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, t. CI, pág. 229.

— Blocage physiologique du système réticulo-endothélial. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, t. CI, pág. 332.

— Nouvelles recherches sur l'histophysiologie du système réticulo-endothélial. *Ann. d'Anat. pathol.*, 1930, t. VII, pág. 69.

BREUER et NOUGÉ (M.) — Les méthodes d'exploration fonctionnelle en clientèle. *Bruxelles Méd.*, n.º 9 (31 Dec. 1933), pág. 313.

BROCHNER-MORTENSEN (K.) — Bilirubin tolerance test as liver function test. *Ugeskrift for Laeger*, 1934, pág. 892. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1934, Vol. 103, pág. 1188.

BRUMAN (F.) — Die Methoden zur Untersuchung des retikulo-endothelialen Systems. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Lieferung 383)*, 1932.

BRUNELLI (BRUNO) — L'insufficienza epatica. *Giornale del medico pratico*, 1933, pág. 205.

— Contributo alla fisiologia del sistema reticoloistiocitário. *Sperimentale*, 1930, Vol. 84, pág. 25. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 740.

— Sistema reticolo-istiocitário e chemioterapia. *Sperimentale*, 1930, Vol. 84, pág. 5. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 740.

BRUNO da COSTA (M. J.) — Fosforemia e insuficiencia hepatica nos cardiopatas. *Lisboa Méd.*, 1932, pág. 919.

BUFANO (M.) — Il comportamento dell'aminoacidemia dopo iniezione di glicocolla nelle vene nei vari stati funzionali del fegato *Arch. di Farmac. sper. e scienze affini*, 1929, Vol. XLVIII.

— Una nuova prova per l'esame funzionale del fegato: la curva amminoacidemica. *Folia Clinica et Biologica*, 1930.

— L'influenza del sistema vegetativo sulla curva lattacidemica dopo iniezione endovenosa di lattato di sodio. *Fisiologia e Medicina*, Anno II, n.º 4, aprile, 1931.

— L'importanza della curva amminoacidemica da me proposta nell'indagine della funzionalitá epatica. *Clinica Medica Italiana*, 1933.

Bull (D. C.) and Bauman (L.) — Results obtained with the phenoltetrachlorphthalein test of liver function. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1925, pág. 411.

Bulmer (E.) — The bromsulphalein test of liver function. *The Lancet*, 1928, pág. 325.

Buresch (A.) — La combinazione insulina-glucosio nell'atrofia epatica acuta e subacuta. *Associazione dei Medici e Naturalisti di Heidelberg.* Seduta del 2 febbraio 1932. Ref. in *La Riforma Med.*, 1932, pág. 1110.

Bursalai (L.) — L'épreuve de Rosenthal à la phenoltetrachlophthaleine dans l'étude des altérations hépatiques dans la syphilis. *Giorn. ital. di Derm. e Sif.*, 1925, pág. 1301. Ref. in *Annales de Derm. et de Syph.*, 1927, pág. 236.

Caccuri (S.) et Chiariello (A.) — Sur un nouveau procédé d'exploration fonctionnelle du foie: le pouvoir désaminant du foie après l'injection de glycocolle. *Arch des Mal. de l'App. Digest.*, 1934, pág. 840.

Calzada (L. F.) — Contribution à l'étude de la fonction hépatique au moyen de l'épreuve de Rosenthal. *Chronica Médica Mexicana.* 1.er Nov. 1929. Ref. in *Paris Méd.*, 1930, pág. 124.

Candia (S. de) e Galli (T.) — Azione di un pasto frutto-vegetariano e di un pasto carneo sulla funzionalità epatica. *La Riforma Med.*, 1935, pág. 3.

Cappell (D. F.) — Reticulo-endothelial system as studied by intravitam staining. *The Lancet*, 1929, pág. 711.

Carmona (L.) — Ricerche sopra alcune proteine del plasma sanguigno nel blocco del reticolo. *La Riforma Med*, 1930, pág. 1803.

Casolo (G.) — L'épreuve du rose bengale dans les maladies du foie (recherches expérimentales). *Il Morgagni*, t. LXXV, n.o 39, 1933. Ref. in *La Presse Méd.*, 1934, Revue des Journ. pág. 159.

Cerf (M.) — L'épreuve du rose bengale. *Soc. clin. des Hôp. de Bruxelles*, 27 Avril, 1929. Ref. in *La Presse Méd*, 1929, pág. 610.

Chailley-Bert (P.), Girard (P.) et Peyre (Ed.) — Sur l'élimination de certains colorants. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, Tome CI, pág. 1059.

Chapman (C. B.), Snell (A. M.) and Rowntree (L. G.) — Compensated cirrhosis of the liver. A plea for more intensive consideration of the earlier stages of disease of the hepatic parenchyma. *The Journ. of A. M. A*, 1933, Vol. 100, pág. 1735.

Chabrol (E.), Charonnat (R.), Maximin (M.) et Bocquentin (A.) — Variations de la sécrétion biliaire sous l'influence des alcaloïdes modificateurs du système nerveux végétatif. *C. R. de la Soc. de Biol*, 1929, tome CII, pág. 754.

Chesney (A. M.), Marshall (E. K.) and Rowntree (L. G.) — Studies in liver function. *The Journ. of A. M. A.*, 1914, vol. 63, pág. 1533.

Chiray (M.), Lesage (J.) et Taschner (E.) — L'élimination hépatique de la

tetraiodophenolphtaléine et ses rapports avec la cholécystographie. *La Presse Méd.*, 1931, n.º 88, pág. 1605.

CHIRAY (M) et THIÉBAUT (F.) — Les fonctions hépato-biliaires. Paris 1930.

CHROMETZKA (F.) — Beeinflussung des Purinstoffwechsels des Hundes durch Blockade des reticulo-endothelialen Systems mit Tusche. *Klin. Wschr.*, 1933, pág. 1968.

CIVALLERI (I.) e VICCHI (R.) — L'esplorazione funzionale del fegato negli ammalati di tuberculosi. *Pensiero Medico*, 1928, pág. 686.

COLE (W. H.), COPHER (C. H.), and GRAHAM (E. A.) — Simultaneous cholecystography and determination of hepatic function. *The Journ. of A. M. A.*, 1928, Vol. 90, pág. 1111.

CONTI (F.) — Influenza del Thorotraste sulla biligenesi e sul ricambio idrico. *Riv. Intern. di Clínica e Terapia*, n.º 18, 1932, Ref. in *Arch. di Radiol.*, Ano IX, 1933, pág. 175.

CORNELL (V. H.) — Bromsulphalein hepatic function test. *Arch. of Int. Med.*, 1929, Vol. 44, pág. 818. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1930, Vol. 94, pág. 215.

COSTERO (I) — Anatomía patológica de la cirrosis hepática. *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1933, pág. 881.

CROSS (R. C.) — Liver function tests in normal pregnancy. *Am. J. Obst. & Gyn.*, 1929, (18), pág. 800. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1930, Vol. 94, pág. 291.

CUNNINGHAM (L.) and DATNOW (M. M.) — The importance of the liver in chemotherapy. *The Lancet*, 1929, pág. 652.

D'AMATO (H. J.) — Los colorantes como prueba funcional del hígado. *La Semana Médica*, 1928, pág. 1505.

D'AMATO (L.) — Le epatiti croniche. *La Riforma Med.*, 1932, pág. 1589.

DANIELOPOLU (D.), MARCOU (I.), PROCA (G. G.) et BRAUNER (R) — Rôle du foie dans la régulation du tonus de la vie végétative. *La Presse Méd.*, 1931, pág. 1277.

— Recherches sur l'action du foie sur quelques substances à action végétative. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1931, t. CV, pá. 414.

DA RIN (O.) — Influence of contraction of spleen on external function of pancreas. *Clinica Med. Italiana*, 1934, pág. 184. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1934, Vol. 102, pág. 1990.

DA RIN (O.) et LAMURAGLIA (P.) — L'épreuve de la bromosulfaléine dans l'étude du fonctionnement hépatique. *La Clinica Medica Italiana*, t. LXIV, n.º 2, 1933. Ref. in *La Presse Méd.*, 1934, Rev. des Journ., pág. 22.

DAVIES (F. B.), WADSWORTH (R. C.) and SMITH (H. P.) — Studies on vital staining. V. Double staining with brilliant vital red and Niagara sky blue. Correlation of histological with physiological data. *The Journ. of Exper. Med*, 1930, Vol. 51, pág. 549.

DEAKIN (V. R) and GRAHAM (E. A.) — Functional liver tests. Experimental study. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1923, pág. 348.

DE FERMO (C.) — Studi sperimentali sulla simpaticectomia perivasale. L'e-

same funzionale del fegato nella simpaticectomia dell'arteria epatica. *Arch. Ital. di Chir.*, Vol. XXVIII. 1931, pág. 381.

DEITEL und POLAK — Latente Störung von Leberfunktion und Retikuloendothel nach Eklampsie. *Arch. Gynäk*, Vol. 152, n.º 3. Ref. in *Dtsch. med. Wschr.*, 1933, pág. 591.

DELPRAT (G. D.) — Studies on liver function. Rose Bengal elimination from blood as iufluenced by liver injury. *Arch. of Int. Med*, 1923, Vol. 32, pág. 401. Ref. in *The Journ. of A. M. A*, 1923, Vol. 81, pág. 1636.

DELPRAT (G. D.), EPSTEIN (N. N.) and KERR (W. J.) — Liver function test. *Arch. of Int. Med.*, 1924, Vol. 34, pág. 533. Ref in *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol 83, pág. 1618.

DELPRAT (G. D.) and STOWE (W. P.) — The rose bengal test for liver function. An historical sketch and an improved technic. *The Journ. of Lab. and Clin. Med.*, Vol. XVI, 1931, pág. 923.

DELREZ (L.) et PARIS (M.) — Cholécystographie et rythme d'élimination par le foie de la tetraiodphénolphtaléine. *La Presse Méd.*, 1931, pág. 97.

DEMOLE (M. J.) — Note sur le rôle de l'hyperglycémie dans la cholécystographie rapide. *Arch. des Mal. de l'App. Digest.*, t. XXIII, 1933, pág. 99.

— Action de l'hyperglycémie sur la chromopexie hépatique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXII, 1933, pág. 784.

DEMOLE (M.) et GROSGURIN (J.) — Influence du glucose sur l'hyperbilirubinémie provoquée. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXVI, 1934, pág. 12.

DEMOLE (M. J.) et SCICLOUNOFF (F.) — Influence des injections répétées de glucose sur la chromopexie hépatique. *S. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXII, 1933, pág. 786.

DESOUBRY (G.) et PORCHER (C.) — De la présence de microbes dans le chyle normal chez le chien. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1895, pág. 101.

DESQUEYROUX (J.) — Sur les troubles des échanges azotés dans l'intoxication phosphorée aiguë expérimentale. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 86, 1922, pág. 143.

DIAMOND (J. S.) — Some considerations of the pathology and diagnosis in diseases of the liver and biliary tract. *Med. Clin. N. Am.*, 1927, pág. 1009. Ref. in *Surg. Gyn. and Obst.* 1927, Supl. pág. 50.

DIERYCK (J.) — Recherches expérimentales sur les épreuves fonctionnelles du système réticulo-endothélial. L'épreuve au Rouge-Congo de Adler et Reimann. *Revue Belge des Sci. Méd.*, 1929, pág. 685.

— L'exploration fonctionelle du foie dans l'ictère lithiasique. Méthodes chimiques. *Nutrition*, t. II, 1932, pág. 623.

DIETERICH (H.) — Morphologische Befunde bei chronischer Vitalfärbung

mit Trypanblau. *Zeitsch. für die ges. exper. Med.*, Vol. LVII, 1927, pág. 303.

DIETIKER (K.) — Der Einfluss der Milz auf den Wasserstoffwechsel, zugleich ein Beitrag zur Wechselwirkung zwischen Milz und Schilddrüse. *Zeitschr. Biol.*, Vol. 86, 1927, pág. 485. Ref. in *Biol. Abst.*, 1928, pág. 913.

DI GIOIA (C.) — Sull'esame della funzionalità epatica con il rosa bengala nelle peritoniti sperimentali. *Annali Ital. de Chir.*, Vol. x, 1931, pág. 715.

DI GUGLIELMO (G.) — Sistema reticolo-endoteliale. In *Ferrate — Le Emopatie* — Milão 1933.

DODDS (E. C.) — Tests of hepatic function. *The Lancet*, 1931, pág. 1228.

DOMINICI (G.) — Sull'insufficienza funzional del fegato con speciale riguardo alla sua diagnosi precoce. *Minerva Médica*, 1933, pág. 281.

DREYFUS (C.) — Les progrès récents de la thérapeutique des affections parenchymateuses du foie. *Paris Méd.*, 1928, pág. 456.

DRURY (D. R.) — Total surgical removal of the liver in rabbits. *J. of Exp. Med.*, 1929, Vol. 49, pág. 759, publicado in *Studies from the Rockefeller Inst. for Med. Research.*, Vol. 71, 1930, pág. 71.

DUJARDIN (B.) et DECAMPS (N.) — Action combinée de l'anaphylaxie et des actions pexiques en dermatologie. *Annales de Dermat. et de Syphil.*, 1925, t. VI, pág. 725.

DUSTIN (A. P.) — Quelques aperçus anatomo-pathologiques sur le mode d'action des produits chimiothérapeutiques. *Bruxelles Méd.*, n.º 37, 1933.

DUSTIN (A. P.) et ZYLBERSZAC — Influence de la splénectomie sur la sensibilité du thymus aux agents caryoclasiques. *C. R. la Soc. de Biol.*, 1931, t. CVIII, pág. 1162.

EINHORN (M.) — The more practical functional tests of the liver. *The Journ. of A. M. A.*, 1923, Vol. 81, pág. 1494.

EITEL und LOESER — Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse und Kohlenhydratstoffwechsel der Leber. *Klin, Wschr*, 1932, n.º 40. Ref. in *Dtsch. med. Wschr.*, 1932, pág. 1739.

ELMAN (R) and MC MASTER (P. D.) — Studies on urobilin physiology and Pathology. *J. of Exp. Med.*, 1925, Vol. XLII, pág. 96, publicado en *Studies from the Rock. Inst. for Med. Research*, 1926, Vol. LV, pág. 23.

EPPINGER (H.) — La ictericia catarral y la colangia de Naunyn. *Klin. Wschr.* 1929, n.º 15. Ref. in *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1929, pág. 587.

EPSTEIN (N. N.), DELPRAT (G. D.) and KERR (W. J.) — The rose bengal test for liver function. *The Journ. of A. M. A.*, 1927, Vol. 88, pág. 1619.

EPSTEIN (N. N.) and RAUSCHKOLB (J. F.) — Rose bengal test for liver function. *Arch. of Dermat. and Syphilology*, 1926, Vol. 14, pág. 122. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1926, Vol. 87, pág. 1418.

ESQUERDO (P.) y SURÓS y FORNS (J.) — Accidentes con el rojo de Bengala:

consideraciones sobre dos observaciones personales. *Rev. Med. de Barcelona,* t. XVIII, pág. 403.

EVANS (H. M.), SCHULEMAN (W.) und WILBORN (F.) — Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen in ihrer Bedeutung für pharmakologische Probleme. *Dtsch. med. Wschr,* 1914, pág. 1508.

FAMULARI (S.) — L'examen de la fonction hépatique par le rose bengale *Rinascenza Med.,* 1.er Aôut 1927. Ref. in *Paris Méd.,* 1929, pág. 230.

FARKAS (G.) und TANGL (H.) — Das Verhalten des Farbstoffs im Blute bei entmilzten Hunden. *Bioch. Zeitschr.,* 1926, Vol. 177, pág. 135.

— Die Wirkung des Cholins und Histamins auf die Farbstoffausscheidung aus dem Blute. *Bioch. Zeitschr.,* 1927, Vol. 182, pág. 406.

— Die Wirkung des Milzextraktes auf die Farbstoffausscheidung aus dem Blute. *Bioch. Zeitschr.,* 1927, Vol. 182, pág. 399.

— Die Wirkung der ultravioletten Strahlen auf die Farbstoffauswanderung aus dem Blute bei normalen und entmilzten Hunden. *Bioch. Zeitschr.,* 1928, Vol. 200, pág. 184.

FELEY — Valeur clinique des tests d'exploration fonctionnelle du foie. *Arch. of Intern. Med.,* Fevrier 1930. Ref. in *Paris Méd.,* 1930, pág. 28.

FENICIA (M.) — Ricerche sperimentali e cliniche sulle variazione dell'equilibrio glicemico dopo iniezione endovenosa di Thorotrast. *Rassegna Int. di Clin. e Terap.,* n.º 18, 1932. Ref. in *Arch. di Radiol.,* 1933, pág. 176.

FEROND — L'insuffisance hépatique en clinique et au laboratoire *Soc. Clin. des Hôp. de Bruxelles,* 27 Avril 1929. Ref. in *La Presse Méd.,* 1929, pág. 610.

FERRARI (R.) und HÖBER (R.) — Untersuchungen über den der Sekretionsarbeit zugrunde liegenden Stoffwechsel von Leber, Niere und Speicheldrüse. *Pflügers Arch. für die ges. Physiologie,* 1933, Vol. 232, pág. 299.

FIESSINGER (N.) — La clinique des cirrhoses pépatiques *C. R. la Première Conférence Internationale de Pathologie Géographique,* 1931, pág. 155.

— Le comportement de la fonction d'arrêt du foie. *La Presse Méd.,* 1932, pág. 1669.

— Le déterminisme des symptômes, l'évolution et le traitement des cirrhoses. *Journal des Praticiens,* 1932, n.º 35 e 36, pág. 586 e 603.

— Le couple spléno-hépatique et son intervention dans le déterminisme des ictères. *Revue Med.-Chir. des Mal. du Foie, du Pancréas et de la Rate,* t. VII, n.º 5, Oct. 1932. Ref. in *La Presse Méd.,* 1933, Revue des Journ., pág. 89.

— Les bases scientifiques de l'insuffisance hépatique. *Journal Praticiens,* n.º 42, 1933.

FIESSINGER (N.) — L'asynergie fonctionnelle hépatique à l'état normal et pathologique. *Bull. de l'Acad. de Méd*, 1933, t. CX, pág. 283.

— Le foie dans les anesthésies chirurgicales. *Gazzette des Hôpitaux Civils et Militaires*, 1933, pág. 755.

FIESSINGER (N.), ALBOT (G.) et DIERYCK (J.) — Le retentissement hépatique de la stase biliaire (Étude expérimentale et anatomo-clinique). *Ann. d'Ant. Path.*, 1931, t. VIII, pág. 537.

FIESSINGER (N.), ALBOT (G.) et THIÉBAUT (F.) — Les poussées d'hépatite parenchymateuses as cours de l'évolution des cirrhoses alcooliques du foie. *La Presse Méd.*, 1932, pág. 901.

FIESSINGER (N.) et BÉNARD (H.) — La perfusion de la rate appliquée à l'étude de quelques fonctions spléniques. *Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, t. XXXII, pág. 395, 1934.

FIESSINGER (N.) et BRODIN (P.) — Le syndrome ictéro-ascitique des hépatites scléreuses. *La Presse Méd*, 1924, pág. 121.

FIESSINGER (N.) et CATTAN (R.) — Influence sur la glycémie des ligatures de la veine porte et de ses branches chez le chien. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIII, pág. 483.

— Les hépatites d'élimination. *La Presse Méd.*, 1933, pág. 1009.

— Influence de la splénectomie et des extraits spléniques sur la glycémie du chien. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. CXII, pág. 53.

— L'hormone glycolytique de la rate. Étude expérimentale. *Journ. de Phys. et de Path. Gen.*, 1933, t. XXXI, pág. 380.

FIESSINGER (N.), GARLING-PALMER (R.) et LANÇON — Hépatectomie totale en un temps et sans canule chez le chien. Évolution de la glycémie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, pág. 454.

FIESSINGER (N.), GARLING-PALMER (R.), LANÇON (R.) et HERBAIN (M.) — De l'influence de la splénectomie sur la chute glycémique des chiens hépatectomisés *C. R. de la Soc. Biol.*, 1932, pág. 1270.

FIESSINGER (N.) et GOTHIÉ (Mlle S.) — Extrait splénique et glycémie de l'homme. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, pág. 171.

— Le déterminisme et le traitement des œdèmes hépatiques. *Le Journ. Méd. Français*, 1934, t. XXIII, pág. 168.

FIESSINGER (N.), GOTHIÉ (S.) et OLIVER (H. R.) — L'hormone glycolytique de la rate. (Deuxième memoire) Application à la pathologie humaine. *Journ. de Phys. et de Path. Gen.*, 1933, t. XXXI, pág. 759.

FIESSINGER (N.), HERBAIN (M.) et LANÇON (R.) — Évolution de la polypeptydémie chez les chiens porteurs de fistule d'Eck. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, Vol. CIX, pág. 371.

— La traversée hépatique des polypeptides. *Arch. Int. de Pharm. et de Thér.*, 1932, Vol. XLIII, pág. 216.

FIESSINGER ((N.) et LAUR (C. M.) — La cholo-thrombose microscopique, *Rev. Méd.-Chir. des Mal. du Foie, du Pancréas et de la Rate,*

1933, t. VIII, n.º 4. Ref. in *La Presse Méd*, 1934, Revue des Journ. pág. 139.

FIESSINGER (N.) et LONGCHAMPT (J.) - La méthode de S. M. Rosenthal pour l'exploration du foie. *La Presse Méd.*, 1925, pág. 873,

FIESSINGER (N.) et OLIVIER (H. R.) – La grande insuffisance hépatique. *Le Journ. Méd. Français*, 1934, pág. 147.

FIESSINGER (N.), OLIVIER (H. R.) et CASTÉRAN (R.) — Le rôle de la rate et en particulier du couple endothélial spléno-hépatique dans la fonction chromagogue du foie. *La Presse Méd.*, 1927, pág. 1105.

FIESSINGER (N.) et SCHRUMPF (C. A. A.) — Le phénomène de l'interférence dans la traversée organique du glucose-galactose. *Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, 1932, t. XXX, pág. 289.

FIESSINGER (N.), THIÉBAUT (F.) et ALBOT (G.) — Rapports entre les troubles de la fonction galactopexique et les lésions histologiques des hépatites. *Annales de Méd.*, 1932, t. XXXI, pág. 297.

FIESSINGER (N.), THIÉBAUT (F.) et DIERYCK (J.) — L'épreuve de la galactosurie dans les ictères. *Annales de Méd.*, 1932, t. XXXI, pág. 219.

FIESSINGER (N) et WALTER (H) — Technique d'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, t. XCIV pág. 449.

— Du mode de diffusion et d'élimination du rose bengale dans l'organisme humain. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, t. XCIV, pág. 510.

— Le rose bengale dans l'exploration fonctionnelle du foie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, pág. 525.

— A exploração funcional do fígado pelo rosa-bengala (L'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale. *Rev. Med.-Cir. des Mal. du Foie et de la Rate*, Julho-Setembro de 1926. Ref. in *Lisboa Méd.*, 1927, pág. 143.

— L'exploration fonctionnelle du foie avant l'anesthesie chirurgicale. *Journ. de Chirurgie*, 1928, pág. 13.

— L'insuffisance hépatique et l'asynergie fonctionnelle en médecine expérimentale et en pathologie humaine. *La Presse Méd.*, 1930, pág. 1667.

— Le rôle de l'infiltration scléreuse et de la dégénérescence parenchymateuse du foie, dans l'exploration chromagogue des cirrhoses. *Paris Méd.*, 1931, pág. 593.

— L'instantané hépatique. *Le Journ. Méd. Français*, 1934, t. XXIII, pág. 155.

— Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie. Paris, 1934.

FIESSINGER (N.), WALTER (H.) et CASTÉRAN (R.) — L'exploration de la fonction chromagogue du foie par le rose bengale. *Le Journ. Méd. Français*, 1927, pág. 357.

FIESSINGER (N.), WALTER (H.) et OLIVIER (H. R.) — Les rétentions colorantes comparées au cours des maladies du foie. *La Presse Méd.*, 1927, pág. 305.

— Les phénomènes d'adsorption du rose bengale dans le milieu sanguin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, t. 96, pág. 8.

FILIPPA (C.) — Contributo sperimentale al raffronto fra la prova di Rosenthal, il rosa bengala, l'Azorubin, nella esplorazione funzionale del fegato. XXXVII *Congresso dela Soc. Italiana di Chir.* Ref. in *Arch. Ital. de Chir.*, 1930, Vol. XXVII, pág. 859.

FISCHLER (F.) — Über Frühdiagnosen der Lebererkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.*, 1934, pág. 1167.

FLAUM (E.) und LAUDA (E.) — Zur Frage der inneren Sekretion der Milz. *Zeitschr. für die ges. exp. Medizin.* 1931, Vol. 77, pág. 410.

FLAUM (E.) und SCHLESINGER (A.) — Die Bedeutung der Milz für den Kohlehydratstoffwechsel. *Wien. Archiv für i. Med.*, Vol. 23, n.º 1, Ref. in *Med. Klin.*, 1933, pág. 233.

FLINT (E. R.) — The association between gall-bladder lesions and hepatitis in the human subject. *The British. Med. Journ.*, 1930, pág. 1041.

FLORA (G. de) — Influenza dell'ipofisi sula funzione deamminante del fegato. *La Riforma Med.*, 1933, n.º 48.

— L'efficienza funzionale del fegato nell'uremia sperimentale. *Fisiologia e Medicina*, Anno III, n.º 7, luglio 1932.

FOÁ (A.) — Colecistografia rápida por via oral (colecistografia rapida por via orale). *Boll. e Mem. della Società Piemontese di Chirurgia*, 1931, Vol. I, pág. 515. Ref. in *Lisboa Médica*, 1931, pág. 644.

FOERSTER et LEBERMANN — La simplification de la cholécystographie à l'aide du cholate de soude et de la félamine. *Forts. G. Rœntgenstr., t.* XXXVIII, pág 104. Ref. in *Journ. de Radiol. et d'Electr.*, 1929, t. XIII, pág. 357.

FONCUBERTA i CASAS (J.) — La prova de l'eliminació de la fenoltetracloroftaléina en clínica. *Sisè Congrés de Metges de Llengua Catalana.* Barcelona, 1930.

FRAILE (R.) — Aparato reticulo-endotelial. *Rev. Med. de Barcelona*, 1928, t. IX, pág. 400.

FANCAVIGLIA (A.) — Ricerche sperimentali e cliniche sulle modificazioni del tasso nelle diverse frazioni di azoto incoagulabile nel sangue dopo iniezione endovenosa di Thorotrast. *Revista Int. di Clinica*, n.º 18, 1932. Ref. in *Arch. de Radiol.*, 1933, pág. 175.

FRIEDENWALD (J.) and ARMSTRONG (W. W.) — Bromsulphalein test in the clinical study of liver functions. *Med. J. & Rec.*, 1926, CXXIV, pág. 679. Ref. in *Surg. Gyn. & Obst.*, 1927, Supl., pág. 503.

FRIEDENWALD (J.) and GANTT (W. H.) — Phenoltetrachlorphthalein test as means of determining liver function. *Am. J. of Med. Sc.*, 1923,

vol. 166, pág. 519. Ref. in *The Journ. of. A. M. A.*, 1923, vol. 81, pág. 2061.

FRIEDENWALD (J.) and MORGAN (Z.) — Rosenthal phenoltetrachlorphthalcin test as means of determining liver function. *Annals of Clin. Med.*, 1925, vol. 4, pág. 365. Ref. in *The Journ. A. M. A.*, 1926, vol. 86, pág. 375.

FRÖHLICH (V.) — Contrôle de la fonction hépatique pendant le traitement spécifique. *Dermatologia*, 1928, pág. 184, Ref. in *Annales de Dermat. et de Syph.*, t. IX. 1928, pág. 913.

FURTADO (D.) — Tratamento da ictericia catarral pelo soro glucosado e insulina. *Lisboa Méd.*, 1929, pág. 755.

FURTADO (D.) e FILIPE da COSTA (J.) — A prova de von Bergmann Eilbott no diagnostico funcional do figado. *Lisboa Méd.*, 1930, pág. 83.

GAESSLER (E. O.) — Zur Frage der Beteiligung des Retikuloendothels der Leber an der Resynthese der Milchsäure. *Zeitschr. Ges. Exp. Med.* 1929, Vol. 69, pág. 105. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 2738.

GAGGERO (A. E.) — La dualidad de comportamiento de la célula hépatica frente a los colorantes. *Rev. Méd. del Uruguay*, 1927, t. XXX, pág. 419.

GALLART i MONÉS (F.) — L'estat actual de la insuficiència hepática en clínica. *Sisè Congrés de Metges de Llengua Catalana.* Barcelona 1930,

— Ictericias por retención. *Arch. de Med. Chir. y Esp.*, 1933. pág. 533.

GALLART MONES (F.) et FONTCUBERTA CASAS (J.) — Étude sur l'insuffisance hépatique. *La Presse Méd.*, 1931, pág. 1393.

— Estudio sobre la insuficiencia hepática. *Ars Médica*, Marzo, 1931.

GARCIA PEREZ (E.) — El sistema reticulo endotelial. Introduccion al estudio de su histofisiologia. *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1934, pág. 988.

GARNIER (M.) — Sémiologie fonctionnelle du foie. In *Nouveau Traité de Mèdecine de Roger, Widal e Teissier.*, Paris 1928, Vol. XVI, pág. 29.

— Les limites actuelles de l'insuffisance hépatique. *La Presse Méd.*, 1928, pág. 977.

— Y a-t-il une lésion de l'ictère? *La Presse Méd.*, 1932, pág. 97.

GARNIER (M.) et RUDAUX (P.) — Les bases expérimentales de l'insuffisance hépatique. *Annales de Méd.*, 1930, t. XXVII, pág. 248.

GASPARINI (A.) — Rapports fonctionnels entre le corps thyroïde et la rate. *Arch. per le Scienze Mediche*, t. LVII, n.º 3, Março 1933. Ref. in *La Presse Méd.*, 1934, Revue des Journ. pág. 23.

GENNES (L. de) — Foie (Séméiologie). In *Pratique Medico-Chirurgicale.* 1931, t. III, pág. 930.

— Foie (Insuffisance hépatique) in *Pratique Medico-Chirurgicale*, t. III, 1931, pág. 918.

GENTILLI (M.) — Le prove della funzionalità epatica del punto di vista critico e pratico. *La Medicina Italiana*, 1930, pág. 546.

GÉRARD (J.) — Influence du glucose sur l'épreuve de bilirubinémie provoquée. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, pág. 125.

GERARD (M. J.) — Recherches expérimentales sur l'épreuve de bilirubinemie provoquée. I. Influence du blocage du système reticulo-endothelial. *Revue Belge des Sci. Méd.*, 1931, pág. 217.

— Effets des injections de dioxyde de thorium sur les épreuves d'hyperglycémie et de galactosurie provoquées. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, Vol. CXI, pág. 227.

GILBERT (A.) et COURY (A.) — L'exploration fonctionnelle du foie par l'épreuve de la phénoltétrachlorephtaléine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, pág. 337.

GILBERT (R.) — Les méthodes radiologiques d'exploration du foie dans la lithiase et l'ictère lithiasique. *Nutrition*, 1932, t. II, pág. 647.

GJURIC (A.) et SEDLÁCKOVA (E.) — Le rôle de glucose dans les fonctions hépatiques. *Acad. Theque Sci. Bull. Internat. Res. Trav. Présent. Cl. Sci. Mat. Nat. & Méd.*, 1927, Vol. 28, pág. 431. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 1346.

— Uloha glukosy pri funckcích jaterních (The part played by glucose in hepatic functions). *Rozpravy Ceské Akademie Ved a Umeni*, 1927, Vol. 36, pág. 1. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 72.

GLENARD (R.) et VINCHON (J.) — Les poussées de congestion du foie d'origine neuro-végétative. *La Presse Méd.*, 1929, pág. 403.

GODARD (H.), PALIOS (C.) et CODOUNIS (A.) — Les modifications du sang après splénectomie (Essai sur la sécrétion interne de la rate). *Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, 1932, t. XXX, pág. 640.

GODLOWSKI (Z.) — Die Heparin-(Antiprothrombin-)Verwendung zwecks Funktionsprüfung des menschlichen retikulo-endothelialen Systems. *Wien. med. Wschr.*, 1933, pág. 1034.

GOLDZIEHER (M. A.) and HIRSCHHORN (L.) — The reticulo-endothelial system. III. The influence of hormones. *Arch. Path. & Lab. Med*, 1927, Vol. 4, pág. 958. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 88.

GOLDZIEHER (M. A.) and LURIE (M.) — Experimental studies on the reticulo--endothelial system IV. Effect of hormones on the elimination of bilirubin. *Arch. Path.*, 1929, vol. 7, pág. 646. Ref. in *Biol. Abst.*, 1930, pág. 1375.

GONZALEZ (A.) and KARR (W. G.) — Phenoltetrachlorphthalein and hemoclastic tests of liver function. *Arch. of Int. Med.*, 1924, Vol. 34, pág. 282. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 83, pág. 1457.

GONZÁLEZ GALVAN (J. M.) — Tratamiento de las úlceras gastroduodenales por el extracto de bazo. *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1934, pág. 261.

GORNSTEIN (A. B.) et SCHWARZMANN (H. L.) — Observations cliniques sur le traitement insulino-glycosique des affections parenchymateuses du foie. *Arch. des Mal. de l'App. Digest.*, 1930, pág. 1070.

GRAHAM (E. A.), COLE (W. H.), COPHER (G. H.) and MOORE (S.) — Simultaneous cholecystography and tests of hepatic and renal functions by a single new substance sodium phenoltetraiodophthalein: preliminary report. *The Journ. of A. M. A.*, 1926, Vol. 86, pág. 467.

GRAILLY (R. de) et DERVILLÉE (P.) — Les conceptions actuelles de l'insuffisance hépatique et les moyens de son diagnostic. *Journ. de Med. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1931, pág. 494.

GRAILLY (R. de) et LAPORTE (F.) — Pathogénie de l'insuffisance hépatique. *Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1930, pág. 444.

GREENBAUM (S. S.) and BROWN (H.) — The phenoltetrachlorphthalein liver test in cases of acute and chronic syphilis under treatment and in various skin diseases. *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 82, pág. 88.

GREENE (G. H.) — The clinical use of tests for hepatic function. *The Journ. of A. M. A.*, 1925, Vol. 85, pág. 1476.

GREENE (C. H.) and CONNER (H. M.) — Diseases of liver V. Function tests. *Arch. of Int. Med.*, 1926, Vol. 38, pág. 167. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1926, Vol. 87, pág. 1239.

GREENE (C. H.), MC VICAR (C. S.), SNELL (A. M.) and ROWNTREE — Diseases of liver. VI. Comparative study of tests for function in cirrhoses. *Arch. of Int. Med.*, 1927, Vol. 40, pág. 129. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1927, Vol. 89, pág. 1455.

GREENE (C. H.), MC VICAR (C. S.), WALTERS (W.) and ROWNTREE (L. G.) — Diseases of liver. IV. functional tests in cases of carcinoma of liver and biliary tract. *Arch. of Int. Med.*, 1925, Vol. 36, pág. 447. Ref. in *Thel ourn. of A. M. A.*, 1925, Vol. 85, pág. 1753.

HAAN (J. De) et HOEKSTRA (K. A.) — Recherches touchant l'origine et la signification de l'appareil Kupfférien du foie. *Arch. für exper. Zellforschung besonders Geweberüchtung (Explantation)*, t. V, pág. 35. Ref. in *Ann. d'Ann. Path.*, t. VII, pág. 863, 1930.

HALL (W. W.) — Useful hepatic function tests. *U. S. Naval M. Bull.*, 1926, pág. 843. Ref. in *Surg. Gyn. and Obst.*, 1927, Supl. pág. 503.

HALPERT (BELA) and HANKE (M. T.) — The excretion by the liver and accumulation in the gall-bladder of certain organic compounds, particularly dyes. *Am. Jour. Physiol.*, 1929, Vol. 90, pág. 374. Ref. in *Biol. Abst.*, 1930, pág. 2282.

HALPERT (B.) and MILTON (T. H.) — Some phases of liver and gall-bladder function. Experiments on rabbits with certain organic compounds particulary dyes. *Amer. Journ. Physiol.*, 1932, Vol. 100, pág. 433. Ref. in *Biol. Abst.*, Vol. 7, pág. 847.

HANZLIK (P. J.) and DE EDS (F.) — Permeability of the liver to dyes in shock conditions and under the influence of certain agents. *Journ. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 1926, Vol. 29, pág. 485. Ref. in *Biol. Abst.*, 1927, pág. 266.

HAMAZAKI (Y.) und AIHARA (G.) — Über den Einfluss des autotransplantierten Milzgewebes auf die Leber und Niere der entmilzten Ratten. *Okayama Igk. Z. 40,* 2189 (1928). Ref. in *Japanese Journal of Medical Sciences (Abstracts of Pathological Papers published in Japan during* 1928), Vol. 1, n.º 4, 1932.

HARNIK (B) — Erfahrungen mit der modifizierten Takatareaktion als Leberfunktionsprüfung. *Inaugural-Dissertation,* 1934.

HARVIER (P.) et CAROLI (J.) — Les lésions du foie dans les ictère lithiasiques. *Nutrition,* 1932, t. II, pág. 609.

HATIEGANU (J.) — Un nouveau procédé pour l'éxamen de la fonction excretrice du foie. *Bulletin de l'Académie de Medicine,* t. LXXXVII, n.º 6, 1922.

— Test of liver functional capacity. *Annales de Medicine,* 1921, pág. 400. Ref. in *The Journ. of A. M. A.,* 1922, Vol. 78, pág. 547.

— L'épreuve de l'indigo-carmin dans les maladies hepatiques avec ictère. *Bull. de l'Acad. de Med,* 1922, t. LXXXVII, n.º 12.

HEPPE (O.) und SCHLIEPHAKE (E.) — Über die Beeinflussung des Blutzuckers durch das Milzhormon Prosplen. *Zeitschr. für die ges. exper. Med.,* 1931, Vol. 78, pág. 209.

HERLITZ (C. W.) — Leberfunktion und retikulo-endotheliales System, besonders bei Infektionskrankheiten von Kinder. *Acta Paediat.,* Vol. 12, 1931, Supl v.

— Rosenthal und Whites Leberfunktionsprobe (Bromsulphaleinprobe) bei Kindern unter einem Jahr und besonders bei Ikterus neonatorum. *Acta Paediat.,* 1926-1927, Vol. VI, pág. 214.

HERNANDO (T.) — Clasificación de la cirrosis. *Arch. de Med. Cir. y Esp.,* 1933, pág. 813.

HESSE (E.) and HAVEMANN (A.) — Comparative liver function tests. *Klin. Wschr.* 1922, pág. 2556. Ref. in *The Journ. of A. M. A.,* 1923, Vol. 80, pág. 734.

HEYD (C. G.) — Hepatitis, a condition associated with gall-bladder disease. *Surg. Gyn. & Obst.,* 1924, pág. 66.

HIGGINS (C. C.) — Phenoltetraclorphtalein test for liver function. *Annals of Clin. Med.,* 1923, pág. 30. Ref. in *The Journ. of A. M. A.,* 1923, Vol. 81, pág. 1311.

HIRSCHHORN (S.), POLLAK (L.), und SELINGER (A.) — Über die Abgrenzung hepato-zellulärer und neurohormonaler Galaktosurie durch den Ergotamin-Atropin Versuch. *Wien. Klin. Wschr,* 1930, N.º 13.

HÖBER (R.) und FERRARI (R.) — Untersuchungen über die chemodynamik der Drüsen. *Klin. Wschr.,* 1933, pág. 433.

HÖBER (R.) und TITAJEW (A.) — Über die Sekretionsarbeit der Leber vom Frosch. *Pfluger's Arch. ges. Physiol.* 1929, Vol. 223, pág. 180.

HOFFMANN (F.) — Beobachtungen über die sekretorische Tätigkeit der isolierten Froschleber. *Pfluger's Arch. ges. Physiol.* 1928, Vol. 220, pág. 124. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 2776.

HOSHIJIMA (H.) und YOSHINARI (N) — Über die Azidosis bei der vitalen Farbstoffspeicherung. *Kyoto Ig. Z.*, 1921, pág. 849. Ref. in *Japanese J. of M. Sc.*, Vol. I, N.º 1, 1922.

HOXIE (G. H.) — Phenoltetrachlorphthalein liver function test. *The Journ. of. A. M. A.*, 1924, Vol. 82, pág. 361.

HUGUENIN (R), NEMOURS (A) et ALBOT (G) — Les hépatites et les cirrhoses expérimentales au bioxyde de thorium. *Ann. d'Anat. Path.*, 1932, pág. 263.

— Les hépatites et les cirrhoses expérimentales au bioxyde de thorium. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, Vol. 3, pág. 879.

IKOMA (S.) — A comparative study on the functions of the kidneys and the liver in sugar excretion through urine and bile in experimental ketosis and hyperglycemia. On the question of the functions of the liver. *Okayama Igakkwai Zasshi*, 1927, Vol. XXXIX, n.º 8. Ref. in *The Japan medical World*, 1928, Vol. VIII, pág. 46.

IKUSHIMA (T.) — The significance of the liver glycogen in the liver function I. The pigment-excretion from the liver in cases where the liver glycogen is diminished. II The pigment-excretion from the liver in cases where the liver glycogen is increased. *Japanese Journ. Gastroenterol.*, 2 (4), pág. 213 e 220, 1930. Ref. in *Biol. Abst.*, 1934, Vol. 8, pág. 1160.

— La signification du glycogène du foie dans la fonction hépatique. Rapport III, Ire Partie. L'épreuve du glucose dans les cas où le glycogène est diminué. *The Japanese Journ. of Gastroenterol.*, Abril 1931, pág. 54. Ref. in *Arch. des Mal. de l'App. Digest.*, 1932, t. XXII, pág. 456.

— La signification du glycogène hépatique dans la fonction hépatique. Rapport III 2e partie L'épreuve du glucose dans les cas où le glycogène du foie est augmenté. *The Japanese Journ. of Gastroenter.*, Out. 1931, pág. 250. Ref. in *Arch. des Mal. de l'App. Digest.*, 1932, t. XXII, pág. 457.

— Rapport IV, Ire partie. L'épreuve du lévulose dans les cas où le glycogène du foie se trouve diminué. *The Jap. Journ. of Gastroenterol.*, Out. 1931, pág. 253. Ref. in *Arch. des Mal. de l'App. Digest.*, 1932, t. XXII, pág. 457.

— Rapport IV, 2e partie. Épreuve du lévulose dans les cas où le glycogène du foie se trouve augmenté. *The Jap. Journ. of Gastroent.*, Out. 1931, pág. 257. Ref. in *Arch. des. Mal. de l'App. Digest.*, 1932, t. XXII pág. 547.

ISAAC (S.) — Liver function and treatment. *Dtsch. med. Wschr.*, 1926, pág. 1116. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1926, Vol. 87, pág. 982.

JAFFE (R H.) and BERMAN (S. L.) — The relation between Kupffer cells and liver cells. *Arch. Path. & Lab. Med*, Vol. 5, 1928, pág. 1020. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 1655.

JANCSÓ (N.) — Die Untersuchung der Funktion des Retikuloendothels mit Durchstromungsversuchen. *Zeitschr. Ges. Exp. Med.*, Vol. 64, pág. 256. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 2261.

JEZLER (A) — Contribution au diagnostic fonctionnel du foie. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1929, pág. 48. Ref. in *Arch. des Mal. de l'App. Digest.*, 1930, pág. 748.

JIMENEZ DIAZ (C.) — El coma hepático. *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1933, pág. 505.

— La clinica de las cirrosis hepaticas. *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1933, pág. 837.

JIMENEZ DIAZ (C.) y SÁNCHEZ CUENCA (B.) — El concepto patogénico de la insuficiencia hepatica. *Arch. de Med. Cir. y Esp.* 1930, pág. 521.

JOHNSON (L. W.) y DICKENS (P. F.) — Los métodos de laboratório en el diagnostico diferencial entre la ictericia quirurgica y la ictericia no quirurgica. *The Am. Journ. of the Med. Scienc.* 1928, nº 5. Ref. in *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1929, pág. 480.

JUDD (E. S.) — The physiology of the liver and its relation to surgery of the biliary tract. *Annals of Surg.*, 1929, pág. 1035.

KADRNKA (S.) — Ostéomyélographie expérimentale par voie endoveineuse. *Acta Radiologica*, Vol. XIV, pág. 148.

KADRNKA (S) et ROSSIER (J.) — Hepatosplenographies. Accessoirement ostéomyélographies et nephrographies expérimentales. Introduction dans l'organisme d'un colloïde, le thorotrast. Étude anatomo-radiologique. *Acta Radiologica*, 1931, vol. XII, pág. 369.

KAHN (M.) — Phenoltetrachlorphthalein estimation in the duodenal contents. *The Journ. of A. M. A.*, 1921, Vol. 77, pág. 41.

KALK (H) — Klinische Untersuchungen über die Frage des latenten Leberschadens. *Dtsch. med. Wschr.*, 1932, pág. 1078, 1119, e 1160.

KERR (W. J.), DELPRAT (G. D.), EPSTEIN (N. N.) and DUNIEVITZ (M.) — The rose bengal test for liver function. *The Journ of A. M. A.*, 1925, Vol. 85, pág. 942.

KIM (C.) — Zur Morphologie der Leberfunktion. *Journ. Chosen Med. Assoc.*, 1932, Vol. 22. Ref. in *Biol. Abst*, 1934, pág. 401.

KIM (M. H.) — Über den Einfluss von Hormon der Epithelkörperchen auf die Leberfunktion. *Acta Medicinalia in Keijo*, 1929, Vol. XII, pág. 203.

KING (E. L.) — Liver function tests in toxemias of pregnancy. *Am. J. of. Obst. and Gynec.*, 1926, pág. 459. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1927, Vol. 88, pág. 56.

KLEINKNECHT (A) et DREYFUS (C.) — Une nouvelle épreuve fonctionnelle du foie (von Bergmann-Eilbott) *Paris Méd.*, 1927, pág. 81.

KLEINKNECHT (A.) et DREYFUS (C.) — Exploration fonctionnelle du foie par l'épreuve de l'hyperbilirubinémie artificielle. *Paris Méd*, 1929, pág. 96.

KLEMPERER (P.), KILLIAN (J. A.) et HEYD (Ch. G.) — L'anatomie pathologique de l'ictère catarrhal. *Arch. of Path. and Lab. Med.*, 1926, t. II n.º 5. Ref. in *La Presse Méd.*, 1927, Revue des Journ. pág. 23.

KOSTER (H), GOLDZIEHER (M. A.) and COLLENS (W. S.) — The relation of hepatitis to chronic cholecystitis. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1930, pág. 959.

— The effect of intravenous injection of dextrose on the Kupffer cells of the liver. *Arch. Path.*, 1930, Vol. 9, pág. 1197 Ref. in *Biol. Abst*, 1931, pág. 1941.

KRIEGER — Bromsulphthalein used in the study of liver function in surgical cases. *Acta Chirurg. Scand.*, 1931, pág. 105. Ref. in *Surg. Gyn. and Obst.*, 1931, pág. 337.

KROTOSKI (J.) — Die Leberfunktionsprüfung bei chirurgischen Erkrankungen der Gallenwege und der Leber. *Schw. med. Wschr.*, 1933, pág. 1301.

KUNFI (R.) — Phenoltetrachlorphthalein liver test. *Klin. Wschr.*, 1924, pág. 1753. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 83, pág. 1465.

KUSNETZOW (N. W.). KUSNETZOWA (L. J.) und SUCHOW (W. N.) — Bestimmung der Sekretionsfähigkeit der Leber mit Hilfe der Cromoskopie. *Arch. Verdauungskrankh.* 1927, Vol. 41, pág. 89. Ref. in *Biol. Abst.*, 1928, pág. 932.

LA BARRE (J.) et DESTRÉE — Frénation de la sécrétion externe du pancréas au cours de l'hypoglycémie consécutive à l'hépatectomie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, t. CI, pág. 147.

LABBÉ (M.) — L'insuffisance hépatique en clinique. *Annales de Méd.*, 1931, pág. 97.

LABBÉ (M.) et ZAMFIR (C.) — Traitement des insuffisances hépatiques par l'insuline et le glucose. *Annales de Méd.* 1932, pág. 97.

— Traitement des insuffisances hépatiques par l'insuline et le glycose. *Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hop. de Paris*, 1931, pág. 1628.

LACQUET (A. M.) — Experimental pathology of the liver. VIII. Effects of carbon tetrachloride on the normal and on the restored liver after partial hepatectomy. *Arch. Path.*, 1932, Vol. 14, pág. 164. Ref. in *Biol. Abst*, 1934, Vol. 8, pág. 1983.

LAEMMER (M.) — Comment déceler une insuffisance hépatique légère ou moyenne. *La Presse Méd.*, 1931, pág. 1839.

LAIGNEL-LAVASTINE et BOURGEOIS — L'insuffisance hépatique dans les psychopathies aiguës, revelée par l'épreuve du rose bengale. *Soc. de Psych.*, 26 Avril 1928. Ref. in *La Presse Méd.*, 1928, pág. 679.

LAIRD (W. R.), BRUGH (B. F.) and WILKERSON W. V.) — Liver function stu-

dies and their clinical correlations. *Annals of Surg.*, 1926, pág. 703.

LANGERON et JOSSERAND - Insuffisance hépatique aiguë d'origine traumatique au cours d'une cirrhose latente. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 8 Fev. 1927. Ref. in *La Presse Méd.*, 1927, pág. 233.

LASSEN (H. K.) — La diagnosi funzionali del fegato in affezioni chirurgiche mediante la bromosulfaleina. *Act. Chirurg. Sc.*, 1931, Vol. 68. Ref. in *La Riforma Med.*, 1931, pág. 1010.

LAUDA (E.) — Weitere Beiträge zur infektiösen Anämie der Ratte. *Centalblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, 1926, Vol. 98, pág. 522.

— Die Bartonellen Infektionen. *Wien. med. Wschr.*, 1927, N.º 23.

— Die Bartonellen. Ubersichtliche Darstellung der beim Tier und beim Menschen vorkommenden Arten. *Seuchenbekämpfung, Atiologie, Prophylaxe und experimentelle Therapie der Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere*, 1929, pag. 7.

— Zur Frage der inneren Sekretion der Milz. *Wien. klin. Wschr.*, 1932, N.º 32.

— Die Wandlungen der Anschauungen über die funktionelle Bedeutung der Milz. *Wien. klin. Wsch.*, 1933, N.º 16.

LAUDA (E.) und FLAUM (E.) — Zur Frage der innersekretorischen Funktion der Milz. *Wien. klin. Wschr.*, 1930, N.º 36.

LEOPOLD (G.) — Las enfermedades cirroticas del hígado y su tratamiento. *Rev. Med. Germano-Ibero-Americana*, 1933, pág. 342.

LEOTTA - Discussão da comun. de PERACCHIA.

LEPEHNE (G.) - Die Leberfunktionsprüfung, ihre Ergebnisse und ihre Methodik, 1929.

— Zur Chromodiagnostik der Leber. *Berliner klin. Wschr.* 1921, pág. 1437.

— Die Chromodiagnostik der Leberfunktion. *Med. Wschr.*, 1925, N.º 26.

— Über Leberfunktionsprüfungen. *Münch. med. Wschr.*, 1922, pág. 342.

— Las enfermedades del hígado y de las vias biliares (traduccion de la primera edición alemana), 1931.

LESZLER (A.) — Über die Wirkung der intravenös verabreichten Farbstoffe auf den Cholesteringehalt des Blutes. *Zeitschr. Ges. Exp. Med.*, 1930, Vol. 71, pág. 477. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 1935.

LEVIN (A. L.) and D'AUNOY (R.) — Quantitative phenoltetrachlorphthalein test as index of liver function. *Southern Med. J.*, 1934, pág. 831. Ref. in *The Journ. of A. M. A*, 1925, Vol. 84, pág. 624.

LEVY (M. D.) and MORFORD (E.) — Liver function tests. *Texas State Journ. of Med.*, 1924, pág. 296. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 83, pág. 1201.

LICHTMANN (S. S.) — Leberfunktion bei Hyperthyreodismus. *Arch. Int. Med.*, Vol. 50, N.º 5. Ref. in *Dtsch. med. Wschr.*, 1933, pág. 1261.

LIVERANI (E.) — Ricerche biochimiche e sperimentali sulla colecistografia rapida dell'Antonucci e proposta di modificazione al metodo. *Il Policlinico (Sez. Med)* 1933, pág. 128.

LLOMBART (A.) — El sistema reticuloendotelial en fisiologia y patologia. *Cronica Med.*, 1931, n.º 772. Ref. in *La Medicina Ibera*, 1931, pág. 295.

LORENTE (L.) — La prueba de Althausen en los enfermos de hígado. *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1934, pág. 818.

LOEWY (A.) — Über das Verhalten der Leber unter Luftverdünnung. *Bioch. Zeit.*, Vol. 185, pág. 287.

LOVE (J. C.) — Experimental pathology of the liver. XI. The effect of phosphorus on the normal and on restored liver following partial hepatectomy in the albino rat. *Arch. Path.*, 1932, Vol. 14, pág. 637. Ref. in *Biol. Abstr.*, 1934, pág. 1698.

LUCCHESE (G.) — Sulla colecistografia rapida. *L'Ospedale Maggiore*, n.º 5, 1932. Ref. in *Arch. di Radiol.*, 1933, pág. 154.

DE LUCIA e TORELLA — Splenectomia e ricambio del galattoso. *La Riforma Med.*, 1932, pág. 1742.

LUCENA (R.) — Colecistografia rapida con atophanyl. *Il Policlinico (S. P.)*, 1934, n.º 30. Ref. in *La Medicina Ibera*, n.º 885.

MAEDA (M.) — Über den Einfluss der Milz und Schilddrüse auf die Gewebsatmung. *Nihon Naibunpits. Z.*, 1929, pág. 1760. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci. V. Pathology*, vol. II, n.º 1.

MAIRANO (M.) e BIANCALANA (L.) — Ricerche cliniche e sperimentali sulla tetrajodofenolftaleina (comportamento dello jodio nel sangue, nella bile e nelle urine). *Arch Ital. di Chir.* 1931, Vol. XXX pág. 556.

MANCKE (R.) — Beiträge zur funktionellen Leberdiagnostik. *Arch. für Verdauungskrankh.* 1933, Vol. 54, pág. 258.

MANN (F. C.) — The physiology of the liver. *The Journ. of Medicine*, May, 1931.

— Observations on experimentally produced lesions of the liver. *Transact. of the Assoc. of Amer. Physicians*, 1932, Vol. XLVII, pág. 349.

MANN (F. C.) and BOLLMAN (J. L.) — Liver function tests. *Arch. of Path. and Lab. Med.*, 1926, pág. 681. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1926, Vol. 87, pág. 198.

— Disturbance of metabolism in cirrhosis of the liver. *C. R. de la Première Conférence Internationale de Pathologie Géographique*, 1931, pág. 190.

MANN (F. C.) and GRAHAM (A. S) — Surgery of the liver with special reference to its removal. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1928, Supl., pág. 176.

MARTIN (E.) — La valeur des épreuves d'insuffisance hépatique. *Rev. Med. de la Suisse Romande,* 1933, n.º 13.

MARTIN (W.) — Hepatitis and its relation to cholecystitis. *Annals of Surg.,* 1927, pág. 535.

MARUNO (Y.) — Experimental studies on the halogen-excretion from the liver. I. Studies on the chlorine-excreting portion of the liver. II. The significance of the liver and the kidneys in the chlorine excretion. III. On the excretion of bromine and iodine from the liver. IV. The influence of cholagoga and functional disturbance of the liver upon the iodine-excretion from the liver. *Japanese Jour. Gastroenterol.* 1930-1931, Vol. 2 e 3. Ref. in *Biol. Abst.,* 1933, pág. 571.

MARX (A. V.) — La rate et le métabolisme des hydrates de carbone. *Klin. Wschr.,* 1930, n.º 44. Ref. in *La Presse Méd.,* 1931, Revue des Journ., pág. 108.

MASCIOTRA (R. L.) y PÁEZ (E. M.) — La prueba del rosa de Bengala en cirugía hepática. *La Semana Médica,* 1932, pág. 306.

MASTRANGIOLI (J.) — Respigando alguns pontos sobre os «tests» de insuficiência hepática. *Jornal dos Clínicos,* 1932, pág. 81.

MATSUDA (T.) — L'influence des poisons du système neuro autonome sur la fonction excretrice de l'acide urique par le foie. *The Jap. Journ. of Gastroenterology,* 1931, pág 308. Ref. in *Arch. des Mal. de l'App. Digest.,* 1932, pág. 928.

MAURER (S.) and GATEWOOD (L. C.) — Phenoltetrachlorphthalein liver function test. *The Journ. of A. M. A.,* 1925, Vol. 84, pág. 935.

MAZATAUD (R.) — Contribution à l'étude de l'exploration fonctionnelle du foie. Thèse. Paris, 1931.

MC CARTNEY (J. S.) — Latent portal cirrhosis of the liver. *Arch. Path.,* 1933. Vol. 16, pág. 817, Ref. in *Biol Abst.,* 1933, pág. 1983.

MC LESTER (J. S.) and FRAZIER (BLANCHE) — Phenoltetrachlorphthalein test of liver function in a series of unselected cases. *The Journ. of A. M. A,* 1915, Vol. 65, pág. 383.

MC MASTER (P. D) and DRURY (D. R.) — The production of partial liver insufficiency in rabbits. *J. of exp. Med.,* 1929. Vol. 49, pág.745, publicado in *Studies from the Rockefeller Institute for Med. Research,* 1930, Vol. 71, pág. 57.

— Irreversible character of the late changes after hepatectomy. *Proc. Soc. f. exp. Biol.,* 1929, Vol. XXVII, pág. 47. Ref. in. *Journ. de Phys. et de Path. Gen.,* 1930, t. XXVIII, pág. 676.

MERKLEN (P.) — Le système reticulo-endothélial. *Paris Méd.,* 1928, pág. 85.

MERKLEN (P.), WOLF (M.) et ARNOVLJEVITCH (V.) — Note sur l'exploration fonctionnelle du foie par la méthode de Rosenthal. *Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôpitaux de Paris,* 1925, pág. 1180.

MIASNIKOW (A. L.) — Le traitement des formes graves d'hépatite parenchymateuse aiguë par le glucose. *Vratchébnaia Gazeta* N.º

11, 1930. Ref. in *La Presse Méd.*, 1930. Revue des Journ. pág. 182.

MOGENA (H. G.) — L'élimination par la bile des matières colorantes comme épreuve fonctionnelle du foie. *Arch. des Mal. de l'App. Digest.*, 1925, pág. 35.

— Valor diagnóstico de las pruebas funcionales del hígado. *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1930, pág. 528.

— Hepatites y Colecistitis. *El Dia Médico.* Ano VI. N.º 5, 4 Set. 1933.

MOJIMA (H) — A consideration on the method of blockading, the function of the reticulo-endothelial system. *Jour. Gastroenterol.*, 1930. Ref. in *Biol. Abst.*, 1933, pág. 47.

MOLE (R. H) — The reticulo-endothelial system of the rabbit. *Arch. Path.*, 1929, Vol. 8, pág. 645. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 1644.

v. MÖLLENDORFF (W.) — Vitalfärbung mit sauren Farbstoffen und ihre Abhändigkeit vom Lösungszustande der Farbsoffe. *Dtsch. med. Wschr.* 1914, pág. 1839.

— Die Ausscheidung von sauren Farben durch die Leber. *Zeitschr. fur allgemeine Physiologie,* 1916, Vol. 17, pág. 125.

MONTEMARTINI (G.) — Sur les rapports fonctionnels entre la rate et le foie; observations cliniques et expérimentales; indications de la splénectomie. *Il Policlinico, (Sez. Chir.),* 1929, n.º 2. Ref. in *La Presse Méd.*, 1929, Revue des Journ., pág. 60.

MORACCHINI e COSSU — Sull'influenza della sominístrazione di carboidrati sulla assimilazione del galattosio negli epatici. *La Riforma Méd.*, 1931, pág. 1492.

MORAWITZ und MANCKE — Zur Diagnostik der diffusen Lebererkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.*, 1932, pág 317.

MOREIRA (D.) — De l'insuffisance hépatique dans les maladies mentales. *Rev. Sud-Amér. de Méd. et de Chir.*. 1931, pág. 827.

— Insuficiencia hepática en las enfermedades mentales. *Brasil Med.*, 1931, N.º 35. Ref. in La *Medicina Ibera*, 1931, pág. 455.

MOREIRA (M) — Ictericias de retenção. Pontos de vista médicos. *Lisboa Méd.*, 1928, pág. 503.

MORI (K.) — Über die Beziehung zwischen der inneren Sekretion und der Harnstoffbildung in der Leber. I. Der Einfluss des Insulins. II. Der Einfluss verschiedener Inkrete. *Folia Endocrinologica Japonica*, 1929, Vol. v, pág. 13. Ref. in *Journ. de Phys. et de Path. Gen.*, 1930, pág. 164.

MOURE COUCEIRO (L.) — Contribución al estudio de la variaciones de la bilirrubina en las afecciones digestivas. *Arch. de Med. Cir. y Esp. 1933,* pág. 673, 722 e 764.

MOURIQUAND (G) et BERNHEIM (M) — Diétotoxiques et protection du foie par l'équilibre alimentaire. *Acad. des Sciences*, 13 Nov. 1933. Ref. in *La Presse Méd.*, 1934, pag. 6.

Mousseau (J. A.) – Contribution à l'étude du diagnostic des affections hépato-biliaires par l'épreuve de Meltzer-Lyon et la cholécystographie rapide. *Union Médicale du Canada*, Out. 1933. Ref. in *Journ. de Rad. et d'Electr.*, 1934, pág. 247.

Moxó (D.) – Estado actual del problema de la insuficiencia hepatica. *Rev. Med. de Barcelona*, 1933, pág. 176.

Muller (F.) et Brütt—Le rôle du foie au cours des processus de défense spontanée anti-infectieuse. *Münch. med. Wschr.*, 1929, N.º 49. Ref. in *La Presse Méd*, 1930, Revue des Journ, pág. 45.

Naujoks (H.) – Liver function in pregnancy toxemia. *Zentralblatt für Gynäk.*, 1925, Vol. 49, pág. 2753. Ref. in *The Journ of A. M. A*, 1926, Vol 86, pág. 318.

Ninomiya (Y) – Die Beziehung des Retikulo-endothelialsistems auf die Funktionsprüfung der Leber mit dem Kongorot. *Tohoku Jour. Exp. Med.* 1928, Vol. 11. pág. 188. Ref. in *Biol. Abst.* 1928, pág. 2018.

Nishimura (S.) – Über die histologischen Veränderungen der endocrinen Organe bei den splenectomierten Ratten. *Nihon Naibunpits Z.*, 1928, Vol. 4, pág. 1095. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci. V. Pathology*, Vol. 1, n.º 4, 1932.

Nitzulescu (J), Cumanov (D.) et Cerkez – Sur l'épreuve de tolérance pour le galactose chez le lapin. L'influence du jêune. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, pág. 817.

Nonnenbruch (W.), Mahler (P.) und Weiser (J.) – Experimenteller Beitrag zur Calciumtherapie der entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen. *Med. Klin.*, 1933, pág. 499.

Nord (F.) – La cholécystographie dans l'hépatit aiguë (ictère catarrhal) *Acta medica Scand.*, 1931, n.º 3. Ref. in *La Presse Méd*,, 1931, Revue des Journ., pág. 232.

Nürnberger (L.) – Zür Kenntnis der Leberfunktion am Ende der normalen Schwangerschaft. *Arch. f. Gynäk*, 1933, Vol. 153, n.º 1.

Oberling (Ch.) – Le système réticulo-endothélial. *Ann. d'Anat. Path.*, 1924, pág. 87.

Oerskov (J.) – Observations sur la propriété phagocytaire des endothéliums capillaires. *C. R. de la Soc. de Biol*, 1925, t. 93, pág. 959.

Ohno (Y.) – Estudios experimentales sobre la patogenia de las ictericias. *Münch. med. Wschr.*, 1931, n.º 39. Ref. in *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1932, pág. 179.

Oka (T.) – Beiträge zur Kenntnis der Leberfunktionsprüfung. III Mitteilung. Über die Chromodiagnostik der Leber. *Tohoku Jour. Exp. Med.*, 1926, Vol. 7, pág. 94. Ref. in *Biol. Abst.*, 1928, pág. 87.

O'Learly Greene (H.) y Rowntree (G.) – Enfermedades del hígado. VIII Los diversos tipos de sifilis hepatica con referencia a las pruebas funcionales del higado. *Arch. of Int. Med*, Vol. xliv, pág. 154. Ref. in *Arch. de Med. Cir. y Esp*, 1930, pág. 342.

OLIVIER (H. R.)—Exploration fonctionnelle du foie. *La Médecine,* Sup, Out. 1929.

OLIVIER PASCUAL (E.) — Constitución e insuficiencia hepática. *Rev. Med. de Barcelona,* 1930, pág. 438.

— El factor constitucional en las cirrosis hepáticas. *Arch. de Med. Cir. y Esp.,* 1933, pag. 821.

OLIVIER PASCUAL y MONTEJO RAMOS — Regulacion de la coleresis por la coquinesis. *Acad. Medico-quirúrgica Española,* 7 de Marzo 1932. Ref. in *Arch. de Med. Cir. y Esp.,* 1932, pág. 218.

— Nuestra contribución al esclarecimiento de la precirrosis. *Ac. Med. Quir. Española,* 23 de Maio de 1932. Ref. in *La Medicina Ibera,* 1932, pág. 223.

ORZECHOWSKI (G.) — Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften. X. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Königsberg vom 4. bis 7 September 1930. *Klin. Wschr.,* 1930, pág. 1986.

OSHIMA (M.) — Clinical and experimental studies on urobilin bodies. I. Two-phasic estimation of urine and bile urobilin bodies. II. Excretion of the urobilin bodies in the urine and bile in various diseases, especially in hepatic affections. *Japanese Jour. Gastroenterol.,* 1930, Vol. 2, pág. 81, 90, 92. Ref. in *Biol. Abst,* 1933, pág. 848.

OTTENBERG (R.), ROSENFELD (S.) and GOLDSMITH (L.) — Clinical value of serum tetrachlorphenolphthalein test for liver function. *Arch. of Int. Med.,* 1924, Vol. 34, pág. 206. Ref. in *The Journ. of A. M. A.,* 1924, Vol. 83, pág. 946.

PAEZ (E. M.) — La capacidad hepática de adaptación funcional. *La Prensa Medica Argentina,* 1932, n.º 18. Ref. in *La Medicina Ibera,* 1933, pág. 371.

PANISSET (M. G)—Recherches expérimentales sur la fonction chromagogue du foie au moyen du rose bengale. Thèse, Paris 1929.

— L'influence du blocage des celules de Kupffer sur la résistance du foie à l'égard d'une substance hépatotoxique, *C. R. de la Soc. de Biol.,* 1928, Vol. 98, pág. 1520.

PASCHKIS (K.)—Zur Biologie des retikulo-endothelialen Apparates. IV Mitteilung. Über Folgen von Milzexstirpation. *Zeitschr. für die ges. exper. Medizin,* 1926, Vol. 49, pág. 658.

— Zur Biologie des retikulo-endothelialen Apparates. V. Mitteilung. Immunbiologische Vorgange am milzexstirpierten Tiere. *Zeitschr. für die Ges. exper. Medizin,* 1926, Vol. IL, pág. 673.

— Über die Leberfunktionsprüfung mit Farbstoffen. Mit Beiträgen zum Verhalten des retikuloendothelialen Systems (Zugleich Mitteilung VI zur Biologie des retikuloendothelialen Apparates). *Zeitschr. Ges. Exp. Med.,* 1927, Vol. 54, pág. 237.

PASCHKIS (K.) — Zur Biologie des retikuloendothelialen Apparates. VII. Mitteilung. Über Vergiftung des retikuloendothelialen Apparates. Zugleich ein Beitrag zur Nephroseentstehung und zur Adsorptionstherapie. *Zeitschr. für die Ges. Exp. Medizin.* 1929, Vol. 67, pág. 84.

— Über Beziehungen des intermediären Eiweisstoffwechsels zum Kohlehydrathaushalt zur Physiologie und Pathologie des intermediären Aminosaurestoffwechsels. *Zeitschr. für die ges. exper. Medizin.*, 1932, Vol. 81, pág. 156.

— Die Stellung der Leber in intermediären Eiweisstoffwechsel Zugleich Mitteilung II. zur Physiologie und Pathologie des intermediären Aminosaurestoffwechsels. *Zeitschr. für Klin. Medizin,* 1932, Vol. 119, pág. 581.

— Les effets des medicaments cholérétiques et spécialement de l'acide déhydrocholique sur la tolérance du foie au galactose. *Klin. Wschr.*, 1932, n.º 34.

PAVEL (I.), MILCOU (St.) et RADVAN — Action de la morphine sur le foie. *C. R. de la Soc. de Biol*, 1929, t. CII, pág. 131.

— Le mode d'action de la morphine sur le foie glandule. *XX^e Congrès français de Médicine* (Montpellier 15-19 Oct. 1929). Ref. in *La Presse Méd.*, 1929, pág. 1486.

— Action de la morphine sur la sécrétion hépatique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, t. C, pág. 913.

— L'action de la morphine sur le foie. *Paris Méd.*, 1930, pág. 125.

PAVEL (J.), MILCOU (M. St.) et TANASESCO (A. M.) — Recherches expérimentales sur l'hépatographie. *Arch. des Mal. de l'App. Digest.*, 1930, pág. 936.

PEDRO PONS (A.), GIRONÉS (L.) y SURÓS FORNS (J.) — La denominada atrofia sub-aguda de higado. *Rev. Med. de Barc.*, 1933, pág. 125.

PENDE (N.) — Fegato e tiroide: l'iperfunzione epatica nei Basedowiani. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1928, Vol. 3, pág. 192. Ref. in *Biol. Abst.*, 1933, pág. 625.

— Discussão da comunicação de L. D'AMATO — *La Riforma Med.*, 1932, pág. 1718.

PERACCHIA — Ricerche sperimentali sulla funzione della milza in rapporto al metabolismo basale. *XXXII Congresso della Società It. di Chir.*. Ref. in *Arch. Ital. de Chir.*, 1925, Vol. XIV, pág. 754.

— Ricerche sperimentali sulla funzione della milza in rapporto al metabolismo basale. *Arch. Pat. Clin. Méd.* 1926, Vol. 5, pág. 53. Ref. in *Biol Abst.* 1928, pág. 513.

— (G. C.) — Recherches expérimentales sur le rôle de la rate dans le métabolisme basal. *Rev. Sud-Americana de Endocrin., Immunologia y Quimioterapia.* 1928, t. XI, N.º 3. Ref. in *La Presse Méd.*, Rev. des Journ., pág. 159.

PETROFF (J. R.) — Über die Retention einiger Vitalfarbstoffe und Auf-

schwemmungen in den isolierten Organen. *Zeitschr. Ges. Exp. Med.*, 1926. Vol. 52, pág. 1. Ref. in *Biol. Abst.*, 1928, pág. 1521.

PEUTZ (J. L. A.) — Stain tests of liver function. *Nederlandsch Tijdschrift v. Geneeskunde.* 1925, pág. 809. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1925, Vol. 85, pág. 1174.

PICO ESTRADA (O) — La función hepática en los perros suprarrenoprivos. *Rev. Soc. Argentina Biol.*, 1926, Vol. 2, pág. 577.

— La fonction hépatique des chiens surrenaloprives. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, t. 96, pág. 901.

PIERSOL (G. M.) — Value of tests of liver function. *Canad. Med. Assoc. Journal*, 1930, Vol. 23, pág. 524. Ref. in *The Journal of A. M. A.*, 1930, Vol. 95, pág. 1616.

PIERSOL (G. M.) and BOCKUS (H. L.) — Value of phenoltetrachlorphthalein in estimating liver function. *Arch. of Int. Med.*, 1923, Vol. 31, pág. 623. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1923, Vol. 81, pág. 246.

— Comparative studies in liver function by some of the later methods. *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 83, pág. 1043.

PIERSOL (G. M.) and ROTHMAN (M. M.) — Practical value of liver function tests. A comparative study. *The Journ. of A. M. A.*, 1928, Vol. 91, pág. 1768.

PIRAZZOLI (A.) — Contributo alla indagine colecistografica. *Arch. di Radiol.*, 1933, pág. 433.

POLI (E.) — La funzionalità epatica nella infezione tubercolare. *La Rif. Méd.*, 1934, pág. 1274.

POLLAK (L) — Zur Analyse pathologischer Zuckerbelastungkurven. *Wien. med. Wschr.*, 1933, n.os 44 e 46.

POLLAK (L.) und SELINGER (A.) — Über den Einfluss von Ergotamin und Atropin auf die Galaktoseassimilation bei Leberkranken und Lebergesunden. *Zeitschr. für Klin. Med.* 1931, Vol. 117, pág. 476.

POPPER (H. L.) und HIRSCHHORN (S.) — Beeinflussung der Galaktoseausscheidung durch paravertebrale Injektion. *Wien. klin. Wschr.*, 1932, N.º 9. Ref. in *Dtsch. med. Wschr.*, 1932, pág. 514.

POTICK (DORA) — Foie et élimination de la bilirubine ou des colorantes phtaléiniques injectés dans le sang. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. CIX, pág. 324.

— Hígado y remoción de la bilirubina y de los colorantes de ftaleina injectados en la sangre. *Rev. Soc. Argentina Biol.* 1931 Vol. 7, pág. 535.

POVOA (H.) — Systema reticulo-endothelial. *Jornal dos Clínicos*, 1930, pág. 245.

PRATT (T. W.), VALANDIGHAM, (H. W.), TALLEY (E. E.), NELSON (J. M.) et JOHNSON (E. O.) — Studies of the liver function of dogs (Étude sur la fonction hépatique des chiens). *Amer. J. Physiol.*,

1932, Vol. CII, pág. 148. Ref. in *Jour. de Phys. et de Path. Gen.*, 1933, t. XXXI, pág. 514.

PROBST (H.)—Die Beeinflussung des Chlorhaushalts durch das Milzhormon Prosplen. *Zeitschr. für die gesamte Exper. Med.*, 1933, Vol. 92, pág. 311.

RADONICIC (K.)—Du rôle important du parenchyme hépatique dans les affections circulatoires du foie. *Le Progrès Méd.*, 1932, pág. 1309.

— Nouvelles méthodes d'examen clinique et radiologique du foie. *La Presse Méd.*, 1932, pág. 1736.

RADT (P.)—Rontgenologische Sichtbarmachung von Leber und Milz durch Injektion eines Kontrastmittels. *Vortrag gehalten in der Berliner medizinischen Gesellschaft am 22. Oktober 1930. Med. Klin.*, 1930, pág. 1692.

— Über die körnige Ablagerung kolloider Farbstoffe in the Leberparenchymzellen von Kaninchen nach intravitaler Injektion (nach Versuchen mit Tusche und Eisen). *Zeitschr. Ges. Exp. Med.*, 1930, Vol. 69, pág. 721. Ref. in *Biol Abst.*, 1931, pág. 2727.

RATHERY (F.) et DEBIENNE (Mme. Yv.) — Étude du métabolisme glucidique à la suite de lésions expérimentales du foie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIII, pág. 30.

RATHERY (F.) et COSMULESCO (I.) — Influence de l'injection d'extrait de rate sur les glycémies et le glycogène du foie chez le chien normal et chez le chien splénectomisé. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIII, pág. 834.

— Influence de l'injection d'extrait de rate sur l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée chez le chien normal et chez le chien splénectomisé. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIII, pág. 1115.

— Les variations des glycémies après la splénectomie. *C. R. de la Soc. de Biol*, 1933, t. CXIII, pág. 548.

RATHERY (F.), COSMULESCO (I.) et GRIGNON (C. E.) — L'action des extraits de rate chez les diabétiques. *La Presse Méd.*, 1934, pág. 953.

RATHERY (F.), TRAVERSE (P. M. de) et Mlle. PATIN — Glycogène du foie et splénectomie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIII, pág. 1433.

RAVDIN (I. S.) — Some aspects of carbohydrate metabolism in hepatic disease. *The Journ. of A. M. A.*, 1929, Vol. 93, pág. 1193.

RAVENNA (P.) — Alcuni reperti istologici dopo l'introduzione endovenosa di ossido di torio colloidale (Nota preventiva). *Minerva Med.*, 1932, pág. 606. Ref. in *Biol. Abst.*, 1933, pág. 874.

RE (P. M.) — La prova della fenoltetracloroftaleina nella funzionalità epatica. *Policlinico (Sez. Med.)*, 1927, pág. 33. Ref. in *Biol. Abst.*, 1928, pág. 504.

REICHE (F.) — Das Verhalten des Aminosäuren unter pathologischen Bedingungen. *Med. Klin.*, 1933, n.º 18.

REIMANN, ADLER and EDEL — Liver function test. *Med. Klin.*, 1926, pág. 1253. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1926, Vol. 87, pág. 1599.

RHOADS (C. P.) — O sistema reticulo-endotelial. Um apanhado geral (The reticulo-endothelial system. A general review). *New Eng. Journ. Med.*, 1 de Março de 1928. Ref. in *Lisboa Méd.* 1928, pág. 269.

RICCI (A.) — Il Rosa Bengala nell'esame funzionale del fegato. *Arch. di Farmacol. sperim. e Scienze affini*, 1930, Vol. LI, pág. 25.

RITTER (A.) — Die Bedeutung der Leberfunktionsprüfung für die chirurgische Diagnose. *Arch. für klin. Chir.*, 1922, Vol. 121, pág. 123.

— Die Bedeutung der Funktionsprüfung der Leber und der Gallenwege für die Chirurgie. *Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie.*, 1924, Vol. XVII, pág. 158.

ROBECCHI (E.) — Ittero e bilirubinogenesi. *Minerva Med.*, 1931, n.º 48, pág. 764.

ROBERTSON (W. E.), SWALM (W. A.) and KONZELMANN (F. W.) — The functional capacity of the liver; comparative merits of the five most popular tests. *The Journ. of A. M. A.*, 1932, Vol. 99, pág. 2071. Ref. in *Surg. Gyn. and Obst.*, 1933, Vol. 56, Supl., pág. 306.

ROBINSON (A. S.) — The phenoltetrachlorphthalein liver function test. *Ohio State M. J.*, 1924, Vol. 20, pág. 617. Ref. in *Surg. Gyn. and Obst.*, 1925, Supl., pág. 127.

ROESSLE (R.) — Classification des cirrhoses hépatiques. *Ann. d'Anat. Path.*, 1929, t. VI, pág. 875.

ROGER (G. H.) — Physiologie du foie. In *Traité de Physiologie normale et pathologique.*, Paris, 1928.

ROLLESTON (H.) — Hepatic efficiency. *The Lancet.*, 1931, pág. 1227.

RONZINI (M.) — L'esplorazione delle funzioni epatica e reticoloendoteliale in chirurgia. *Arch. Ital. di Chir.*, 1930, Vol. XXVI, pág. 355.

ROSA (M.) e COSTA (R.) — A exploração do fígado pelas provas corantes. *Lisboa Méd.*, 1928, pág. 565.

ROSENAU (W. H.) — Dangers in the use of certain halogenated phthaleins as functional tests. *The Journ. of A. M. A.*, 1925, Vol. 85, pág. 2017.

ROSENFELD (G.) — Physiologische Leberverfettung und deren Verhütung. *Arch. f. exper. Path.*, Vol. 166, n.os 2/4. Ref. in *Dtsch. Med. Wschr.*, 1932, pág. 1698.

ROSENFIELD (H. H.) and SCHNEIDERS (E. F.) — Improved phenoltetrachlorphthalein test for liver function in pregnancy and its toxemias. *The Journ. of A. M. A.*, 1923, Vol. 80, pág. 743.

ROSENTHAL (F.) — Higado (Inflamaciones cronicas del) Las cirrosis hepaticas y sus formas. In *Tratado completo de Clinica Moderna de J. e F. Klemperer*, t. III, pág. 974.

ROSENTHAL (S. M.) — A new method of testing liver function with phenoltetrachlarphthalein. *The Journ. of A. M. A.*, 1922, Vol. 79, pág. 2151.

ROSENTHAL (S. M.) — Improved method for using phenoltetrachlorphthalein as liver function test. *Journ. of Pharmac. and Exper. Ther.*, 1922, pág. 385. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1922, Vol. 79, pág. 408.

— New method of testing function with phenoltetrachlorphthalein. *Johns Hopkins Hospital Bull.*, 1922, Vol. 33, pág. 432. Ref. in *The Journ. of. A. M. A.*, 1923, Vol. 80, pág. 209.

— The phenoltetrachlorphthalein test for hepatic function. Recent studies with the author's method. *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 83, pág. 1049.

— Testing liver function with phenoltetrachlorphthalein. IV. Relation of impaired function to amount of normal liver tissue. *Journ. of Pharmac. and Exper. Ther.*, 1924, Vol. 23, pág. 385. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 83, pág. 222.

ROSENTHAL (S. M.) and BOURNE (W.) — The effect of anesthetics on hepatic function. *The Journ. A. M. A*, 1928, Vol. 90, pág. 377.

ROSENTHAL (S. M) and DOUGLAS-ACKMAN (F.) — The combining power of proteins with rose bengal. II. Aplication as a quantitative test on the spinal-fluid. *Arch. Intern. Med.*, 1926, Vol. 38, pág. 527. Ref. in *Biol. Abst.*, 1927, pág. 620.

ROSENTHAL (S. M.) and WHITE (E. C.) — Clinical application of the bromsulphalein test for hepatic function. *The Journ. of A. M. A.*, 1925, Vol. 84, pág. 1112.

ROUILLARD (J.) — Sur quelques nouveaux procédés d'exploration du fonctionnement hépatique. *La Presse Méd.*, 1926, pág. 501.

— L'exploration des fonctions hépatiques. Étude de quelques méthodes récentes. *Révue de Med.*, 1928, pág. 5.

ROWE (A. W) — Endocrine studies. XXXV. The association of hepatic dysfunction with thyroide failure. *Endocrinology*, 1933, Vol. XVII, pág. 1. Ref. in *Surg. Gyn. and Obst.*, 1933, Supl., pág. 111.

ROWNTREE (L. G.) — The rôle of liver function tests in practice. *Association of American Physicians*, (Fortieth annual meeting held in Washington), May 5-7-1925. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1925, Vol. 84, pág. 1775.

— Some contributions to our knowledge of diseases of the kidney and liver. *Canadian M. Ass. J.*, 1926, Vol. XVI, pág. 1437. Ref. in *Surg. Gyn. and Obst.*, 1927, Supl., pág. 517.

— Considerations in cirrhosis of the liver. *The Journ. of A. M. A.*, 1927, Vol 89, pag. 1590.

ROYER (M.) — L'urobilinurie après l'injection de sang laqué dans les veines. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1932, t. CXI, pág. 408.

ROYER (M.) et BIASOTI (A.) — Facteurs qui produisent l'urobilinurie dans les processus hémolytiques expérimentaux. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1932, t. CXI, pág. 409.

ROYER (M.) et CORNEJO SARAVIA (E.) — Origine de l'urobilinémie consécu-

tive à l'hépatectomie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, t. CII, pág. 424.

ROYER (M.), DASSEN (R.), et MARTINEZ (F.) — Valeurs comparées de l'urobiline de l'urine et du contenu duodénal chez l' homme. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, pag. 75.

RUBENSTONE (A, I.), and TUFT (L.) — Comparative study of liver functional tests. *Journ. of Lab. and. Clin. Med.* 1926, pag. 601. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1926, Vol. 86, pag. 1866.

RUEF (H.) — L'importance de l'étude des fonctions hépatiques en chirurgie *D. Zeitschr. für Chir.*, 1927. Ref. in *Journ. de Chir.*, 1928, pág. 612.

SAIKI (S.) — Experimental investigation on the fate of bilirubin introduced into the blood vessels. II. On the localization of the excretion of bilirubin of the liver. *Japanese Jour. Gastroenterol.* 1931, Vol. 3, pág. 1. Ref. in *Biol. Abst.* 1933, pág. 572.

— Experimental investigation on the fate of bilirubin introduced into the blood vessels. III. On the excretion of bilirubin from the liver 2. Influence on vegetative nerve. A contribution to the formation of gall-stone. IV. On the excretion of bilirubin from the liver. 3. Influence of intravenous injection of glucose. A contribution to the treatment of jaundice. *Japanese Journ. Gastro-enterol.*, 1931, Vol. 3, pág. 119, e 123. Ref. in *Biol. Abst.*, 1933, pág. 1878.

SAKAMOTO (O.) — Histological studies on the reactive changes in the liver following splenectomy. *Byorig. Ky.*, 1928, Vol. 6, pág. 179. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci. V. Pathology.*, 1932, Vol. I, n.º 4, pág. 35.

SALA-ROIG (J.) — La bilirubinèmia i el rosa de bengala en l'exploració funcional del fetge. *Annals de Medicina.*, Setembre de 1930.

— El rosa de Bengala en las ictericias. *Rev. Med de Barcelona.*, 1931, t. XVI, pág. 67.

SANCHEZ-LUCAS (J. G.) — Über du Beziehungen des retikuloendothelialen Systems zu den Leberzellen. *Zeitschr. Ges. Exp. Med.* 1928, Vol. 63, pág. 725. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 2329.

SARRADON (P.) — Le lobule hépatique. *Marseille Méd.*, 1932, pág. 742.

SATO (A.) and SAKURADA (H.) — Studies on the detoxicating hormone of the liver (Yakriton). Third report. Test of the detoxicating liver function. *Tohoku Journ., Exp. Med.*, 1927, Vol. 8, pág. 347. Ref. in *Biol. Abst.*, 1927, pág. 1051.

SATO (K.) — Further study on the real nature of vital staining. *Folia Anatomica Japonica.*, 1930, Vol. VIII, n.º 6.

SAXL (P.) — Über die Beziehungen des retikulo-endotelialen Systems zur Antikörperbildung und zu den Heilungsvorgängen bei Sepsis. *Seuchenbekämpfung.*, 1927, n.os 3 e 4.

SAXL (P.) — Die therapeutische Beeinflussung des retikuloendothelialen Systems. *Wien. med. Wschr.*, 1927., n.º 26.

SAXL (P.) und DONATH (F.) — Intravenose Injektionen bei blockiertem reticulo-endothelialen System (Blockierungstherapie). *Wien. klin. Wschr.*, 1924, n.º 26.

— Eine Funktionsprüfung der Abfangorgane des reticulo-endothelialen Systems. *Wien. klin. Wschr.*, 1925, N.º 2.

— Klinische experimentelle und pharmakologische Studien über die Abfangfunktion des Retikulo-endothelialen-Systems. *Wien Arch. für innere Med.*, 1926, Vol. XIII.

SAXL (P.) und SCHERF (D.)—Über Ausscheidung von Farbstoffen durch den Magensaft und durch die Galle. *Wien. klin. Wschr.*, 1922, N.º 6.

SCHELLONG (F.) — Funktionsprüfung der Leber oder des reticuloendothelialen Systems mit Farbstoffen? *Med. Klin.*, 1926, N.º 45.

— Über die klinische Bewertung von Funktionsprüfungen der Leber, besonders auch von Störungen einzelner ihren Teilfunktionen. *Med. Klin.*, 1928, N.º 20.

— Hepatic function test. *Med., Klin.*, 1928, pág. 761. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1928, Vol. 91, pág. 365.

SCHELLONG (F.) und EISLER (B.) — Experimentelle Beiträge der Funktionsprüfung der Leber und des reticulo-endothelialen Apparates mit Farbstoffen; der klinische Wert der Leberfunktionsprüfung mit Tetrachlorphenolphthalein. *Zeitschr. für die. ges. exper. Med.*, Vol. 58, N.º 6.

SCHITTENHELM (A.) und CHROMETZKA (F.) — Studien über das urikolytische Ferment (Durchstromungsversuche der Leber). *Hoppe-Seyler Zeitschr.*, Vol. 162, N.os 4, 5 e 6, pág. 198.

SCHLIEPHAKE (E.) — Die Anregung der Phagocytose beim Menschen durch das Mizhormon Prosplen. *Dtsch. Arch. für Klin. Med.*, 1931, Vol. 171, pág. 218.

— Ein Hormon der Milz und seine Eichung. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin.* XLIII *Kongress, Wiesbaden*, 1931.

— Wechselbeziehungen zwischen Milz und Schilddrüse. *Arch. Exp. Path. u. Pharmakol.*, 1930, Vol. 148, pág. 1. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 1960.

— Die Milz als hormonales Organ. *Dtsch. Arch. fur Klin. Med.*, 1932, Vol. 172, pág. 523.

— Über die Funktion der Milz. *Die med. Welt*, 1933, N.º 31.

— Über den Einfluss von Milzstoffen auf den Cholesteringehalt des Blutes. *Klin. Wschr.*, 1933, pág. 1936.

— Recientes investigaciones sobre la función del bazo. *Revista Médica germano-ibero-americana* 1934, pág. 349.

SCHLIEPHAKE (E.) et SINCKE (G.) — L'effet d'extrait de rate sur le système réticulo-endothélial. *Klin. Wschr.*, 1931, n.º 8. Ref. in *La Presse Méd.*, 1931, Rev. des Journ., pág. 132.

SCHNEIDER (M.) and NITSCHKE (A.) — Modification of basal metabolism by thymus and spleen extracts. *Klin. Wschr.*, 1930, pág. 1489. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1930. Vol. 95, pág. 1303.

SCHOLL (R.) y STEINER (P.) – Ensayos de un tratamiento azucarado por la boca en la ictericia grave. *Med. Klin.*, 1932, N.º 25. Ref. in *Arch. de Med. Cir. y Esp.*, 1933, pág. 331.

SCHRUMPF (A.) — Un cas d'ictère «catarrhal» avec biopsie. *Ann. d'Anat. Path.*, 1932, t. IX, pág. 17.

SCHULEMANN (W.) — Die Problematik des retikuloendothelialen Systems und seiner Funktionen. *Dtsch. med. Wschr.*, 1931, pág. 410.

SERBY (A. M.) and BLOCK (L.) — Liver function as determined by bromsulphalein in seventy six cases, *Am. J. Med. Sci.*, 1928, Vol. 176, pág. 309. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1928, Vol. 91, pág. 1136.

SHATTUCK (H. F.) — The clinical use of liver function tests the icterus index and Rowntree-Rosenthal serum dye test. *Med. Clin. N. Am.*, 1925, pág. 601. Ref. in *Surg., Gyn. & Obst.*, 1926, Supl., pág. 283.

SHATTUCK (H. F.), BROWNE (J. C.) and PRESTON (M.) — The clinical value of some recent tests for liver function. *Am. J. M. Sc.*, 1925, Vol. CLXX, pág. 510. Ref. in *Surg. Gyn. & Obs.*, 1926, Supl., pág. 112.

SHERRER (E. L.) — Results of liver function tests. *Annals of Int. Med.*, 1927, pág. 53. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1927, Vol. 89, pág. 2284.

SHIRABE (R.) — Der Gallenfarbstoff beim experimentellen Darmverschluss. *Chosen Igakkai Z.*, 1931, Vol. 21, pág. 79. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci.* 1933, Vol. III, pág. 287.

SHIRABE (R.) und KAWAMOTO (S.) — Beiträge zur Funktion der Leber bei Chloroform-und Aethernarkose. I Mitteilung. *Chosen Igakkai Z.*, 1931, Vol. 21, pág. 1175. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci.*, 1933, Vol. III, pág. 288.

— Beiträge zur Funktion der Leber bei Chloroform-und Aethernarkose, II Mitteilung. *Chosen Igakkai Z.*, 1931, Vol. 21, pág. 1301. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci.*, 1933, Vol. III, n.º 2, pág. 288.

— Beiträge zur Funktion der Leber bei Chloroform-und Aethernarkose. III Mitteilung. *Chosen Igakkai Z.*, 1931, Vol. 21, pág. 1463. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci*, 1933, Vol. III, pág. 289.

SILVESTRINI (L.) — Ricerche sperimentali sulle modificazioni del tessuto epatico in seguito all'asportazione della milza. *Arch. Ital. di Chir.*, Vol. II, pág. 165.

SIMICI (D.), POPESCU (M.) et CRAIFALEANU (A.) — L'action du glucose commercial, administré comparativement par les voies digestive et intraveineuse, sur la teneur en glycogène du foie, du coeur et des muscles. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, pág. 112.

SIMONDI (M.) — La fonction hépatique étudiée à la chromocoloscopie. *Riv. Clin. Med.*, 1927, pág. 503. Ref. in *Arch. des Mal. de l'App. Digest.*, 1928, pág. 467.

SIMÕES RAPOSO (L.) — Sistema reticulo-endotelial. *Actualidades Biológicas* 1934, Vol. VI, pág. 201.

SMITH (J. A.) — Phenoltetrachlorphthalein test of liver function in toxemias of pregnancy. *Amer. Journ. of Obst. and Ginec.*, 1924. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 83, pág. 1455.

SMITH (H. P.) — The fate of an intravenously injected dye (brilliant vital red) with special reference to its use in blood volume determination. *Bull. of The John's Hopkins Hospital*, Vol. XXXVI N.º 5, May 1925.

— Studies on vital staining. I. Some problems in colorimetry. The quantitative analysis of mixtures of colored substances in solution. *The Journ. of Exp. Med.*, 1930, Vol. 51, pág. 369.

— Studies en vital staining. II. The removal of brilliant vital red from the blood stream. Distribution of dye between blood stream and body tissues. *The Journ. of Exp. Med.*, 1930, Vol. 51, pág. 379.

— Studies on vital staining. III. The simultaneous ingestion of two dyestuffs by phagocytes. The question of «blockade of the reticulo-endothelial system». *The Journ. of. Exp. Med.*, 1930, Vol. 51, pág. 395.

SNAPPER et SPOOR (S. C. A.) — Le dosage spectroscopique du rose bengale dans le sang. *Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1927, pág. 409.

SPEHL (P.) — Aperçu général de la physiologie hépatique. *Soc. Clinique des Hôp. de Bruxelles*, 27 Avril 1929. Ref. in *La Presse Méd.*, pág. 610.

SPURLING (R. G.) and HARTMAN (E. E.) — Choleretic action of Tolysin (ethyl of para-methyl-phenylcinchonic acid) in cholecystography *Journ. of Pharm. and Exp. Ther.*, 1926, Vol. 30, pág. 101. Ref. in *The Journ. A. M. A.*, 1927, Vol. 88, pág. 604.

STAUB (H.) — Über funktionelle Leberdiagnostik. *Schw. med. Wschr.*, 1929, pág. 308.

— Über beginnend Leberinsuffizienz. *Dtsch. med. Wschr*, 1931, N.os 50/51.

STEFANINI — Un nuevo metodo di colecistografia rapida. *XXXVIII Congresso della Soc. Ital. di Chir.*, 1931. Ref. in *La Rif. Med.*, 1931, pág. 1684.

STEPHENSON (G. W.) — Experimental pathology of the liver. IX. Restoration of the liver after partial hepatectomy and partial ligation of the portal vein. *Arch. of Path.*, 1932, Vol. 14, pág. 484.

STOCKHOLM (M.) and SCHMIDT (C. L. A.) — Combination of certain dyes with deoxydcholic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1933, Vol. 30, pág. 877. Ref. in *Biol. Abst.*, 1934, pág. 1163.

STOWE (W. P.), DELPRAT (G. D.) and WEEKS (A.)—The rose Bengal test of liver function. *Amer. J. of Clin. Path.*, 1933, Vol. 3, pág. 55.

STROEBE (F.) — Klinik und Stoffwechselpathologie der latenten Hepatopathien. *Z. Klin. Med.* Vol. 119 n.os 5/6. Ref. in *Dtsch. med. Wschr.* 1932, pág. 751.

TADA (Y.) — Experimentelle Studien über Farbstoffausscheidungen in der Leber. *Jikken Shokaki Byog*, 1925, pág. 11. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci.*, 1932, Vol. I pág. 13.

— Farbstoffauscheidung durch die Leber und die Nieren. *Ni. Biseib. Gak. Z., Kyoto* 17 — 1923. Ref. in *Japanese Journ. of Sci.* 1926, Vol. III, pág. 56.

TADA (Y) and NAKASHIMA (K.) — A new dye for test of liver and biliary tract function with especial reference to its clinical use. *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 83, pág. 1292.

TAKANO (R.) — Studies on the bile-excreting function of the liver. I. Influences of the autonomic nervous system upon the function in question. *Jour. Gastroenterol.*, 1927, pág. 1165. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 2272.

— Studies on the bile excreting function of the liver. 2. The relation beween the pigment excreting function and the innervation of the liver. *Jour. Gastroenterol.*, 1927, pág. 1187. Ref. in *Biol. Abst.* 1931 pág. 2272.

— Studies on the bile excreting function of the liver. 3. Influences of the fever upon the secretory function of the liver cells. *Jour. Gastroenterol.*, 1927, pág. 1199. Ref. in *Biol Abst.* 1931 pág. 2272.

TANGL (H) — Über den Einfluss einiger Inkretstoffe auf die Farbenausscheidung aus dem Blute. *Bioch. Zeitschr.*, Vol. 182, pág. 411.

THIÉBAUT (F.) — Épreuves biologiques dans les ictères. Paris 1932.

TISLOWITZ — Einfluss der Milz auf den Wasserhaushalt. Wirkung von Milzextrakten auf die Diurese. *Klin. Wschr.* 1934, N.º 8. Ref. in *Dtsch. med. Wschr.* 1934, pág. 454.

TOKUNO (R.) — A new knowledge of the relation between the spleen and the reticulo-endothel system. *Nipp. Gekwa Gakkai Z.*, 1931, Vol. 32, pág. 104. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci*, 1933, Vol. III, n.º 2.

TONIETTI (F.) — Sul valore di alcuni metodi d'indagine della funzionalità epatica. *Il Policlinico (Sez. Med)*, Vol. XXXV, pág. 75.

TRAINOR (O. C.) — Use of phenoltetrachlorphthalein as test of liver function. *Canadian Med. Asso. Journ*, 1924, pág. 511. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1924, Vol. 83, pág. 304.

TRAVAGLINI (V.) — Funzione epato-renale nella chirurgia del fegato e delle vie urinnarie. *XXXVIII Congresso della Società Ital. di Chirurgia* In *Arch. Ital. di Chir.*, 1931, Vol. XXX, pág. 728.

TRINCHERA (C.) — Sulle cause di morte nelle oclusioni intestinali acute (Ricerche sperimentali). *Ann. Ital. di Chir.*, 1931, Vol. x, pág. 682.

UMBER — Necessity and means of protection of parenchyma in diseases of liver. *Med. Klinik*, 1929, pág. 1578. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1929, Vol. 93, pág. 2010.

— Erkrankungen der steinfreien Gallenwege und ihre Folgen. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft fur innere Medizin. XLIV Kongress, Wiesbaden.*, 1932.

— La thérapeutique protectrice du foie dans la lithiase biliaire (Parenchymschutztherapie der Leber bei der Cholelithiasis). *Nutrition.*, 1932, t. II, pág. 521.

UNO (K.) — Über die korrelative Beziehung zwischen Milz und Leber. *Kyoto Ig. Z*, 1921, Vol. 18. Ref. in *Japanese Journ. of Med. Sci.*, 1922, Vol. I, pág. 31.

VAUTHEY (M.) — Introduction à l'étude des hépato-toxies medicamenteuses. *Nutrition*, 1933, t. III, pag. 125.

— Le système réticulo-endothélial hépatique, ses fonctions, son rôle dans les chimiothérapies. *Nutrition*, 1933, t. III, pag. 217.

VAN de VELDE—Remarques concernant l'épreuve de la courbe de bilirubinémie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929. t. C, pag. 1059.

VELO (C. A.) — Contributo allo studio della funzione epatica in malati di interesse chirurgico. Nota II. La prova di Rosenthal nelle colecistiti calcolose. *Minerva Med.*, Ano XXII, N.º 34, pág. 253.

VICTOR (J.), VAN BUREN (J. R.) AND SMITH (H. P.) — Studies on vital staining. IV. India ink and brilliant vital red. Importance of considering liver excretion in the study of blockade of the reticulo-endothelial system. *Jour. Exp. Med.*, 1930, Vol. 51, pág. 531.

VIGNES (H.) et LEMANT (J.) — Modifications du système réticulo-endothelial pendant la grossesse normale et pathologique. *Gyn. et Obs.*, 1933, t. XXVII, pág. 232.

VILARDELL (J.) — Un nuevo método de exploración funcional del hígado. Prueba de la sobrecarga de bilirrubina de V. Bergmann y Eilbot (Bilirrubinbelastungsprobe). *Rev. med. Barc.*, 1929, t. XI, pág. 165.

— La exploración funcional del hígado por la sobrecarga de la bilirrubina (Prueba de V. Bergmann-Eilbott). *Rev. Med. Barc.*, 1931, t. XV, pág. 52.

WAKABAYASHI (E.) — On the elimination of pigments in the case of experimental disturbance of the liver function. I. Functional disturbance caused by various kinds of pharmacological agents. *Jour. Gastro-enterol.*, 1928, Vol. 2, pág. 1387. Ref. in *Biol. Abst.*, Vol. 7, pág. 1108.

WALTER (H.) — L'indice biliaire plasmatique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, t. XCIV, pág. 660.

WALTER (H.) et WILLIENCOURT (J. A. de) — Contribution à l'étude du foie pendant la grossesse. *Gyn. et Obs.*, 1928, t. XVIII, pág. 127.

WATERS (C. A.) and FIROR (W. B.) — Further studies in the application of intravenous cholecystography and liver function determination as employed in office practice. *The Amer. J. of Roentgenology*, 1931, pág. 590.

WATERS (C. A.) and KING (J. H.) — The intravenous method of cholecystography and liver function test as employed in office practice. *The Amer. Journ. of Roentgenology*, 1930, pág. 34.

WATSON (J.) — Liver function test in pregnancy. *Rev. Med. del Rosario*, 1925, pág. 85. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1925, Vol 85, pág. 1098.

WEIBLE (R. E.) — Visible changes in the liver in chronic cholecystitis. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1925, pág. 94.

WEICKER (B.) — Über funktionelle Leberdiagnostik. *Dtsch. med. Wschr.*, 1931, pág. 2179.

WEISER (J.) — Bemerkungen zur Histologie der Leber nach Splenektomie. *Klin. Wschr.*, 1933, pág. 666.

WINSLOW (K.) and GIBB (W. E.) — Liver function tests: clinical value. *Northwest Medicine*, 1926, pág. 341. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1927, Vol. 87, pág. 879.

WOLF (M.) et SANDOR (O.) — Recherches sur l'élimination du rose bengale dans les cas normaux et pathologiques. *Strasbourg Med.*, 1927, t. II, n.º 1, Ref. in *Rev. de Méd.*, 1928, pág. 120.

YAGATA (H.) — Experimental study on the influence of poisonous gases upon the pigment-excreting function of the liver and the kidneys. I. Carbon monoxide. *Japanese Journ. Gastroenterol.*, 1930, Vol. 2, pág. 169. Ref. in *Biol. Abst.*, Vol. 7, pág. 1109.

YAMADA (H.) — Über die Elimination der Leber bei den parabiotischen Bufolarven. *Folia Anatomica Japonica*, 1933, Vol. XI, n.º 3.

YANO (Y.) — On the excretory functions of the liver and the kidneys of various animals. I. The pigment-excreting function of the liver and the kidneys of cold-blooded and warm-blooded animals. II. The pigment-excreting function of the liver and the kidneys in herbivorous and carnivorous animals. *Japanese Journ. Gastroenterol.*, 1929, Vol. I, pág. 63. Ref. in *Biol. Abst.*, 1931, pág. 1657.

YEGGE (W. B.) — Bromsulphalein liver function test as diagnostic aid in hepatic diseases. *Colorado Medicine*, 1929, pág. 79. Ref. in *The Journ. of A. M. A.*, 1929, Vol. 92, pág. 1482.

ZADEK (E.), TIETZE (A.) UND GEBERT (K.) — Zur Wertung der Leberfunktionsprüfungen am Krankenbett. *Klin. Wschr.*, 1933, pág. 60.

ZANETTI (S.) — La cholécystographie rapide à l'adrenaline. *La Presse Méd.*, 1934, pág. 848.

ZINNY (M.) — Azorrubina en la función hepática. *La Prensa Médica Argentina*, 1927, pág. 402.

ZUNZ (E) ET LA BARRE (J.) — Frénation de la sécrétion interne pancréatique au cours de l'hypoglycémie consécutive à l'hépatectomie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, t. CI, pág 144.

ZYLBERSZAC (S.) — Le mécanisme d'action des agents chimiotherapiques et leurs propriétés caryoclasiques. *C. R. de la Soc. de Biol.* t. CVIII, pág. 1156.

ÍNDICE

	Pág.
PREFÁCIO	11
I — **Insuficiência hepática e exploração funcional**	15
II — **Função de retenção e provas dos corantes**	35
III — **O rosa bengala**	63
Propriedades gerais	68
Acção farmacodinâmica	69
Vias de eliminação	75
Técnicas	79
IV — **A prova do rosa bengala na prática clínica**	97
Icterícias	101
Hepatites e cirroses	123
Afecções circunscritas e transtornos circulatórios do fígado	162
Colecistites	172
Diversas	177
V — **Provas dos corantes e sistema reticulo-endotelial**	185
Conclusões	207
Bibliografia	209