

REVISTA BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

(2.a Série da Revista de Leprologia de São Paulo)
ORGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PAULISTA DE LEPROLOGIA
E DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

VOLUME 22

MARÇO DE 1954

NÚMERO 1

PRÊMIO "OSCAR LEITÃO FILHO" 1942, DA SOCIEDADE PAULISTA
DE LEPROLOGIA

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA LEPRO HEPÁTICA (Estudo clínico) (*)

LUIZ MARINO BECHELLI

INTRODUÇÃO

Chama a atenção de todos os que se dedicam à leprologia, a relativa escassez de trabalhos referentes à lepra visceral, principalmente no que se refere à parte clínica do assunto.

Seguindo as determinações que nos propuzemos há 8 anos, vimos estudando a lepra hepática e o resultado das nossas indagações será referido no decorrer deste trabalho.

Nas poucas publicações até agora surgidas sobre o assunto, em geral são abordados, separadamente, ou a anatomia patológica ou apenas a parte clínica. Ora, no estudo da patologia devemos endereçar nossa atenção não somente para a clínica ou para o quadro anátomo-patológico de uma afecção, mas também para os distúrbios funcionais que eventualmente apareçam. Só nessas condições teremos feito estudo completo da patologia de uma afecção.

(*) *Nota do Autor* (31-3-1954) — Esta monografia — cujo material foi obtido nos Sanatórios Cocais (1934 a 1940), Santo Ângelo e Padre Bento (1941) — concorreu, em 1942, a um dos prêmios da Sociedade Paulista de Leprologia. Motivos diversos retardaram sua publicação, que agora ocorre, passados 12 anos. Não a alteramos em nada, a não ser procurando atualizar as denominações dos tipos clínicos de lepra, de acôrdo com a classificação recentemente adotada em Madrid (outubro de 1953).

O estudo clínico da lepra hepática constitui o objetivo do nosso trabalho, conforme indica o seu subtítulo. Tendo em vista, porém, que a anatomia patológica fornece elementos relevantes para a explicação de fenômenos clínicos e funcionais da afecção que estudamos, fomos levados a incluir no trabalho um breve estudo sobre a anatomia patológica da lepra hepática, à guisa de introdução à parte clínica.

E' evidente que, sendo nós clínicos, o máximo que podíamos fazer, nesta parte, era praticar as necrópsias no hospital e enviar o material aos anátomo-patologistas. Dêstes (Prof. Büngeler e Dr. Alayon) recebemos os laudos histopatológicos e então procuramos elaborar o capítulo, obedecendo à orientação dada pelo Prof. Büngeler.

Poder-se-ia alvitrar que teríamos podido fazer este estudo nos próprios laboratórios do nosso Serviço, orientado pelo próprio Prof. Büngeler. que de maneira tão sábia o dirige. Dois motivos nos impediram de assim proceder. Primeiramente o fato de que o mencionado Professor em breve publicará sobre o assunto uma exaustiva monografia. Em segundo lugar, se não fôra êsse fato, de per si decisivo, teria sido difícil ao Departamento dispensar-nos (assim como a qualquer outro colega) do hospital em que trabalhamos, durante um lapso de tempo suficiente para nos tornarmos aptos a fazer estudo dessa natureza.

O fato de estar o Prof. Büngeler (chefe do laboratório de anatomia patológica do nosso Departamento) interessado no estudo dessa parte da lepra hepática, impediu-nos, também, de procurar a colaboração de outro especialista. De outro lado, a não ser por convite dêsse Professor, não teríamos tido a coragem ou mesmo a petulância de procurá-lo para fazer trabalho em colaboração.

Embora enfadonhas, tivemos que fazer as considerações acima, a fim de evitar qualquer mal entendido sobre a inclusão, em nosso trabalho, de um capítulo referente à anatomia patológica.

A orientação geral dêsse capítulo devêmo-la ao Prof. Büngeler e, repetimos, se o incluímos nesta publicação foi com o intuito exclusivo de tornar mais seguros e compreensíveis os comentários sobre a parte clínica da afecção.

Procurando imprimir ao nosso trabalho a orientação acima exposta, esbarramos com maiores dificuldades, porque o nosso estudo será muito mais complexo e árduo; dessa complexidade decorre, porém, visão mais larga do assunto, permitindo descortinar certas partes que ficariam esquecidas ou na obscuridade, sem uma explicação satisfatória.

Com a intenção de realizar o nosso "desideratum", há 7 anos vimos praticando necrópsias em nosso hospital, conseguindo reunir, nesse prazo de tempo, o total de 150 exames anátomo-patológicos do fígado, dos quais apenas 91 serão considerados no nosso trabalho. Ao mesmo tempo, realizávamos o estudo clínico da lepra hepática (palpamos 1.039 doentes com êsse

fim), explorando outrossim o estado funcional do fígado pelas pesquisas e provas habitualmente empregadas. Em muitos doentes conseguimos fazer, de maneira completa, a observação clínica, o exame de laboratório e a necrópsia.

Obedecendo à orientação exposta, o nosso trabalho será dividido em três capítulos:

1° — Alterações anátomo-patológicas do fígado na lepra (à guisa de introdução ao estudo dos capítulos seguintes);

2° — Estudo clínico da lepra hepática; e

3° — Provas funcionais do fígado nos doentes de lepra.

Nesta publicação deixaremos de comentar certas particularidades referentes ao assunto, a fim de não quebrar uma das condições do concurso (a do trabalho ser inédito), como também para não desviarmos dos fatos essenciais da lepra hepática que procuramos evidenciar e que são intimamente concatenados no decorrer dos três capítulos.

Adotamos, ao comentar os nossos casos, a classificação de lepra estabelecida no Congresso do Cairo, em 1938. Apesar de nos colocarmos entre os defensores da classificação sul-americana, não a seguimos em nosso trabalho, em virtude de não ter sido ainda discutida em Congresso mundial e adotada como classificação oficial (*).

Nosso reconhecimento ao Dr. Francisco de Salles Gomes Júnior, Diretor do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo. Concedendo-nos, para o estudo presente, certa liberdade de ação no nosso hospital e em São Paulo, fez com que se aplainassem determinadas dificuldades, concorrendo para que nosso trabalho se tornasse mais completo. Aliás êsse modo de proceder constitui a regra para com todos os colegas, incentivando, dessa maneira, as indagações científicas por parte dos médicos do D.P.L..

O Dr. Nelson de Sousa Campos, que interinamente assumiu a direção do Departamento, tem seguido a mesma orientação e, assim sendo, também faz jús aos nossos agradecimentos.

(*) Sempre que possível, procuramos atualizar a classificação de acôrdo com a adotada em Madrid (1953), assinalando ao lado da Classificação do Cairo a que atualmente está em vigor.

E' ainda mister notar que, ao elaborar êste trabalho, exercíamos o cargo de clínico do Sanatório Cocais; devemos, pois, aos dermatologistas dêsse Sanatório — aos quais agradecemos — a classificação de todos os casos aqui considerados.

Muito agradecemos ao Prof. Walter Büngeler a orientação segura que nos deu na parte de anatomia patológica e ao Prof. Jairo de Almeida Ramos pelas críticas feitas aos segundo e terceiro capítulos dêste trabalho.

Destaque especial merecem, igualmente, os Drs. Moacir Sousa Lima e Renato Sapuppo, que dirigem os laboratórios do Instituto Conde Lara e Asilo-Colônia Santo Ângelo. São dignos dos nossos melhores encômios, não só pela afabilidade e gentileza com que nos trataram, mas ainda pelo auxílio e orientação que nos deram na realização de provas nas quais, devido à nossa condição de clínico, não tínhamos a necessária prática.

Ficamos gratos aos Drs. Lauro de Sousa Lima e. José Ferreira Gomes (diretores do Sanatório Padre Bento e Asilo-Colônia Santo Ângelo, respectivamente), Fernando Alayon e Luiz Batista, à Sra. Luiza Keffer, às Senhorinhas Maria Luiza Holoway e Sarah Keffer, e aos Srs. Oscar Lopes Leal, José Picarelli, Marmo e Lauro, pela grande solicitude e atenção que nos dispensaram nas secções em que trabalham ou dirigem.

Seria grande injustiça não mencionar os nomes de Benedito S. L. e Antônio C. N., que trabalharam conosco como enfermeiros. A eles somos muito agradecidos, porque nos prestaram auxílio valioso, com dedicação notável e digna dos melhores elogios. Os nossos agradecimentos são ainda endereçados aos enfermeiros Augusto C. e Antônio D.

I CAPÍTULO

ALTERAÇÕES ANÁTOMO-PATOLÓGICAS DO FÍGADO NA LEPROA

Sumário: — Justificação dêste capítulo. Os tipos clínicos da moléstia e a lepra hepática. Quadro anátomo-patológico da lepra hepática: 1) Exame microscópico: a — infiltração lepromatosa; b — induração lepromatosa; e — cirrose lepromatosa. 2) Exame macroscópico. Processos inespecíficos no fígado dos doentes de lepra. Os processos tuberculosos. Resenha bibliográfica.

Desejamos esclarecer, logo nas primeiras linhas deste capítulo, que não temos pretensão de fazer estudo completo e detalhado do quadro anátomo-patológico da lepra hepática, como bem mereceria o copioso material que vimos reunindo há 4 anos, num total de 150 necrópsias (destas só — 91 — serão consideradas, por têrmos recebido o resultado dos exames histopatológicos apenas dêsses casos). O anátomo-patologista chefe do Serviço de Profilaxia da Lepra, Prof. Büngeler, em colaboração com o Dr. Alayon, publicará próximamente uma exaustiva monografia sôbre o assunto.

O nosso estudo, embora sobremaneira sucinto e rápido, é muito necessário para o desenvolvimento dos capítulos seguintes, uma vez que a exposição das alterações anátomo-patológicas na lepra permitirá aproveitar dados e elementos úteis para deduções clínicas e sobre a função do fígado. Essa a única finalidade deste capítulo, que não teria razão de ser em outras condições e que justifica o seu aparecimento neste trabalho, onde será abordada, de preferência e mais extensamente, a parte clínica da lepra hepática.

Estudaremos primeiramente as características micro e macroscópicas do fígado nos doentes de tipo lepromatoso e neural (tuberculóides e indeterminados), descrevendo os processos específicos e não específicos que nele podem ter sede. Deixaremos propositalmente para o fim a resenha bibliográfica do assunto, para podermos comparar os achados dos outros AA., com os por nós mencionados.

Tornando por base o resultado dos exames histopatológicos, podemos fixar qual a relação existente entre o tipo clínico da moléstia e a presença ou ausência de lepra hepática. E' o que faremos no seguinte quadro:

Tipo clínico	Lepra hepática		Total
	Presente	Ausente	
Lepromatoso	66 casos (95,31%)	3 casos (4,69%)	69 casos
Neural II (L residual)	4 casos (80,0 %)	1 caso (20 %)	5 casos
Neural (I ou T) (*)	0 casos (0 %)	17 casos (100,0%)	17 casos
Total	70 casos (76,9 %)	21 casos (23,1 %)	91 casos

Quadro nº 1

Vemos que em 95,31% dos doentes de tipo lepromatoso a lepra compromete o fígado. Nesses pacientes raramente o órgão mantém-se normal.

Muito contrariamente aos doentes de tipo lepromatoso, nos de tipo neural (tuberculóides e indeterminados) a ausência de lesões lepróticas no fígado constituiu a regra. Confirmando a observação acima, o fígado estava tomado em quatro dentre os cinco doentes necropsiados de tipo neural secundário (lepromatosa residual). Êste achado evidencia que, embora involuídas, as lesões cutâneo-mucosas, podem persistir, talvez mais atenuadas, as viscerais; por outro lado explicaria a freqüente recidiva de casos lepromatosos branqueados. Referiremos um dêles:

(*) I = Lepra indeterminada; T = Lepra tuberculóide.

"Benedita J., de sexo feminino, em 24-2-1935 apresentava deformação do nariz; lepromas nas orelhas. Cicatrizes pigmentadas, deprimidas, conseqüentes à cicatrização de lepromas, localizadas na fronte, bochechas, asas do nariz, braços, antebraços, dorso das mãos, nádegas, joelhos e dorso dos pés. Cicatrizes pigmentadas, lisas, na planta dos pés, determinadas pela reabsorção de lepromas. Ligeira garra do dedo mínimo esquerdo.

Em revisões posteriores observou-se a regressão das lesões ativas, ao mesmo tempo que os exames bacterioscópicos se tornavam negativos.

Exame anátomo-patológico: Lepromas nos espaços peri-portais. Ativação do sistema retículo-endotelial (Dr. Alayon).

Apreciando o conjunto dos resultados dos exames anátomo-patológicos, ainda pelo quadro n° 1 vemos que havia lepra hepática em 70 doentes (76,9% dos casos), estando o fígado isento de lesões patológicas em 21 (23,1%) casos. Essas percentagens pouco têm valor quando julgadas em conjunto, pois poderão sofrer modificações de um A. para outro, porquanto elas dependem do maior ou menor número de casos lepromatosos ou de tipo neural (Indeterminados, I ou Tuberculóides, T) que fazem parte da estatística: no primeiro caso a percentagem da freqüência das lesões hepáticas tende a aumentar, sucedendo o contrário quando predominam as necrópsias nos doentes dêste último tipo.

Colocada em relêvo a verificação da existência da lepra hepática nos doentes lepromatosos em quase 100% dos casos, contrastando com sua ausência nos pacientes de tipo neural (I e T), passamos a considerar as suas características.

Quadro anátomo-patológico da lepra hepática — Ao exame microscópico do fígado dos doentes lepromatosos observamos a presença da inflamação específica leprosa ou, raramente, apenas processos inespecíficos que serão considerados ulteriormente.

O estudo das alterações histopatológicas que constituem o quadro da lepra do fígado, afigura-se-nos de importância capital para a compreensão da patologia da afecção hepática na lepra.

Em síntese, o processo específico leprótico pode apresentar-se com os seguintes aspectos no fígado:

1 — Infiltração lepromatosa, com sede:

- a) no endotélio dos capilares radiados;
- b) na adventícia dos ramos da veia porta;
- c) nos espaços periportais.

2 — Induração lepromatosa.

3 — Cirrose lepromatosa.

A *infiltração lepromatosa* pode localizar-se no endotélio dos capilares radiados, que estão colocados entre as trabéculas hepáticas. Vão se for -

mando as células de Virchow e até um granuloma endotelial pode individualizar-se. Essa localização do infiltrado lepromatoso não foi observada em nenhum dos nossos casos, mas o Prof. Büngeler verificou-a nos seus exames.

Em alguns casos a infiltração lepromatosa desenvolve-se na adventícia de alguns ramos maiores da veia porta, constituindo-se um granuloma adventicial (figs. 1 e 2).

Antônio L. A. — Intensa infiltração gordurosa do parênquima, amiloidose avançada e numerosos lepromas nos espaços porta. Nota-se também a localização de lepromas da adventícia de alguns ramos maiores da veia porta (Dr. Alayon).

Maria J. S. — Numerosos lepromas dos espaços porta e da adventícia de ramos da veia porta. Infiltração gordurosa de alto grau de quase todo o parênquima (Dr. Alayon).

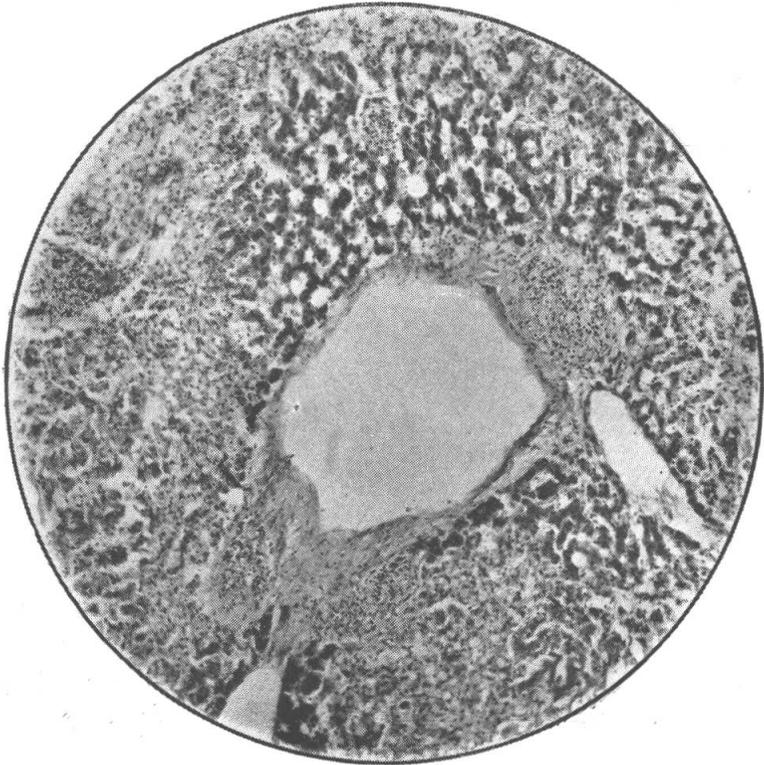


Fig. 1 — 2611. Col. Hem. Eos. — No centro da figura vê-se cortado transversalmente um ramo da veia porta. Na parte superior e na inferior vêem-se lepromas, com células de Virchow típicas, localizados na adventícia. (Dr. Alayon).

Esses casos de granuloma lepromatoso adventicial coexistiam com infiltração leprosa dos espaços periportais.

A infiltração periportal foi observada em todos os 70 casos de lepra hepática que reunimos.

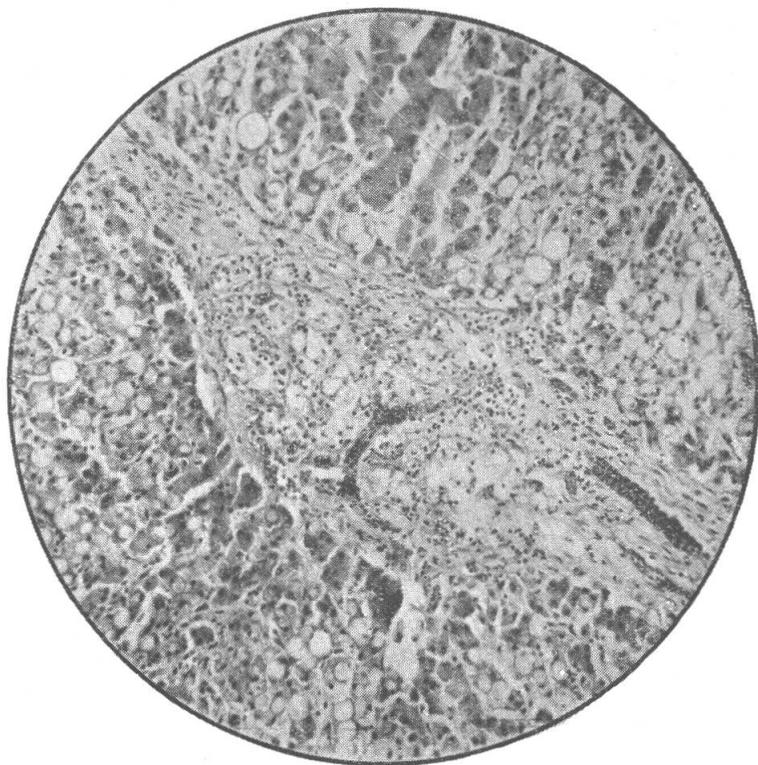


Fig. 2 — 2645. Col. Hem. Eos. —Forte infiltração gordurosa do parênquima. No centro da figura, espaço periportal, reconhecível pela presença de um canaliculo biliar. Vê-se ai a presença de um leproma típico (Dr. Alayon).

Podemos pois afirmar que o infiltrado lepromatoso tem grande predileção para essa sede, uma vez que em todos os casos de lesão específica do fígado, os espaços portais ou de Kiernan estavam tomados (figs. 2, e 3), de maneira pronunciada ria metade dos casos.

Salvina C. — Pequena induração gordurosa do parênquima. Infiltração gordurosa do endotélio. Amiloidose nodular de grau médio. Infiltração lepromatosa periportal de alto grau (Prof. Büngeler).

Antônio B. — Avançada lepromatose dos espaços porta com certas desorganizações da estrutura lobular e infiltração gordurosa correspondente. Certo grau de autólise cadavérica (Dr. Alayon).

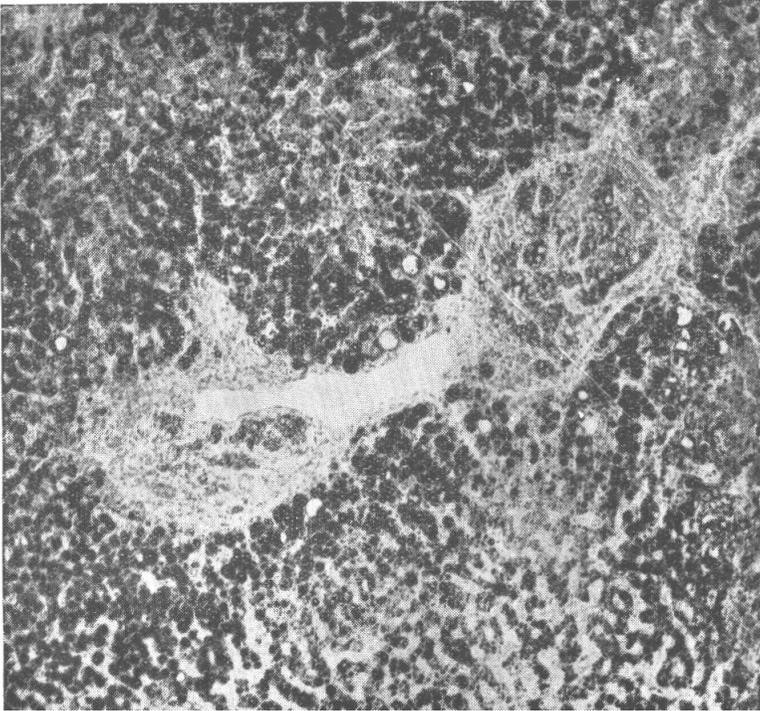


Fig. 3 — 2627. Col. Scharlach R Gordura corada em preto. — Vê-se a forte infiltração do parênquima. No quadrante superior D. leproma, no qual se podem ver células de Virchow carregadas de lipóides. A esquerda e um pouco abaixo, corte longitudinal de ramo da veia porta, apresentando infiltrações lepromatosas da parede. (Dr. Alayon).

João R. S. — Infiltração lepromatosa de alto grau do fígado, situada predominantemente nos espaços porta, com pequeno desarranjo da estrutura lobular. Ligeira estase com moderada infiltração gordurosa do parênquima. Pequenos focos de degeneração gordurosa dêste, principalmente em torno das infiltrações leprosas (Dr. Alayon).

Josina B. J. — Intensa infiltração lepromatosa dos espaços periportais e em torno de algumas veias centrolobulares. Acentuada infiltração e degeneração gordurosa do parênquima, principalmente da região periférica dos lóbulos (Dr. Alayon).

Bernardino P. — Infiltração lepromatosa de alto grau dos espaços periportais (Prof. Büngeler).

Juvenal P. — Infiltração gordurosa de alto grau. Avançada infiltração lepromatosa periportal (Prof. Büngeler).

Pela leitura das observações acima vemos que o infiltrado lepromatoso se localizava nos espaços interlobulares e isso sucedia em todos os casos em que existia lepra hepática; em alguns casos, já o assinalámos, a adventícia dos ramos maiores da veia porta também era invadida simultaneamente; o endotélio dos capilares pode outrossim ser tomado pela inflamação específica.

Na *induração lepromatosa* observamos que ao granuloma lepromatoso se associa a reação conjuntiva. Em pouco mais de uma dezena de casos verificou-se intensa induração lepromatosa. Citaremos breves relatórios de alguns desses casos:

Orestes C. — Induração lepromatosa de alto grau e pequena infiltração gordurosa do parênquima (Prof. Büngeler).

Benedita L. C. — Fígado gorduroso de alto grau. Infiltração e induração lepromatosa de alto grau (Prof. Büngeler).

Silvia G. — Infiltração gordurosa periférica, infiltração e induração lepromatosa periportal de alto grau (Prof. Büngeler).

Grau mais avançado da induração é a *cirrose lepromatosa*, que observamos apenas uma vez; passamos a referir o relatório histopatológico:

Bertolino L. — Extensas infiltrações lepromatosas predominantemente situadas nos espaços porta, com intensa proliferação do tecido conjuntivo periportal, desarranjo da estrutura lobular, infiltração e degeneração gordurosa do parênquima (Dr. Alayon),

A cirrose lepromatosa é rara e, digamos de passagem, instala-se de maneira diferente da cirrose atrófica ou de Laennec. Nesta o agente flogístico age primeiramente sobre as células hepáticas, destruindo-as, e só depois é que se processa a proliferação do tecido conjuntivo. Naquela o que se observa é justamente o contrário: a proliferação do tecido conjuntivo é primitiva, seguindo-se depois a atrofia do parênquima E' uma forma que corresponde à cirrose inflamatória crônica de Rössle.

Ao lado da infiltração lepromatosa, o Prof. Büngeler e o Dr. Alayon verificaram, com certa freqüência, a presença de *amiloidose*, muito acentuada na metade dos casos. A amiloidose era nodular, vascular ou em pequenos focos. A amiloidose em pequenos focos miliares é bastante característica para a lepra, não se conhecendo esse tipo em outras moléstias, segundo o Prof. Büngeler e o Dr. Alayon (fig. 4), que são os primeiros a assinalar a presença deste tipo de lesões no fígado do leproso. Aliás, corroborando essa afirmação, a amiloidose, com exceção de um caso, só foi observada nos fígados tomados pela lepra.

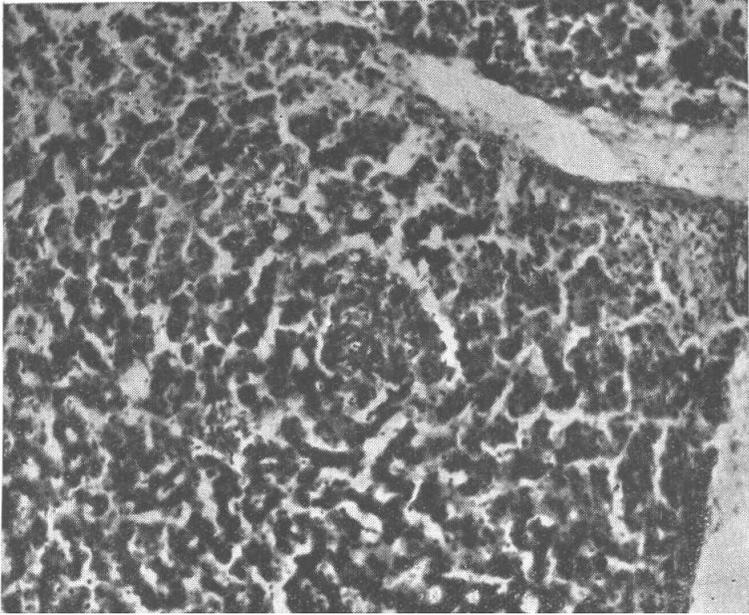


Fig. 4 — 2609. Col. Hem. Eos. — Nesta figura, vê-se, além de uma certa ativação do SRE., no centro, um pequeno foco de amiloidose. A amiloidose em pequenos focos miliares é bastante característica para a lepra, não se conhecendo êsse tipo em outras moléstias.(Dr. Alayon).

Augusto F. — Ativação do sistema retículo-endotelial. Pequenos e numerosos lepromas nos espaços interlobulares. Amiloidose em pequenos focos disseminados pelo parênquima. Amiloidose de grau médio da parede das arteríolas (Dr. Alayon).

Joana B. — Pequenos lepromas nos espaços porta. Intensa infiltração gordurosa periférica dos lóbulos. Amiloidose em pequenos focos do parênquima e amiloidose das paredes vasculares (Dr. Alayon).

Acompanhando o processo lepromatoso, a infiltração gordurosa estava presente em regular número de casos; a degeneração gordurosa foi observada mais raramente, apenas em três casos, dois dos quais com processo intenso, localizado de preferência em tórno das infiltrações lepromatosas.

Em alguns observou-se a *ativação do sistema retículo-endotelial* (fig. 6).

Em suma, o quadro microscópico da lepra hepática pode resumir-se no seguinte: *infiltração lepromatosa, localizada predominantemente nos espaços porta*. E' nesses espaços que devem ser procuradas as células leprosas para o diagnóstico da afecção do fígado nessa moléstia. Fora dessa sede são menos encontrados os típicos infiltrados específicos.

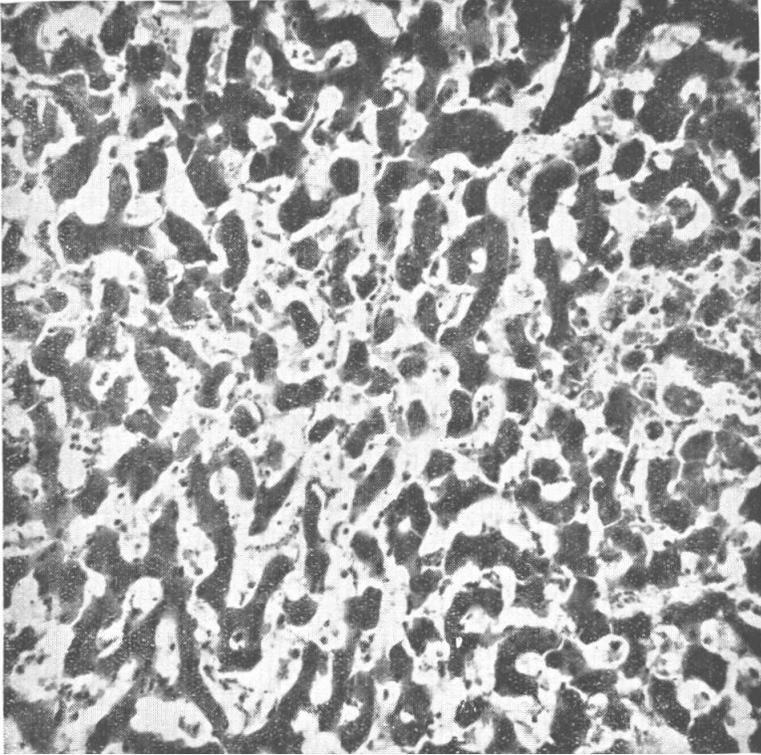


Fig. 5 — 2643. Col. Hem. Fos. — Forte ativação das células reticulo-endoteliais. Vem-se, entre as traves de células hepáticas, as células endoteliais proliferadas. (Dr. Alayon).

O conhecimento dessa localização preferencial do processo leproso no fígado, assinalada há algumas dezenas de anos, é de importância extraordinária para explicarmos muitas verificações feitas no estudo clínico e fisiopatológico da lepra hepática, que sem as noções de anatomia patológica permaneceriam incompreensíveis e impenetráveis ao observador.

Pela sede predominante do processo lepromatoso nos espaços porta, ou também na adventícia e endotélio de determinados vasos, resulta, em última análise, que só o tecido conjuntivo é invadido pelo granuloma leproso. As células hepáticas, assim como as trabéculas por elas formadas, são comprometidas apenas secundariamente pela lepra e em casos raros. São precisamente aqueles em que, existindo intensa induração lepromatosa (aliás pouco freqüente) ou amiloidose pronunciada, o parênquima sofre uma atrofia ou apresenta certa desorganização na estrutura dos lóbulos. Mesmo esse comprometimento indireto da célula hepática pela lepra é raro; entre os nossos 91 doentes apenas em 4 observou-se atrofia do parênquima e em dois certa desorganização da estrutura lobular.

Umbelina T. — Infiltração lepromatosa de alto grau dos espaços periportais, com certo desarranjo da estrutura do parênquima, que apresenta acentuada infiltração gordurosa de situação perilobular predominante (Dr. Alayon).

Antônio B. — Já referimos êsse relatório.

Praticamente, podemos concluir, a célula hepática mantém-se alheia ao processo patológico, muitas vezes intenso, que se instala e desenvolve no fígado, permanecendo como espectadora à invasão lepromatosa dêsse órgão.

De acôrdo com o relatório que nos enviou o Dr. Alayon, "de regra os bacilos são encontrados no granuloma leproso e, portanto, onde este estiver situado: nos espaços periportais, em pleno parênquima dissociado, em casos de lepra intersticial, na cápsula de Glisson e, finalmente, na parede dos vasos. Os bacilos podem estar dentro das células ou fora".

Comentaremos agora o *aspecto macroscópico* que apresenta o fígado leproso, mencionando apenas os caracteres que possam interessar para considerações futuras.

Quanto ao pêso, consideramos normal o fígado que pesava 1.500, embora grandes oscilações possa sofrer êsse número dentro da normalidade. Em 47% dos casos, o fígado apresentava-se aumentado de pêso, em 42,4% diminuído e normal em 10,4%. Observamos os maiores aumentos de pesos entre os homens: em 6 casos pesavam mais de 2 kg e em dois ultrapassavam de 3 kg. Nas mulheres o fígado mais pesado atingia 2 kg.

Destacamos que nos fígados mais pesados e volumosos, especialmente nos que pesavam mais de 3 kg, a amiloidose estava presente, sendo intensa.

O fígado ultrapassava o rebordo costal em 49,2% dos casos; verdade que mesmo nos pacientes cujo fígado estava isento de lesões lepromatosas isso sucedia também em número elevado, na percentagem de 43,5.

Na grande maioria dos casos verificamos estar aumentada a consistência do fígado, às vezes de maneira muito pronunciada; nesses casos existia amiloidose ou induração lepromatosa, ou ainda ambas associadas. O órgão apresentava-se mole raras vezes, em que havia intensa infiltração gordurosa ao lado do processo lepromatoso.

A *cápsula* pode dizer-se que em todos os casos se apresentava lisa e brilhante. A superfície do órgão raras vezes era finamente granulosa, casos em que ao exame histológico se verificou existir induração lepromatosa cirrótica.

A borda do fígado apresentava-se espessada ou mesmo romba em 67,3% dos casos, sendo fina nos casos restantes. O espessamento da borda coincidia freqüentemente com a presença de amiloidose, ao passo que, quando fina, o fígado era comumente sede de induração lepromatosa.

O exame microscópico do fígado não comprometido pela inflamação lepromatosa. Processos inespecíficos — Nos doentes de tipo neural (I e T), como mencionámos, a lepra não costuma lesar o fígado. Neste, via de re-

gra, apenas processos inespecíficos são encontrados, sendo mais freqüente a infiltração gordurosa. Foi também observada a infiltração linfocitária periportal e a atrofia fosca e em um caso amiloidose difusa do fígado (fig. 6),

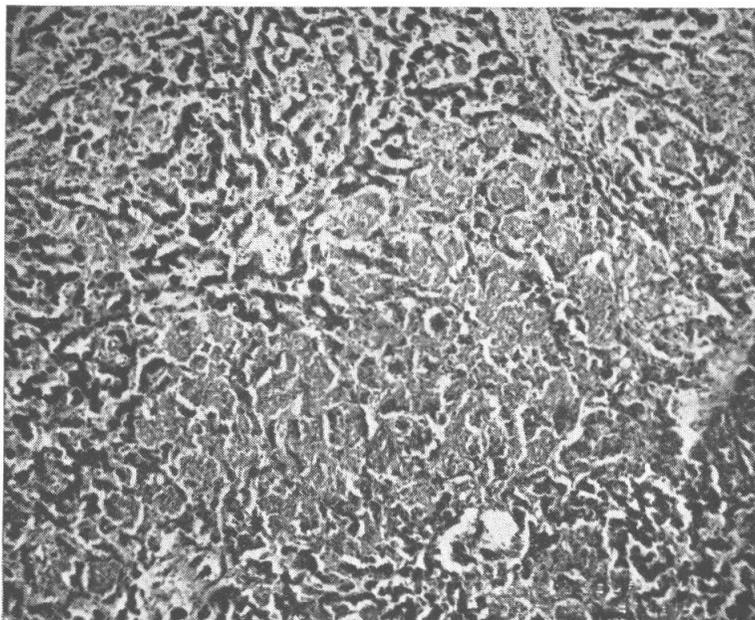


Fig. 6 — 2626. Col. Hem. Eos. — Amiloidose difusa do fígado não acompanhada de lesões lepromatosas. Mais intensamente coradas vêem-se as traves de Remark em atrofia, dissociadas e comprimidas pela substância homogênea amilóide. Em alguns pontos, centro da figura principalmente, há completo desaparecimento das células do parênquima, só restando os núcleos das células endoteliais. (Dr. Alayon).

Nestes pacientes, o fígado em maior número de casos tinha o seu pêso inferior ao normal, a consistência aumentada na percentagem de 50g e a superfície sempre lisa.

A tuberculose hepática nos doentes de lepra — Das 91 necrópsias, apenas em 4 existia a tuberculose hepática, sendo que em 3 casos associava-se à lepra do fígado. Mencionaremos os relatórios dos exames histopatológicos:

Rosa L. A., de tipo nervoso — Proliferação do tecido conjuntivo periportal, raros tubérculos com pequena caseificação central (Prof. Büngeler).

Zulmira M. — Pequena estase. Acentuada infiltração e degeneração gordurosa do parênquima. Intensa infiltração lepromatosa dos espaços periportais e da

adventícia dos ramos maiores da veia porta. Tubérculos conglomerados com caseose central, proliferação de células epitelióides em tórno, halo linfocitário e formação de gigantócitos tipo Langhans.

Diagnóstico: — Infiltração lepromatosa e tuberculose produtiva do fígado (Dr. Alayon) (fig. 7).

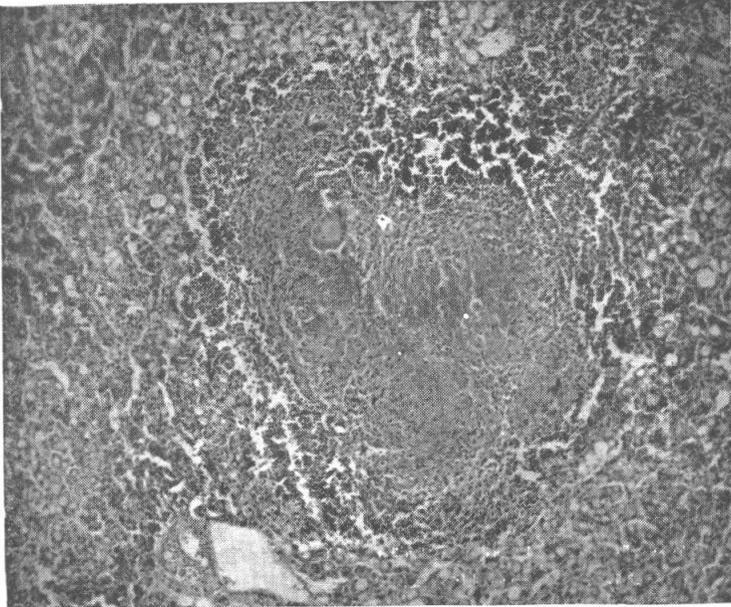


Fig. 7 — 2627. Col. Hem. Eos. — Outro campo do caso anterior, Mostrando lesão tuberculosa característica. Concomitância de processos leproso e tuberculoso. (Dr. Alayon).

Maria M. B. C. — Estase de alto grau elo fígado com formação de vias de estase e infiltração gordurosa correspondente do parênquima. Intensa infiltração lepromatosa dos espaços periportais. Pequeno nódulo de células epitelióides com necrose central inicial, valo linfocitário e formação de gigantócito tipo Langhans.

Diagnóstico: — Fígado de estase (noz moscada), infiltração leprosa e tuberculose produtiva (disseminação hematogênica) (Dr. Alayon).

João B. S. — Infiltração gordurosa do parênquima na zona periférica dos nódulos. Pequenas infiltrações lepromatosas nus espaços porta. Numerosos tubérculos miliares com formação de gigantócitos tipo Langhans e algumas vèzes pequena necrose caseosa central, disseminados pelo parênquima. Diagnóstico: lepra e tuberculose hepáticas (Dr. Alayon).

Nestes casos o quadro histológico era muito típico e permitiu ao anátomo-patologista fazer com segurança o diagnóstico da concomitância do processo lepromatoso e tuberculoso no mesmo órgão, apesar de não haver sido feita a inoculação do material em cobaio em nenhum dos 4 casos (em

um deles. João B. S., fôra positiva a inoculação de material de baço). Entretanto, em um caso que apresentava infiltrado com estrutura tuberculóide, a diferenciação entre a lepra e tuberculose ficou em suspenso, tal a dificuldade.

Miquelina M. J., provável lepra tuberculóide reacional involuída Estase de pequeno grau com infiltração gordurosa correspondente do parênquima. Numerosos nódulos formados por células epitelióides, de estrutura nitidamente tuberculóide. Não foram encontradas alterações lepromatosas. Diagnóstico: o quadro em geral fala em favor da tuberculose, na fase de disseminação hematogênica. Entretanto, o diagnóstico diferencial certo com o granuloma tuberculóide de etiologia leprosa só pode ser feito mediante a prova biológica (inoculação em cobaio), ou, menos seguramente, pela consideração do quadro clínico e, principalmente, do quadro anatômico geral (Dr. Alayon) (fig. 8).

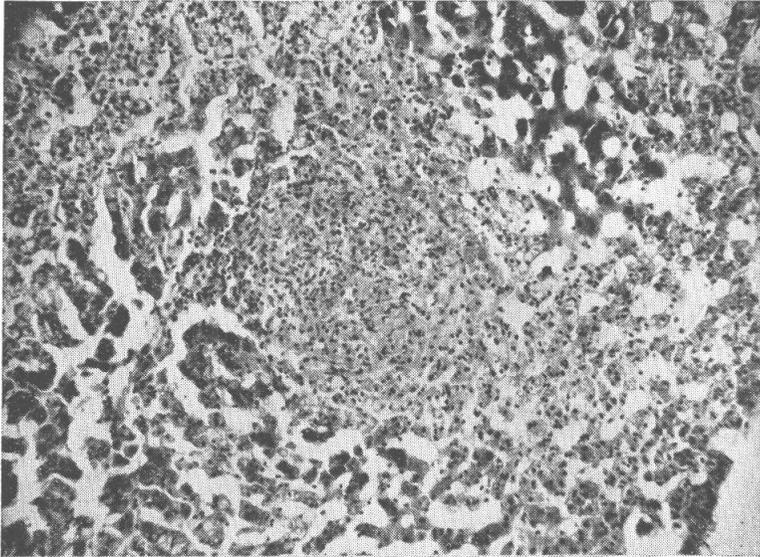


Fig. 8 — 2615. Col. Hem. Eos. — No centro da figura nódulo de células tuberculóides e alguns linfócitos, que pela posição das células assume aspecto nitidamente tuberculóide. Vê-se como é impossível, só pela histologia, estabelecer o diagnóstico diferencial entre lepra tuberculóide e uma lesão produtiva inicial de etiologia tuberculosa. (Dr. Alayon).

Infelizmente não fôra feita a inoculação em cobaio. Os dados clínicos tornam possível afastar o diagnóstico de tuberculose pulmonar, tendo sido a paciente portadora de miocardite crônica e tendo falecido per insuficiência cardíaca. Tendo tido máculas acrômicas, provavelmente residuais de lepra tuberculóide em reação, poder-se-ia invocar a hipótese de se tratar de lesões tuberculóides lepróticas de localização hepática.

Em uma dezena de casos fôra feita a inoculação de material de figado em cobaio e em todos eles com resultado negativo, confirmando o diagnóstico de lepra hepática sem a concomitância de processo tuberculoso.

Com os nossos exames podemos afirmar ser *rara a tuberculose hepática* nos leprosos.

RESENHA BIBLIOGRÁFICA

Faremos agora menção dos trabalhos publicados sôbre o assunto, podendo então estabelecer comparações entre os dados obtidos pelos outros AA. e os nossos.

Desde logo deve dizer-se que relativamente poucos AA. baseiam suas apreciações e comentários em necrópsias por eles mesmo praticadas e apenas raros dêles reuniram material abundante, que permitisse opinião mais ampla e concreta sôbre o aspecto anátomo-patológico da lepra hepática.

Há mais de 50 anos encontramos referências ao comprometimento do figado na lepra. Já em 1871 Hansen (cit. por Leloir) afirmava que o figado era invadido pela infecção, encontrando-se no seu interior os bacilos responsáveis pelas lesões.

Schaeffer⁵¹ em 1900 estuda com detalhes as alterações anátomo-patológicas do figado na lepra. Notou que, na maioria dos casos de lepra tuberosa o figado apresentava lesões características cujo quadro é o seguinte: infiltração intersticial difusa, constituída em grande parte por células leprosas de Virchow, com bacilos. Quanto ao parênquima hepático apresentava-se ligeiramente alterado em quase todo o órgão. Apesar da extensão da lesão leprosa, apenas raramente se encontra uma proliferação evidente do tecido conjuntivo. Observou, em muitos casos, uma degeneração gordurosa pronunciada. Em um dêles pôde reconhecer nitidamente a origem do leproma e as suas relações com o sistema capilar sanguíneo. Os bacilos, reunidos em pequenos focos ou isolados, eram demonstráveis nos capilares, localizando-se fora das células endoteliais e também no interior das mesmas.

Ainda Schaeffer discute a localização do bacilo na afecção hepática. Refere que alguns AA. descreveram bacilos nas células hepáticas: "notei freqüentemente, diz ele, quadros que admitiam tal evidência, porém, da mesma maneira que Storch, não podia convencer-me, com exatidão, da existência do depósito intracelular, mormente não podendo determinar com certeza as alterações das células do figado, em consequência da invasão de bacilos. Também não verifiquei alterações das formas do núcleo celular, causadas pelo depósito de glóbias, como descreve e retrata Musehold".

Vemos que muito justamente Schaeffer observou serem os espaços intersticiais a sede dos infiltrados lepromatosos, enquanto que as células hepáticas não são atingidas e continuam com a sua integridade respeitada.

Cornil e Suchard ¹⁵, descrevendo a sede dos bacilos na lepra, assinalou uma necrópsia em que o fígado apresentava o quadro característico de cirrose hipertrófica. Os bacilos foram observados no infiltrado que tomava o tecido conjuntivo interlobular e também estavam presentes em algumas células hepáticas.

Babes (cit. por Kobayashi ³⁷), Leloir ³⁹, Jeanselme ³⁰, Jeanselme, Bloch, Blum e Hutinel ³², Doutrelepont e Wolters ²¹, e Sabrases ⁴⁹ comentam as Alterações anátomo-patológicas do fígado nos doentes de lepra, alguns, dêles assinalando ainda o aumento de peso e do volume do órgão. Ainda Babes e Doutrelepont (cit. por Jeanselme) fazem notar a presença de focos leproso em tórno da veia central do lóbulo. Em contraposição a estes AA., Takezaki (cit. Klingmüller ³⁶) não observou alteração macro e microscópicas no fígado do leproso.

Posteriormente novos trabalhos surgiram, raros deles documentados com material mais abundante.

Sugai ⁵³ estuda as alterações do fígado em 14 necrópsias, notando que êle é freqüentemente hipertrofiado. As infiltrações leprosas localizam-se nos espaços inter e intra acinosos, e determinam proliferação conjuntiva, causando assim verdadeira cirrose leprosa. Andriani ¹ observou um caso nessas condições, sendo o fígado hipertrofiado, granuloso e duro; ao exame histológico verificou grande proliferação do tecido conjuntivo, o qual se dispunha em ilhotas ou em colunas, ou ainda envolvendo os lóbulos, em muitas regiões substituindo inteiramente o parênquima hepático, em estado de degeneração. Onde não existe o aumento do tecido conjuntivo o parênquima aparece com seu aspecto normal.

Brigidi e Campana (cit. Giordano ²⁵) descreveram uma "hepatite esclerótica leprosa", em que o fígado se apresentava aumentado de volume, distinguindo-se na superfície do corte seja pequenas ilhotas de parênquima, isoladas por anéis conjuntivos, seja ilhotas maiores, com segmentos de vários ácinos glandulares.

Devemos notar que, precedendo a estes AA., em 1906 Beurmann, Rabinovitch e Gougerot ⁶, segundo êles mesmos, fizeram as primeiras referências à cirrose hipertrófica peribiliar. Observaram um caso em que havia esclerose insular dos espaços porta, de topografia sobretudo peribiliar; os lóbulos não eram atingidos (Klingmüller³⁶). Discutindo a causa dessa cirrose, por exclusão consideram-na como processo leproso, uma vez que estavam ausentes outros fatores etiológicos.

Sôbre essa cirrose leprosa já nos externámos e repetimos ser ela extremamente rara. Estranhámos que de Beurmann considerasse como cirrótico um fígado em que os lóbulos não eram atingidos.

Kobayashi ³⁷ faz estudo detalhado da matéria, baseando-se em 60 doentes por êle necropsiados. Por ser o trabalho mais completo que tivemos ocasião de consultar, vamos referi-lo mais extensamente.

A superfície do fígado encontrou-a sempre lisa, com exceção de um caso. A forma sempre era normal e, quanto ao tamanho, apenas em seis apresentava-se aumentado de volume, tendo as dimensões normais em 52 casos e diminuídas em 2; o aumento de volume foi observado somente nos doentes lepromatosos. A consistência do fígado era mole em um doente de tipo neural, sendo firme em 10 pacientes lepromatosos e em um de lepra nervosa. Nos casos com alterações do tamanho verificou Kobayashi que a consistência era sempre aumentada.

Como Kobayashi, apenas em raros casos encontrámos o fígado tendo a superfície granulosa; sobre as dimensões os nossos exames discordam, pois em grande número de doentes o órgão estava aumentado de volume; também a consistência era mais freqüentemente aumentada.

Quanto ao exame da superfície de corte, Kobayashi observou o seguinte: 1) cápsula: espessada em 13 casos, doze dos quais se referem a doentes de tipo lepromatoso; 2) lóbulos do fígado: distinguem-se quase sempre bem nos casos de lepra nervosa, sendo indistintos na grande maioria dos lepromatosos. Dos 60 casos, unicamente em 13 os lóbulos eram visíveis.

No exame histológico fez as seguintes verificações:

1 — Cápsula: em 50 casos foi observado o seu espessamento, coincidindo, menos em dois casos, com o processo específico do parênquima hepático. Em sete casos encontrou bacilos na cápsula, mas em pequeno número.

2 — Tecido subcapsular: foi observada infiltração celular em 57 casos, sendo entretanto positiva a pesquisa de bacilos da lepra apenas em 7 casos.

3 — Tecido conjuntivo interlobular: em 57 casos verificou a proliferação no interstício, sendo intensa em 19 casos. Quanto à infiltração celular, estava presente em todos os 60 casos.

4 — Vasos sanguíneos no tecido interlobular: o espessamento dos vasos sanguíneos foi observado apenas em seis casos. Quanto à hialinização verificou-a mais freqüentemente nos doentes de tipo neural (seis casos) do que nos lepromatosos (cinco casos).

5 — Vias biliares: normais em todos os casos.

6 — Veia central: era pouco visível na maioria dos casos de tipo lepromatoso, o mesmo não sucedendo em relação aos doentes de tipo nervoso. A pouca visibilidade da veia central era conseqüente à proliferação celular e às células endoteliais desprendidas.

7 — Lóbulos e células do fígado: os lóbulos eram bem visíveis unicamente em treze casos, em seis dos quais as células hepáticas se apresentavam com sua estrutura normal. Em todos os outros as células eram sem-

pre turvas e inchadas. Dos nossos casos em nenhum os anátomo-patologistas observaram inchação turva das células do parênquima.

8 — Amiloidose e degeneração adiposa: Kobayashi não observou amiloidose em nenhum dos seus casos, enquanto que a degeneração gordurosa estava sempre presente, com exceção de quatro casos.

9 — Bacilos da lepra: em alguns casos foram demonstrados na cápsula, no tecido subcapsular e nos vasos interlobulares; todavia, os bacilos eram mais freqüentes nas células do fígado (em 29 casos=48%) e no interstício dos lóbulos (em 36 casos = 60%). Os bacilos são mais freqüentes nos doentes lepromatosos do que nos de tipo neural (I e T).

Muito insistimos, nas linhas anteriores que, via de regra, os doentes lepromatosos têm o seu fígado tomado em quase todos os casos, em contraposição aos neurais (I e T), em que não observamos lesão hepática leprótica; além disso, no fígado, o "M. leprae" só foi evidenciado naquele tipo da moléstia. Ao que parece, o achado de Kobayashi decorreria, talvez, da classificação imprópria dos doentes neurais.

10 — Tuberculose do fígado: verificou Kobayashi em 9 casos (15%) a existência de lesões tuberculosas, diagnosticadas pelas características microscópicas e histopatológicas, sendo que em cinco deles os bacilos da lepra também foram demonstrados. Em nosso material observámos a presença de tuberculose do fígado em 4 doentes (4,4%) , sendo que três vezes associada à lepra.

Jeanselme ³¹ refere as modificações já assinaladas por outros AA., e por ele mesmo em 1900³⁰ e menciona o fato do fígado leproso poder apresentar o mesmo aspecto que têm o fígado na cirrose de Laennec. Na maioria dos casos esses fígados esclerosados eram aumentados no seu volume e no seu peso, que podia atingir 2.000 e 2.500 g e mais ainda. Segundo Jeanselme, essa cirrose foi bem estudada, primeiramente por Cornil, em seguida por Babes, Doutrelepont e Wolter, Rikli, De Beurmann e seus colaboradores, Gougerot, Guy Laroche e Vaucher, por Gron, por Riecke e por outros leprólogos. Dos estudos feitos concluiu-se que a esclerose era de origem leprosa e não conseqüente à coexistência da lepra com o alcoolismo, paludismo, sífilis ou tuberculose.

Segundo Jeanselme os espaços porta são infiltrados inicialmente por jovens elementos e agrupamentos bacilares, notando-se grandes células bacilíferas nas lesões mais antigas. Quanto aos vasos sanguíneos, assegura que todos os vasos, qualquer que seja o seu calibre, podem ser interessados pelo processo leproso. Freqüentemente as pequenas arteríolas são comprometidas por processo de endoperiarterite e envoltas por ligeira infiltração lepromatosa. Observou Jeanselme enormes agrupamentos bacilares em ramificação de segunda ou terceira ordem da veia porta e em uma das primeiras divisões da artéria hepática.

Baseando-se em 150 necrópsias, Mitsuda e Ogawa ⁴⁶ afirmaram que as alterações viscerais (fazendo exceção as dos testículos) são encontradas apenas nos casos lepromatosos e não nos de tipo neural (I e T). Elas são observadas nos casos "neurais secundários", isto é, nos doentes que primeiramente eram de tipo lepromatoso e que tiveram suas lesões involuídas. Estamos perfeitamente de acôrdo com as afirmações de Mitsuda e Ogawa.

Outros AA. também fazem referências ligeiras ao comprometimento do fígado na lepra: Dom Sauton ²⁰, Doutrelepont e Wolters ²¹, Goldschmidt ²⁶, Manson ⁴², Brocq ⁹, Buen y Sampelayo ¹⁰, Desaux e Boutelier ¹⁹, Ghon ²⁴, Cochrane ¹⁴; Leger ³⁸ e Sticker ⁵⁷.

Se as descrições são mais ou menos concordantes ao assinalar o tipo e a sede do infiltrado leproso no fígado, o mesmo não sucede com a localização dos bacilos nas células hepáticas, ponto em que se dividem as opiniões. E' assim que Hansen e Looft, Babes, Bergmann, Sokolowisky, Storch (cit. por Kobayashi ³⁷) afirmam que o *M. leprae* não é encontrado no corpo da célula hepática. Do mesmo parecer é Leloir ³⁹ (*). Afirmam o contrário Musehold e Bergengrin (cit. por Darier ¹⁸). Uhlenhut e Westphal, Anglada, e Beurmann (cit. por Klingmüller ³⁶) e Andriani ¹. Cornil e Souchard ¹⁶, embora afirmando que a sede de predileção dos bacilos é nas células leprosas e, às vezes, fora das mesmas, escrevem que se localizam também em algumas células hepáticas. Kobayashi ³⁷ é da opinião destes últimos AA., pois ale assegura ter encontrado os bacilos da lepra nas células hepáticas e isto numa percentagem elevada, de 48, 3% dos casos.

A divergência dos AA. não reside apenas na localização dos bacilos nas células hepáticas, mas também quanto à existência ou não de amiloidose. Babes, Neisser, Rikli (cit. por Jeanselme ³¹) e Cornil (cit. por Klingmüller ³⁶) afirmam terem verificado a amiloidose nos seus exames histológicos, sendo que Dom Sauton ²⁰ e Jeanselme ³¹, consideram-na freqüente. De outro lado, Kobayashi ³⁷ não observou amiloidose em nenhum dos seus 60 casos de necrópsias, ao passo que a degeneração hialina era encontrada.

Como já assinalámos, a amiloidose estava presente em muitos de nossos casos, enquanto que a degeneração hialina não foi notada. Lembramos, mais uma vez, que nos relatórios que nos enviou, o Dr. Alayon chamou a atenção para um aspecto particular da amiloidose, característica para a lepra: é justamente a amiloidose em pequenos focos, que não é observada em outras moléstias e que, pela primeira vez teve ocasião de notar na lepra, juntamente com o Prof. Büngeler.

Ambos opinam que a amiloidose pode ser produzida pela infecção leprosa, mesmo na ausência das outras causas determinantes (tuberculose, processos supurativos).

(*) Em outro trabalho, Leloir ⁴⁰ afirma que também as células hepáticas encerram algumas vêzes os bacilos.

II CAPÍTULO

ESTUDO CLÍNICO DA LEPRO HEPÁTICA

Sumário: — Resenha bibliográfica. A freqüência da palpabilidade do fígado nos doentes de lepra. Observações de doentes com hepatomegalia. Diagnóstico diferencial. Manifestações clínicas da lepra hepática. Existe icterícia determinada por processo leprótico do fígado? Pode a lepra determinar cirrose hepática? Rápido apanhado do quadro clínico da lepra hepática.

São raros os trabalhos existentes sôbre o estudo clínico da lepra hepática. Referiremos os que consultámos, citando-os pela ordem cronológica de sua publicação. A raridade dos comentários clínicos sôbre a lepra do fígado, justifica a explanação mais extensa que vamos fazer dêsses trabalhos.

Carrieu e Anglada ¹² mencionam um caso de "hepatite leprótica em forma de cirrose ascítica bivenosa"; eram evidentes os sinais de ascite em um doente lepromatoso cujo muco nasal sempre fôra negativo. O exame histológico demonstrou a existência de hepatite parenquimatosa ligeira, mas sobretudo chamava a atenção extensa cirrose intersticial, que lembrava a cirrose típica de Laennec nos seus aspectos anatômico e clínico.

Os AA. são de parecer que "a lepra do fígado é, comparativamente, um achado raro, habitualmente verificado apenas na invasão geral das vísceras e acompanhada de degeneração amilóide, sem definida reação local específica". Consideram rara a forma cirrótica de lepra hepática.

Estamos de acôrdo com Carrieu e Anglada sôbre a asserção da raridade da cirrose hepática de origem leprosa, mas os exames anátomo-patológicos e os comentários feitos no capítulo anterior, obrigam-nos a discordar das outras afirmações, raridade da lepra hepática e ausência de definida reação local específica nessa afecção.

Pimpini ⁴⁷ refere dois casos em que o fígado se mantinha "nos seus limites anátomo-fisiológicos" e que, no entanto, se achavam comprometidos pela lepra.

Escreve Klingmüller ³⁶ que "no quadro mórbido da lepra, os sinais clínicos dessa moléstia do fígado não têm significação. Raramente têm-se conhecimento de um caso de icterícia. Só no estado mais avançado da lepra, quando o fígado aumenta de volume, é que se manifestam perturbações clínicas, não sendo, porém, significativas".

Jeanselme ³¹ aborda muito ligeiramente o assunto. Escreve que "as localizações da lepra sôbre a glândula não são sempre silenciosas, uma vez

que em alguns doentes de lepra os sinais de peri-hepatite, de icterícia podem chamar a atenção sobre o fígado. No estágio tardio — escreve ainda o acatado mestre da leprologia — as desordens hepáticas podem traduzir-se pela síndrome de Laennec".

Comentando brevemente as afirmações de Jeanselme, a quem respeitamos como um dos maiores leprologos, julgamos que as lesões leprosas no fígado, via de regra, não determinam o aparecimento da icterícia, pois as células hepáticas não são lesadas pelo infiltrado lepromatoso que invade o órgão. Este comentário pode ser feito também à afirmação de Klingmüller. Quanto à síndrome da cirrose de Laennec, que diz poder aparecer no estágio terminal da moléstia, observámo-la apenas uma vez, em mais de mil doentes que examinámos em quase cinco anos de atividade em leproário.

Assinala Gougerot ²⁷ que "tôdas as lesões têm sido notadas, desde a simples hepatite, traduzindo-se por icterícia, até às cirroses mais graves, cirrose atrófica tipo Laennec, cirrose hipertrófica venosa, cirrose hipertrófica biliar, com ou sem peri-hepatite. Com De Beurmann estudei uma cirrose gordurosa e uma cirrose peribiliar (com autópsia)".

Os mesmos comentários feitos sobre o trabalho de Jeanselme, no que dizia respeito à cirrose tipo Laennec e à icterícia, podem ser repetidos novamente. Quanto à cirrose hipertrófica biliar não tivemos ocasião de observá-la entre os nossos doentes.

Freqüência da palpabilidade do fígado nos doentes de lepra — Fazendo o exame sistemático dos vários aparelhos nos nossos pacientes, observámos que o fígado se apresentava aumentado em muitos dêes. Procurámos então fixar a freqüência com que o fígado é palpável nos hansenianos, examinando 1.013 doentes (*).

(*) Recorremos aos seguintes métodos usuais de palpação que passamos a descrever:

I — Processo simples de palpação: colocados à direita do paciente, a nossa mão direita espalmada era estendida sobre o abdomen, no ponto em que se presumia dever encontrar-se a borda inferior do fígado. Em seguida, fazíamos com que o doente respirasse profundamente, a fim de que o fígado, na sua descida, pudesse ser percebido pela ponta dos nossos dedos (indicador e polegar). Quando havia dificuldade para deprimir a parede abdominal, colocávamos a mão esquerda sobreposta sobre a direita (método das mãos sobrepostas).

II — Processo de Lemos Torres: "O doente e o médico devem colocar-se como para o processo de Glenard (o médico sentado à direita do doente e este em decúbito dorsal na mesa de exame). A mão esquerda, pela sua extremidade digital, fará pressão no ângulo lombo-costal, com o fim de elevar o bordo inferior do fígado. Com a face palmar desta mão deversa, o médico realizar uma pressão sobre o gradeado costal de fora para dentro, a fim de exagerar o deslocamento inspiratório do fígado, que se realiza de cima para baixo e de fora para dentro. A mão direita será colocada espalmada sobre a parede anterior do abdomen, de modo que o bordo radial da falangeta do indicador se contraponha ao movimento do fígado, exercendo então uma pressão de baixo para cima, de dentro para fora e um pouco

O resultado dos nossos exames pode ser apreciado no seguinte quadro, no qual relacionamos a palpabilidade do fígado com os tipos clínicos da moléstia:

Tipo clínico	Total	Fígado palpável		Fígado não palpável	
		Nº de casos	%	Nº de casos	%
Lepromatoso	754	257	34,08	497	65,02
Neural II (Lepromatoso residual)	31	11	35,48	20	64,52
Neural (I e T)	228	39	17,1	189	82,9
Total	1.013	307	30,3	706	69,7

Quadro n° 2

A freqüência geral da palpabilidade do fígado foi de 30,3%. Esta percentagem apreciada isoladamente têm valor relativo, podendo ser maior ou menor segundo são examinados mais doentes lepromatosos e mistos ou doentes de tipo nervoso.

Os doentes de tipo lepromatoso e neural secundário (L involuídos) são os que se apresentam com o fígado mais comumente palpável, em 34,08% e 35,48% dos casos, respectivamente. Seguem-se-lhes, pela freqüência, os de tipo neural, com a percentagem de 17,1%; nos neurais anestésicos (I ou T?), 16,3%; nos neuro-maculares simples (I), 17%; nos neurais tuberculóides (T), 19,2%.

de trás para diante, tal como no processo de Glenard. Caso não se sinta o fígado com o bordo radial do indicador é ainda possível senti-lo com a polpa dos outros dedos. Este processo têm todas as vantagens do de Glenard, sendo entretanto de mais fácil aplicação, não exigindo grande virtuosidade" (Jairo Ramos e Alípio Correia Neto).

III — Processo de Fleckel: "O paciente e o médico colocam-se como no processo de Glenard. A mão esquerda abraçará em garra todo o hipocôndrio direito, comprimindo-o a fim de diminuir a sua cavidade. A mão direita será colocada no abdomen semelhantemente ao processo de Lemos Torres, postando-se logo abaixo do rebordo costal. A palpação deve realizar-se no fim das inspirações profundas, quando o bordo hepático inferior deverá tocar a extremidade dos dedos da mão colocada sobre o abdomen".

"O A. dá grande importância ao papel da mão esquerda que, diminuindo pela pressão a cavidade do hipocôndrio direito, faz com que, mesmo em condições normais, o bordo inferior do fígado possa ser percebido pela mão direita. Aconselha este processo para a palpação do fígado normal, não aumentado de volume" (Jairo Ramos e Alípio Correia Neto).

É interessante notar que, nos exames anátomo-patológicos, o fígado ultrapassava o rebordo costal em percentagem maior, em 49,2% dos casos com lepra hepática. Esta percentagem é maior da que é obtida na nossa palpação dos doentes de tipo lepromatoso (34,08%), que em quase todos os casos têm o seu fígado tomado pela moléstia ao ocorrer o óbito. A diferença verificada entre o exame necroscópico e o palpatório explica-se porque na necrópsia são examinados doentes com a moléstia mais avançada. Devemos, além disso, acrescentar as causas de erro existentes em qualquer estudo desse gênero, mórmente tratando-se de pacientes que nem sempre ofereciam as condições ideais para um exame palpatório.

A palpabilidade do fígado, no exame clínico, indica desde logo que esse órgão está aumentado patologicamente de volume?

No seu tratado de semiologia, Sahli⁵⁰ afirma que algumas vezes pode palpar-se o fígado normal.

Segundo Jairo Ramos e Alípio Correia Neto ²⁹, "a palpabilidade do fígado não deve só por si indicar a presença de processo patológico; é possível, em condições normais, palpamos a sua borda inferior, particularmente nos indivíduos longilíneos, em que esta borda ultrapassa sempre o rebordo costal. Para o caso dos indivíduos brevilíneos, a palpabilidade da borda inferior do fígado deve sempre indicar aumento de volume do órgão e, a nosso ver, esta conclusão é verdadeira mesmo quando se aplica o processo de Flecker". "A borda inferior sendo dura, ou irregular ou dolorosa à palpação, indica sempre a existência de processo patológico hepático, cuja natureza deverá ser elucidada com outras pesquisas".

Na nossa estatística procuramos afastar os doentes longilíneos cujo fígado era palpável e se apresentava com as características normais, isto é, borda fina, de consistência normal e indolor. Dessa maneira, a freqüência da hepatomegalia nos vários tipos clínicos ficou sendo a referida no quadro n° 2.

As cifras desse quadro exprimem pois a freqüência com que o fígado se apresentou anormalmente aumentado de volume nos nossos doentes. Resta saber se essas hepatomegalias são realmente lepróticas ou obedecem a outros fatores etiológicos: é o que veremos discutindo o diagnóstico diferencial.

Diagnóstico diferencial — Procuraremos estabelecê-lo tomando por base alguns doentes, cujas observações passamos a mencionar, embora algumas delas já estejam acompanhadas de breve e elucidativo relatório anátomo-patológico.

OBSERVAÇÃO I

Manoel R. C., 45 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 6-4-1935.
O doente alimenta-se bem e os seus intestinos funcionam com regularidade.

Refere apenas que, As veres, sente pêsso no epigástrio após a refeição. Anteriormente nunca tivera afecção hepática.

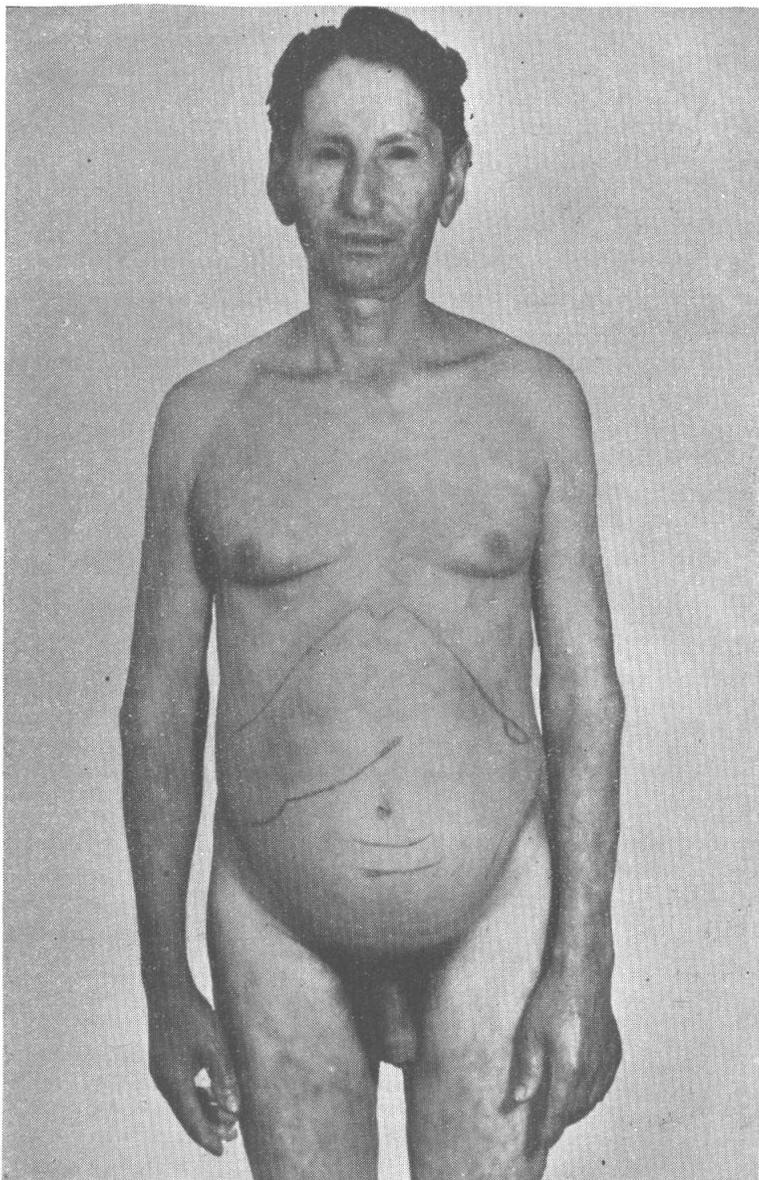


Fig. 9 — Aumento considerável do volume do figado. Baço pouco aumentado.

Nada menciona para o lado dos outros aparelhos. Antecedentes pessoais: não é alcoolista, fuma muito. Sarampo na infância. Gripe em 1919. Nega impaludismo. Internado no hospital há um ano, uma vez esteve acamado, tendo tido edema nos pés, pernas, coxas, escroto e abdomen; só então notou que as pálpebras apareciam empapuçadas, de manhã. Urinava pouco, sendo claras as urinas. Teve amidalite nessa ocasião. Nega hematúria (refere-a, porém, em 1927, quando tinha dores na região lombar, não acompanhada de edemas). Ficou acamado durante 5-6 meses, desaparecendo o edema pouco a pouco, no tempo acima descrito. Depois nada mais teve, urinando mais e comas urinas "mais carregadas".

Nos antecedentes hereditários nada refere de importante, sendo falecidos seus pais, vitimados não sabe por que.

Do *exame físico* destacamos o exame do abdomen, que é um pouco proeminente, nada mais se observando à inspeção. O fígado é palpável, 9,5 cm abaixo do rebordo, sendo a sua borda fina, de consistência firme, não doloroso (fig. 9). Nada se percebe na sua superfície. Quanto ao baço é mal palpável sob o rebordo. O ceco, cólon transverso e sigmóide são palpáveis, não dolorosos nem gargarejantes.

Evolução — 26-7-1935: O fígado continua aumentado de volume, ultrapassando ainda o rebordo de 9 cm, borda fina, duro e indolor, com a superfície lisa. Em junho de 1938, gangrena da perna E. Óbito em 24-6-1938.

Exame anátomo-patológico — Fígado amilóide gorduroso, com numerosas infiltrações leprosas periportais.

OBSERVAÇÃO II

Alzira B., 36 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 19-2-1935.

A paciente queixa-se de dor no flanco direito, que apareceu ha dois meses, muito intensa na ocasião em que se manifestou, impedindo os movimentos respiratórios; parecia-se a um "retorcimento" e não tinha irradiação. A posição em que a dor se abrandava mais era o decúbito lateral direito. Nega qualquer distúrbio gastro-intestinal e icterícia. Não foi acompanhada de febre nem de cefaléia. A dor persistiu durante uma hora e então melhorou com uma injeção de Pantopon.

Nos dias seguintes, e isso até hoje, sentia um "incômodo" no flanco direito, como se qualquer coisa estivesse inchada. Essa sensação aumentava logo depois das principais refeições, tornando-se menos intensa após andar um pouco. Evacua regularmente uma vez por dia.

Resultou negativo o interrogatório dos vários aparelhos. Nos seus antecedentes refere que não bebe álcool; fuma um pouco. Sarampo quando criança. Pneumonia e icterícia há cérea de 3 anos. E' viúva, tendo tido quatro filhos e nenhum abôrto. Nega moléstias venéreo-sifilíticas.

Nada de importante nos seus antecedentes hereditários.

Do *exame físico* destacamos o seguinte: gânglios epitrocleanos enfartados nos dois lados, mais à direita. Conjuntivite. Nariz deformado. Bôca: lábios descorados; dentes mal conservados e raízes infectadas; lingua um pouco saburrosa. Ao exame do pescoço, pulmões e coração nada encontramos de anormal. Pulso regular e rítmico. Pressão arterial: 120-70 (Oscilofon).

O abdomen é um pouco proeminente, de paredes flácidas. Vibices. Não existe macicez móvel nem sensação de onda. O fígado é palpável, ultrapassando o rebordo costal de 15 cm. A sua borda inferior está um pouco espessada, de consistência aumentada e indolor. O baço também é palpável, muito aumentado de volume, ultrapassando o rebordo costal de 19,5 cm; sua borda é romba, dura, indolor, apresentando duas chanfraduras na borda interna. Normais os segmentos intestinais.

Sistema nervoso: um pouco vivos os reflexos tendinosos. Babinski e Romberg negativos.

Exames de laboratório:

Reação de Wassermann (20-5-1935) ++++

Reação de Kahn (20-5-1935) ++++ (Dr. Cerruti).

Exame de fezes: Não encontramos ovos de parasito em dois exames (23 e 24-5-1934).

Exame de urina — Densidade: 1.016. Não encontramos glicose nem albumina (29-4-1935).

Exame de sangue (30-4-1935):

Contagem globular: glóbulos vermelhos — 3.366.400 por mm³.

Contagem globular: glóbulos brancos — 4.400 por mm³.

Contagem diferencial:

Neutrófilos	{ segmentados	34%	{ 2.508 por mm ³
	{ bastonetes	22%	
	{ metamielócitos	1%	
Eosinófilos	6%	264 por mm ³
Basófilos	2%	88 por mm ³
Monócitos	5%	220 por mm ³
Linfócitos	{ típicos	4%	{ 1.320 por mm ³
	{ leucocitóides	26%	

OBSERVAÇÃO III

Salvina C., 33 anos, tipo lepromatoso. Data da observação: 16-10-1935.

Queixa: sensação de peso no epigástrico, de um mês para cá. Na história progressa da moléstia atual refere que há um mês começou a ter sensação de peso no epigástrico após a ingestão de alimentos, mesmo em pequenas quantidades. Esse distúrbio permaneceu na mesma durante 30 dias, não melhorando, senão regularmente, com alguns medicamentos que tomou. Emagreceu 1 kg e meio. Tem pouco apetite. Evacua cada 2-3 dias. Nega dor.

No interrogatório dos diferentes aparelhos queixa-se apenas de ter cefaléia com freqüência. Nada nos outros aparelhos.

Nada de importante nos seus antecedentes pessoais e hereditários; não bebia.

Exame físico: doente magra, de aspecto regular. Panículo adiposo e músculos pouco desenvolvidos. Esqueleto bem conformado. Não tem esternalgia nem tibialgia. Não conseguimos palpar os gânglios cervicais; os epitrocleanos são hem palpáveis, mormente a direita, onde se percebem dois, bastante volumosos. Estática: ombro direito mais baixo que o esquerdo. Marcha normal. As mucosas visíveis são regularmente descoradas. Afebril.

Exame físico especial: No exame da cabeça notamos apenas que os dentes apresentavam raras cáries; a língua é um pouco saburrosa. Normal o exame dos pulmões e do coração.

Examinando o abdomen, palpamos o fígado a 11 cm do rebordo costal, no nível da linha mamilar; a sua borda é fina, de consistência bastante aumentada e pouco dolorosa; a superfície é lisa. O limite superior do fígado, delimitado pela percussão, é na 6ª costela. O baço é palpável a 3,2 cm do rebordo, de borda romba, consistência aumentada e indolor; é lisa a superfície. O ceco, os cólones transversos e sigmóides são palpáveis, não dolorosos nem gargarejantes.

Exame do sistema nervoso: o reflexo patelar está diminuído, principalmente à direita. O reflexo aquiliano não pôde ser pesquisado à direita; é normal à esquerda. Os reflexos bicipitais e tricípital direito são normais; não conseguimos obter o reflexo tricípital esquerdo. Babinski e Romberg ausentes.

Exames de laboratório:

Reação de urobilinogênio negativa (em 16-10-1935 e em 4-2-1937). Reação de Wassermann (8-4-1936) +.
Reação de Kahn (8-4-1936) I—I.

Evolução (14-2-1936) — Continua com os distúrbios dispépticos. O fígado ultrapassa de 7 cm o rebordo, ao nível da linha mamilar, sendo fina a borda, consistência aumentada e indolor; é *lisa* a superfície. O baço é palpável a 3,5 cm do rebordo.

81-3-1936: o fígado é palpável a 10 cm do rebordo e o baço a 3 cm, tendo os mesmos característicos anteriores.

4-2-1937: Tém tido quase continuamente a sensação de peso no epigástrico. Nunca teve icterícia. O fígado e o baço ultrapassam o rebordo costal de 11 e 3,2 cm respectivamente e são um pouco dolorosos. A superfície do fígado é *lisa*. Estado geral piorado. Reação do urobilinogênio negativa.

Faleceu em 13-11-1938.

Brame anátomo-patológico — Pequena induração gordurosa do parênquima. Infiltração gordurosa do endotélio, amiloidose nodular de grau médio e infiltração lepromatosa periportal de alto grau (18-11-1938).

OBSERVAÇÃO IV

Sebastião B., 38 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 6-8-1935.

Anamnese — Queixa e história da moléstia atual: no dia 9-6 começou a sentir o estômago cheio após as refeições, mesmo se comesse pouco. Tonturas. Constipação, evacuando cada 2-3 dias. Examinado nessa ocasião, o fígado era palpável a 7,5 cm do rebordo, sendo a sua borda fina, consistência aumentada, indolor. O baço também era palpável a 4,5 cm do rebordo, de consistência aumentada, borda espessada e indolor. Com o sal de Karlsbad, regime alimentar rico em hidrocarbonados e repouso, desapareceram os distúrbios subjetivos em menos de um mês e agora queixa-se apenas de fraqueza.

Interrogatório dos aparelhos: Cabeça, olhos e ouvido: nada. Aparelho cárdio-respiratório: nada. Aparelho digestivo: tens bom apetite; prisão de ventre. Aparelho gênito-urinário: há 2 anos que urina 1 vez à noite, mas não sempre.

Antecedentes pessoais: Hábitos: trabalhava bastante quando são. Não era alcoolista. Fuma pouco e bebe pouco café. Antecedentes mórbidos: sarampo e captopora quando criança. Verminose. Paludismo (em Piraçununga). Gripe duas vezes. Blenorragia, que foi bem tratada. Descobriu a sua moléstia (mal de Hansen) em 1982, tendo se iniciado com adormecimento nas pernas.

Antecedentes familiares e hereditários: Seus pais já faleceram, ignorando a causa da morte. Diziam que seu pai era doente ("estrebutado").

Exame físico — Exame geral: estado geral regular, do tipo mediolíneo, sendo o ângulo de Charpy mais ou menos igual ao reto. Pele: elastoma no rosto. Apresenta barba apenas no queixo. Bigode escasso. Madarose ciliar e supraciliar parcial. Pêlos no púbis com esbôço de disposição masculina. Panículo adiposo regularmente desenvolvido, assim como a musculatura. Gânglios epitrocleanos não pal-

páveis, cervicais pequenos, axilares, inguinais e crurais mais enfiados. Marcha e estática: nada.

Exame especial — Cabeça, seios da face e mastóide: nada. Olhos: conjuntivas regularmente descoradas. Musculatura extrínseca íntegra. Reflexos pupilares

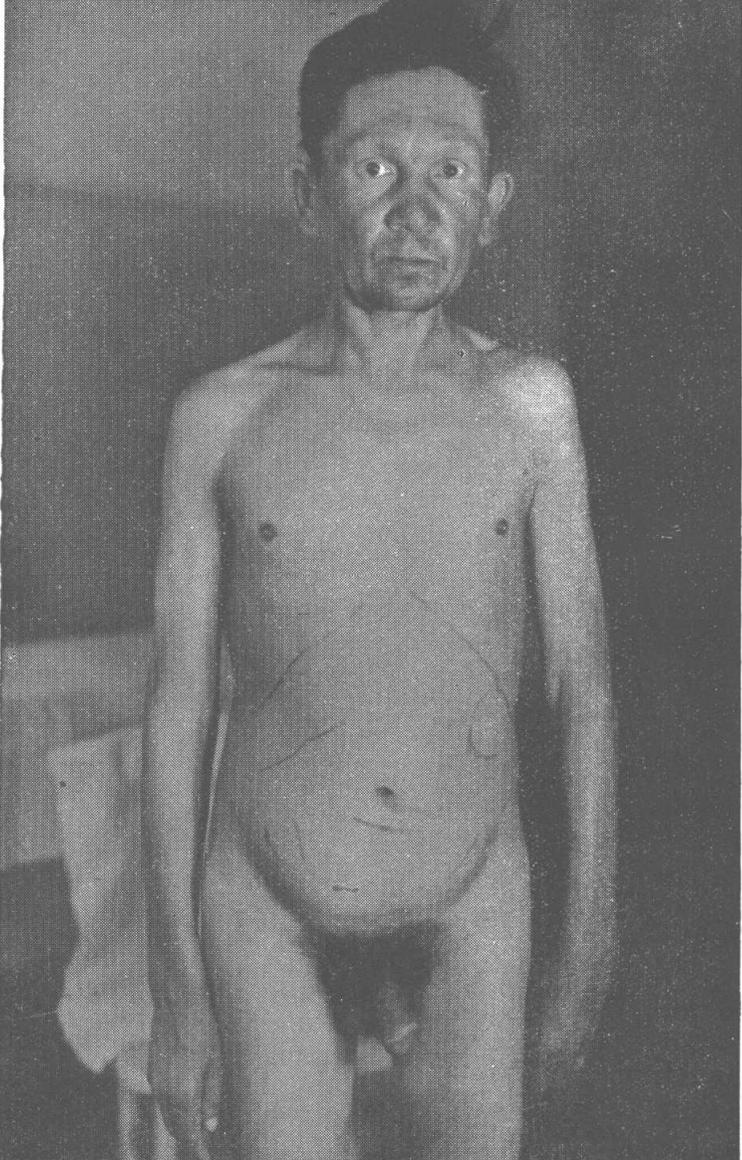


Fig. 10 Hépatomegalia e esplenomegalia.

à luz, acomodação e consensual presentes e normais. Bôca: lábios descorados. Dentes mal conservados; em número reduzido, com numerosas raízes infectados. Língua saburrosa. Amídalas pequenas, não hiperemiadas. Pescoço: aorta não palpável na fúrcula. Oliver-Cardarelli ausente. Tireóide palpável, não aumentada de volume e indolor. Tórax: inspeção fossas supra e infraclaviculares esquerdas pouco escavadas. Ombro direito mais caldo. Escoliose esquerda na coluna dorsal. Fenômeno de Litten: 3,5 cm à E. e 3 cm à D. Tipo respiratório abdominal: 16 movimentos por minuto. Palpação, percussão e ausculta: nada. Coração: choque da ponta não visível mas palpável no 44 intercosto, um cm para dentro do mamilo. Percussão: nada. Ausculta: algumas extrassístoles às vezes. Artéria radial de paredes moles, depressíveis. Pulso: 80 por minuto falhando às vezes. Pressão arterial: 155-75.

Abdomen: plano. Pela palpação, ceco e cólones transversos e sigmóide palpáveis não dolorosos e nem gargarejantes. Fígado mal palpável a 5 1/2 cm do rebordo, não doloroso, chegando superiormente até à 6ª costela, linha mamilar (posição de pé) (fig. 10).

Baço palpável, 1 1/2 cm abaixo do rebordo, sendo a sua borda romba, consistência aumentada e indolor. Os meios usuais de propedêutica não revelaram líquido no abdome.

Sistema nervoso: Reflexos tendinosos patelar, bicipital, radial e tricipital, presentes e normais; o reflexo aquiliano não conseguimos obtê-lo nos 2 lados. Reflexos cutâneos abdominais presentes; os cremastéricos não os obtivemos.

Babinski e Romberg ausentes.

Óbito em 13-11-1937.

Exame anátomo-patológico — Infiltração leprosa dos espaços periportais, moderada infiltração gordurosa do parênquima e hiperplasia das células de Kupffer (Prof. Büngeler).

OBSERVAÇÃO V

Benedita B., 13 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 20-7-1935.

De cinco meses para cá (a doente não precisava bem a data), começou a sentir dor no abdomen, sob a forma de picicadas, pouco intensa. A dor é generalizada a todo o abdomen, porém, mais intensa ao nível da região umbilical. Manifesta-se de manhã e à noite, melhorando quando fica no leito em decúbito ventral; exacerba-se com os movimentos. Nega febre e diarreia.

Até o presente, cinco meses após o seu início, tem tido esse distúrbio, sempre com os mesmos característicos, passando, no entanto, às vezes, dois ou três dias sem nada sentir. Há uns dois ou três meses refere febre (calor no corpo); a dor guarda sempre a mesma intensidade. Há 15 dias teve diarreia, evacuando 4-5 vezes, sem sangue e sem catarro; raramente puxos. Essa diarreia persiste até hoje, sentindo-se muito fraca. Inapetência.

No interrogatório sobre os diferentes aparelhos refere ter tonturas. Palpitação às vezes. Nada nos outros aparelhos.

Nos seus antecedentes pessoais refere apenas amidalite e parotidite. Não bebe nem fuma. Nada de importante nos seus antecedentes hereditários, a não ser que sua mãe era hanseniana.

Ao exame físico geral observamos tratar-se de uma menina em estado pré-caquético. A pele é de cor amarelada. As mucosas visíveis apresentam-se bastante descoradas. Os olhos são encovados. Panículo adiposo escasso. Musculatura pouco desenvolvida. Gânglios cervicais, axilares, epitrocleanos, inguinais e crurais qua-

se todos bem enfiados, duros, deslisáveis sob a pele e indolores. Marcha e estática normais.

Ao exame físico especial nada a registrar no exame da cabeça e do pescoço, a não ser que a língua se apresenta saburrosa. Pulmões e coração: nada.

O abdômen apresenta-se um pouco escavado; não se nota circulação venosa colateral. A palpação, ceco, cólones transverso e sigmóide palpáveis não doloro-

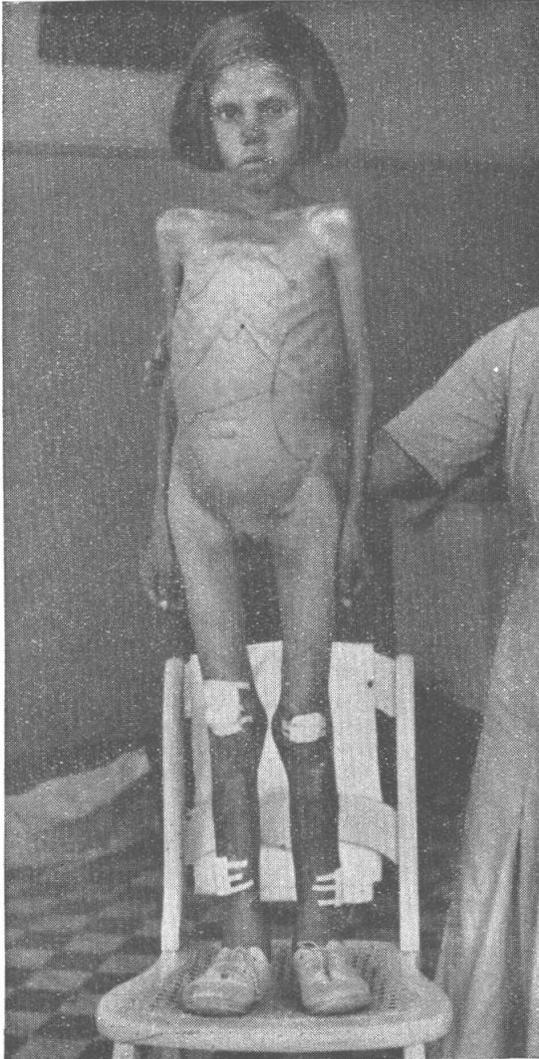


Fig. 11 — Aumento considerável do fígado e do baço em menina lepromatosa. Deformação nasal. Rarefação dos supercilia. comprometimento dos gânglios inguino-crurais.

sos, sendo gargarejante o cólon transversal. O fígado é palpável a 4 cm do rebordo costal (fig. 11), sendo a sua borda pouco espessada, de consistência bastante aumentada e pouco dolorosa.

O baço também é palpável, ultrapassando de 8 cm o rebordo, borda romba, de consistência firme, um pouco dolorosa. O seu maior comprimento, do polo anterior ao posterior é de 19 cm.

Sistema nervoso: normais os reflexos tendinosos e os cutâneos.

Exames de laboratório

Exame de fezes — Um exame negativo em 13-6-1935, ovos de ancilóstomos em dois exames posterior (11-7 e 17-7-1935).

Exame de sangue:

Contagem globular — Glóbulos vermelhos: 2.585.600 por mm³; glóbulos brancos: 5.032 mm³.

Contagem específica:

Neutrófilos	{ segmentados { bastonetes	27,6%
		12,6%
Eosinófilos	17,3%
Basófilos	1,0%
Linfócitos	{ típicos { leucocitóides	25,2%
		10,0%
Monócitos	6,8%

Reação do urobilinogênio — Negativa (16-7-1935).

Reação de Wassermann (2-8-1935) Negativa.

Reação de Kahn (2-8-1935) ++.

Evolução — (18-8-1935) — Estado geral bastante melhorado. Fígado palpável a 5,5 cm do rebordo, borda fina e dura.

21-11-1935: o fígado é palpável a 5 cm do rebordo, com as mesmas características anteriores. Reação do urobilinogênio: negativa.

31-7-1936: Está com erisipela na perna direita há três dias, acompanhada de febre. Tem tido ânsias de vômito e tem mesmo vomitado freqüentemente ao tomar qualquer medicamento ou alimento, eliminando um líquido esverdeado. O fígado e o baço são indolores, com os mesmos característicos, ultrapassando o rebordo de 4,5 e 8,5 cm respectivamente. A doente está muito enfraquecida, sendo péssimo o seu estado geral. Faleceu em 20-8-36.

Exame anátomo-patológico (20-8-1936) — Lepra hepática com fibrose periportal e acentuada hiperplasia das células do retículo. Os cortes corados pelo processo de Ziehl Neelsen revelaram bacilos álcool-ácido-resistentes de Hansen (H. Cerruti).

OBSERVAÇÃO VI

Santina V. S., 28 anos; de tipo lepromatoso. Data da observação: 23-6-1936.

Atualmente a paciente de nada se queixa, mas em 14-2-1936 procurou-nos porque sentia peso no epigástrio e ligeira dor nos hipocôndrios. A mais ligeira refeição que tomava, sentia o estômago cheio. Examinada nessa ocasião verificamos que o fígado e o baço eram palpáveis: o fígado a 8 cm do rebordo, borda romba, con-

sistência bastante aumentada, superfície lisa; é um pouco doloroso. O baço ultrapassa de 4,5 cm o rebordo, também ele de borda romba, consistência aumentada e superfície lisa; é doloroso. Recomendamos-lhe o tratamento habitual das afecções hepáticas, indicado por Lepehne; com esse tratamento atualmente nada sente; têm bom apetite e evacua diariamente.

No interrogatório dos diferentes aparelhos nada de interesse. Antecedentes pessoais: informa que nem bebe nem fuma; sarampo, bronquite e pneumonia na infância. Nega paludismo. Dos antecedentes hereditários e familiares devemos apenas destacar que seu pai, já falecido, era hanseniano; tem ainda dois irmãos que são doentes de lepra.

Exame físico geral — E' satisfatório o estado físico da paciente. Mucosas visíveis bastante descoradas. Panículo adiposo muito desenvolvido, regularmente a musculatura. Esqueleto bem conformado. Não têm esternalgia nem tibialgia. Gânglios epitrocleanos não palpáveis; cervicais regularmente enfiados, indolores, assim como os axilares; os inguinais e crurais são maiores e indolores. Estática e marcha normais.

Ao exame especial, os olhos apresentam a sua musculatura normal. Anisocoria, sendo a pupila esquerda menor que a direita e um tanto deformada, ovalar, com e grande eixo transversalmente dirigido. Os reflexos pupilares à luz, acomodação e consensual são normais. O nariz e as orelhas são deformadas por lepromas. Bôca: algumas raízes infectadas; língua regularmente saburrosa. Amídalas, faringe, seios da face e mastóide normais. Nada digno de nota no exame dos pulmões e coração.

O abdomen é proeminente, não apresentando circulação venosa colateral. O fígado ultrapassa de 5,8 cm o rebordo e o baço de 2 cm, tendo ambos as mesmas características anteriormente mencionadas no início desta observação. O ceco, cólon transverso e sigmóide são mal palpáveis, indolores e não gargarejantes.

Normal o exame do sistema nervoso.

Exames de laboratório:

Reação do urobilinogênio — Negativa (30-1-1938).

Reação de Wassermann (5-3-1937) ++++.

Reação de Kahn (5-3-1937) +++

A *evolução* do caso têm sido a seguinte: 28-7-1936: Não têm nenhum distúrbio subjetivo. O fígado e o baço ultrapassam o rebordo de 5,7 e 5 cm respectivamente e têm as mesmas características anteriores.

31-1-1938: a doente foi operada de apendicite e, graças à gentileza do Dr. Dirceu Godoy de Araujo, conseguimos um fragmento de fígado, de cujo material fizemos um esfregaço: lâm. 7704: bacilos de Hansen isolados e granulações foram encontrados. Não foi possível praticar o exame histológico.

OBSERVAÇÃO VII

Augusto B., 26 anos, tipo lepromatoso. Data da observação: 28-5-1935. Há uns 9 meses vêm sentindo dor nos flancos direito e esquerdo, de fraca intensidade, sem irradiação, aparecendo muito raramente. No interrogatório dos aparelhos refere ter nictúria (6-7 vezes) há 4 anos. Sente dor na tibia esquerda. Nada de anormal nos outros aparelhos. Nada de importante nos seus antecedentes pessoais; não é alcoolista, Antecedentes familiares e hereditários: seu pai faleceu de moléstia cardíaca. Ignora a causa da morte de sua mãe. Têm seis irmãos, sendo três doentes de lepra.

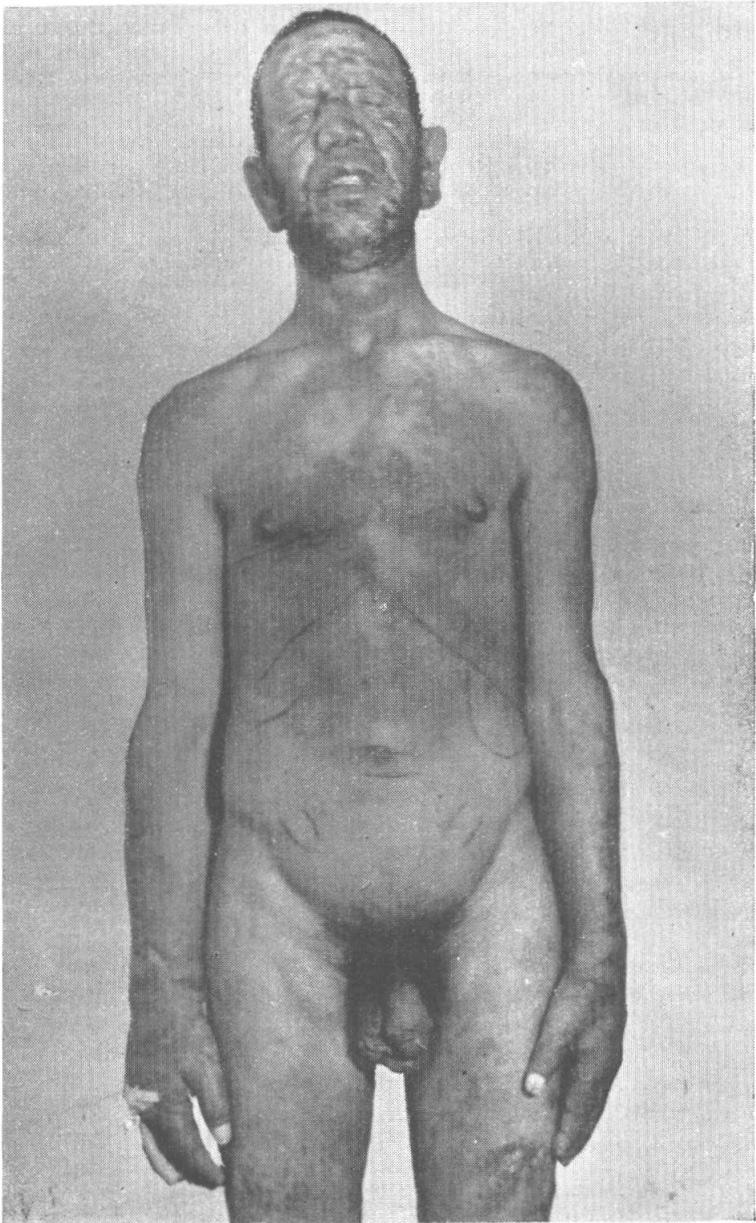


Fig. 12 — Lepra lepromatosa avançada. Hépato e esplenomegalia lepróticas. Comprometimento ocular da mucosa oral e cutâneo, inclusive do escroto.

Exame físico geral — Pele com numerosos lepromas. Sobrancelhas muito rarefeitas, assim como a barba e o bigode; no couro cabeludo nada. Panículo adiposo e músculos regularmente desenvolvidos. Gânglios epitrocleanos enfiados somente à esquerda; cervicais, axilares, inguinais e crurais palpáveis, tendo estes últimos o tamanho de um ovo de galinha, sendo, entretanto, de consistência firme e indolores. Tibialgia à esquerda. Marcha e estática normais. Peso: 56,500. Elevação de temperatura até 87,2 muito raramente.

Exame físico — Cabeça, seios da face e mastóide: nada de anormal. Ceratite e conjuntivite no exame dos olhos. Beca: lábios bastante descolorados. Dentes mal conservados, com numerosas raízes infectadas. Língua saburrosa. Pescoço: tireóide palpável, um pouco aumentada de volume e uma pouco dolorosa. Aorta não palpável na fúrcula. Oliver-Cardarelli ausente. Pulmão e coração: nada de anormal. Sistema nervoso: normal.

Abdomen: o fígado é palpável a 8 cm do rebordo, não sendo doloroso (fig. 12).

O baço ultrapassa de 6,7 em o rebordo costal, borda espessada, de consistência bem aumentada, quase indolor.

Exames de laboratório:

Reação de Wassermann (27-5-1935) +.

Reação de Kahn (27-5-1935 + (H. Cerruti).

Exames de fezes (23-5-1935) — Ovos de *âscaris lumbricoides*.

Exame de urina — Densidade: 1.015. Albumina: presente. Glicoses não contém.

Exame de sangue (23-5-1935):

Contagem globular— Glóbulos vermelhos: 2.995.200 por mms; glóbulos brancos: 10.360 por mm³.

Contagem específica:

Neutrófilos	{	segmentados	40,0%	{	7.096,60 por mm ³
		bastonetes	27,0%		
		metamielócitos	1,5%		
Eosinófilos		0,5%		51,80 por mm ³	
Basófilos		1,0%		103,60 por mm ³	
Monócitos		4,5%		466,20 por mm ³	
Linfócitos	{	típicos	10,5%	{	2.641,80 por mm ³
		leucocitóides	15,0%		

Pesquisa de hematozoários: negativa.

Para o diagnóstico diferencial das hepatomegalias de que os pacientes são portadores, devemos considerar não só as características do aumento do fígado, forma e consistência de sua borda, sua superfície, como também os sintomas concomitantes, tais como icterícia, ascite e esplenomegalia. Além desses elementos, a existência de transtornos circulatórios, de supuração crônica, e a anamnese reveladora de uma sífilis anterior ou passado alcoólico, auxiliam grandemente a precisão do diagnóstico.

Portanto, todos esses elementos devem ser apreciados cuidadosamente. A fim de estabelecermos o diagnóstico diferencial, vamos mencionar os dados de maior interesse encontrados nas nossas observações:

1° — Subjetivamente os pacientes queixam-se de sensação de peso no epigástrico, repelição gástrica, tonturas, dor no hipocôndrio direito, etc.

2° — Hepatomegalia em todos os casos, atingindo, às vezes, dimensões consideráveis.

3° — Esplenomegalia em vários casos.

4° — Ausência de ascite.

5° — Ausência de febre.

6° — Ausência de distúrbios circulatórios.

7° — Ausência de icterícia.

8° — Reação de Wassermann positiva em certos casos e negativa em outros.

De posse de todos esses dados procuremos a causa das hepatomegalias que observamos nos lepromatosos. Naturalmente o diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com as causas que determinam hiperplasias difusas do fígado, como nos nossos casos. Afastamos do diagnóstico, sem dificuldade, a hepatite aguda difusa, a congestão passiva, a hiperemia ativa, o abscesso de fígado, a leucemia e a pseudo-leucemia.

Quanto ao fígado amiloidótico, caracteriza-se por apresentar a borda dura e romba. Em geral, o processo de amiloidose estabelece-se também no baço e, com freqüência, também nos rins, traduzindo-se por esplenomegalia e por albuminúria intensa, sem hipertensão arterial. Não se acompanha de icterícia nem de ascite, manifestando-se nos pacientes portadores de processo de supuração crônica, tuberculose, etc.

Em alguns pacientes, pelas características clínicas acima mencionadas, foi possível firmar o diagnóstico de amiloidose do fígado, confirmado pelo exame histopatológico. Esses casos serão comentados mais adiante.

O câncer primitivo do fígado de desenvolvimento central é muito raro, e pode ocasionar hiperplasias hepáticas aparentemente difusas. O diagnóstico poderá ser feito levando-se em conta a caquexia progressiva, as dores intensas de localização profunda, as metástases eventualmente demonstráveis ou os nódulos cancerosos que aparecem na superfície do fígado (Matthes ⁴⁴).

O cisto hidático central pode determinar aumento aparentemente difuso do fígado. Deve observar-se, entretanto, que os cistos hidáticos com essa localização são dificilmente diagnosticáveis, sendo mais freqüente a sua verificação ocasional nas necrópsias. Quando o cisto hidático é superficial, o diagnóstico pode ser feito, clinicamente, pela circunscrição do processo em uma determinada sede ou pela sua forma globosa, pela urticária e bom estado geral do paciente (Cardarelli¹¹)

Por não ser observado nos nossos pacientes, deixamos de considerar os aumentos irregulares do volume do fígado, que podem ser determinados pelo câncer secundário, sífilis hepática, cisto hidático do fígado, sarcomas (de observação rara), os tumores benignos ou as formações císticas. Entretanto, em relação à sífilis hepática devemos deter-nos ligeiramente.

No período secundário ela pode determinar as ictericias sífilíticas precoces ou tardias; a lues terciária pode manifestar-se por três formas: "hepar lobatum" (a mais conhecida), cirrose atrófica e cirrose hipertrófica com fígado grande e liso. É esta forma que mais nos interessa no diagnóstico diferencial. Segundo Lepehne ⁶² não se observam sintomas característicos da gênese luética nos casos de afecção hepática, a não ser quando se trata do quadro típico de "hepar lobatum". Sendo freqüentemente falha a anamnese, torna-se necessária a pesquisa de outros sinais indicativos de lues, que podem coexistir, como por exemplo, desigualdade e rigidez pupilar, alterações gomosas e periostais frontais, tibiais e da abóbada do crânio, aortite luética, embora não seja isso uma regra. A demonstração de aumento de volume mais ou menos acentuado do baço, que é indolor e consistente, constitui outro elemento favorável à lues. Lepehne põe em grande destaque o fato de todas as formas de sífilis do fígado decorrerem com dores, que assumem, às vezes, o aspecto de verdadeiras cólicas de fígado. Quanto à icterícia pode faltar ou completar o quadro clínico. A reação de Wassermann é fortemente positiva na maioria dos casos de lues hepática.

Dos sintomas acima mencionados, próprios da lues hepática, o único que observamos na maioria dos nossos casos foi a esplenomegalia, verificação essa que isoladamente pouco poderá depor a favor da natureza luética da afecção, pois a lepra costuma determinar o aumento do baço (Bechelli ^{3 e 4}).

Quanto à reação de Wassermann, resultou positiva em alguns dos nossos pacientes. Segundo Lemos Torres ⁴¹, a reação de Wassermann pode ser positiva, mesmo na ausência da sífilis, nos seguintes casos: gestação adiantada, tuberculose, estado caquético, pelagra, lupus, kala-azar, tifo, icterícia, malária, tumores malignos e no evolver de estados febris. Acresce ainda que a própria lepra pode ser responsável pela positividade da reação. Sobre este particular é interessante citar o trabalho de Soule ⁵⁴, que fez o estudo comparativo das reações de Wassermann (com antígeno de Kolmer) e a reação de Kahn no sêro de 615 leprosos que se achavam clinicamente livres de sífilis e boubá. Observou ser a reação de Wassermann positiva em 18,5% dos casos e a de Kahn em 31%, concluindo que a positividade dessas reações deve ser atribuída à lepra.

Podendo a lepra tornar positiva a Wassermann, devemos apreciá-la de conjunto com os outros sintomas, porquanto isoladamente ela fornece poucos indícios. E, já o assinalámos, o quadro clínico dos nossos casos difere do da afecção hepática luética, permitindo o diagnóstico diferencial com a lues mesmo nos casos em que a Wassermann é positiva.

Afastados, um por um, os vários fatores que podiam ser responsáveis pela hepatomegalia que verificamos, fica em campo apenas uma causa: a lepra. Clinicamente apenas por exclusão chegamos ao diagnóstico de hepatomegalia leprótica, pois pode dizer-se que ainda não se fixou o quadro

clínico da lepra hepática. Os elementos fornecidos pela anatomia patológica permitem porém estabelecer um diagnóstico muito seguro da presença de lepra nos doentes lepromatosos. Em nosso material verificou-se que em 95,31% dos doentes lepromatosos o fígado se achava comprometido pela lepra. Essa verificação torna viável e acertado o diagnóstico de hepatomegalia leprótica em quase todos os doentes deste tipo, diagnóstico esse confirmado pelo relatório anátomo-patológico que acompanha muitas das nossas observações, em que o óbito tornou possível o exame necroscópico.

Em nossos doentes de tipo neural (I e T) não havia lesões lepróticas no fígado, ao exame anátomo-patológico. Por essa razão, em pacientes desse tipo, portadores de hepatomegalia, deveremos procurar em outras causas, que não a lepra, o aumento do fígado.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA LEPROA HEPÁTICA

Estudaremos agora as manifestações clínicas da afecção hepática leprosa, considerando primeiramente os sintomas subjetivos e em seguida os objetivos.

Sintomas subjetivos da lepra hepática — Segundo Lepehne ⁶², "na anamnese dos hepáticos sobressaem de preferência queixas de perturbações do estado geral e especialmente de perturbações para o lado do tracto gastro-intestinal". Da mesma maneira que a maioria das afecções hepáticas em geral, também a determinada pela lepra, via de regra não se traduz por sintomas que indiquem o comprometimento do fígado. Os doentes de nada se queixam ou quando nos procuram espontâneamente no consultório é para referir-nos distúrbios vagos, ligados ao estado geral e especialmente ao tubo gastro-intestinal, não deixando supor que dependam realmente de processo localizado no fígado.

E' assim que, em mais de dois terços dos doentes lepromatosos (que quase sempre têm lesões leprosas hepáticas), os doentes examinados nenhuma queixa formulavam ao nosso interrogatório: sentiam-se perfeitamente bem, sem qualquer distúrbio geral, gastro-intestinal ou hepático.

Nesses casos, que repetimos, formavam a maioria, a presença da hepatomegalia constituía achado casual da palpação do abdomen, que surpreendia até ao próprio doente. Mencionamos- uma observação que confirma as nossas palavras:

OBSERVAÇÃO VIII

João Z., 12 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 13-1-1937.

O paciente queixava-se de vir sentindo fraqueza há alguns meses, perdendo até a vontade de brincar com os companheiros. Tornou-se também muito pálido e assim se mantém até agora.

No interrogatório dos vários aparelhos refere ter cefaléia freqüentemente, sentindo dor na frente. Alimenta-se bem e têm bom apetite, sendo, porém, constipado. Nada nos outros aparelhos. Está com reação leprótica.

Não bebia nem fumava. Nada de importante nos seus antecedentes pessoais, hereditários e familiares.

Exame físico geral: estado geral mau, causando impressão a intensa palidez do doente. Os pelos são ausentes no tórax, no rosto e no púbis. As mucosas são bastante descoradas. Panículo adiposo escasso. A musculatura é regularmente desenvolvida. Esqueleto bem conformado. Não têm esternalgia nem tibialgia. Gânglios epitrocleanos cervicais, axilares e inguino-crurais bastante enfartados, sobretudo os crurais. Estática e marcha normais. Pêso: 25,400 kg. Temperatura: 36,6 de manhã e 37,5 à tarde (provavelmente em conseqüência da reação leprótica).

Ao exame físico especial nada na cabeça, olhos, ouvido e pescoço. Nariz deformado. Bôca: língua um pouco saburrosa, dentes mal conservados, mas com raras cáries. Amídalas um pouco aumentadas, mas descoradas, assim como o faringe.

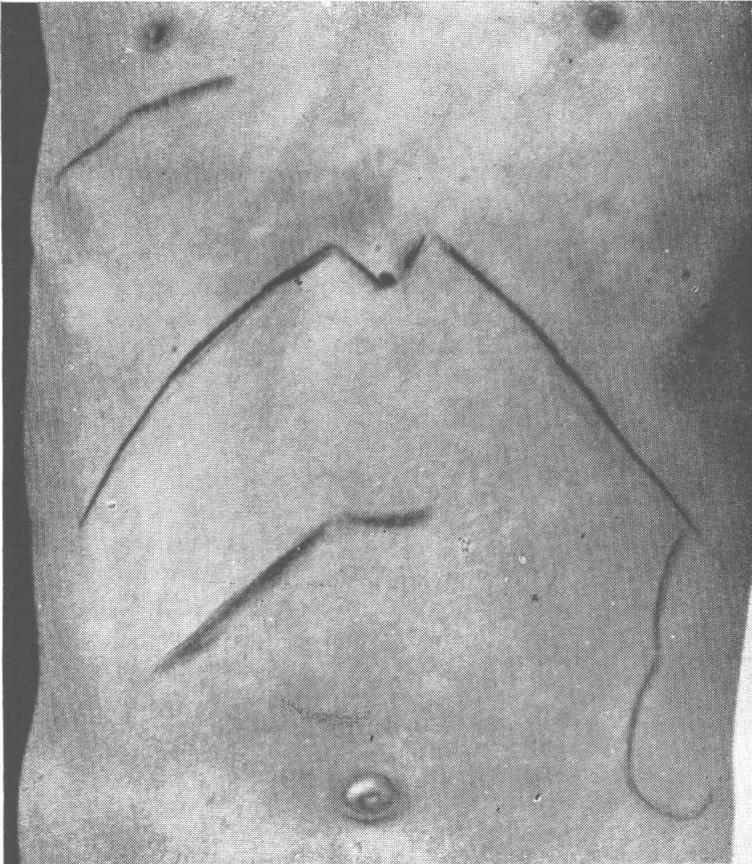


Fig. 13 — Espleno e hepatomegalia em menino lepromatoso

Nada nos pulmões. Aparelho circulatório: choque da ponta bem visível no 5º intercosto, um cm para dentro da linha mamilar, de forte intensidade. Não se percebe frêmito; a percussão não demonstra aumento da área cardíaca. A ausculta bulhas intensas e rítmicas; ouve-se um sopro grave na ponta e região mesocardiaca, sem irradiação. Artéria radial de paredes elásticas. Pulso cheio, regular, 140 por minuto. Pressão arterial 90-45 (Oscilofon).

O abdomen é um pouco deprimido. Não tem circulação venosa colateral. O fígado é mal palpável a 6,5 cm do rebordo, na linha mamilar, sendo a sua borda espessada, de consistência aumentada e pouco dolorosa (fig. 13); sua superfície é lisa. O limite superior é na 5ª costela.

O baço é palpável a 6 cm do rebordo, borda espessada, consistência aumentada e indolor. Sua superfície é lisa. Nada nos segmentos intestinais.

Normal o exame do sistema nervoso.

Exames de laboratório:

Exame de urina: albumina e glicose ausentes. Densidade: 1.015 (15-1-1937).

Reação do urobilinogênio: Negativa (15-1-1937).

Exame de fezes: ovos de ancilóstomos (15-11-1937).

Evolução — 8-3-1937: continua muito anemiado e com reação leprótica, tendo febre diariamente. Reação do urobilinogênio: +. Suco hepático: 10 injeções. Fígado fresco. Ferro reduzido pelo hidrogênio.

20-3-1937: Reação do urobilinogênio negativa. Pouco melhorou da reação leprótica.

30-3-1937: Reação do urobilinogênio: +.

28-8-1937: abaulamento acentuado do epigástrio, à inspeção do abdomen. O fígado, de borda fina, indolor, dura, ultrapassa de 11 cm o rebordo costal; sua superfície é lisa; o órgão está aumentado nos dois lobos. O baço é palpável a 4,5 cm do rebordo e têm a sua borda dura, fina e indolor. Anemia intensa.

19-10-1937: Está acamado há dois meses. Nega tosse. Mucosas muito descoloradas. Está com diarreia há um mês, fezes moles como água, às vezes com um pouco de sangue, sem catarro. Fígado um pouco doloroso. O baço ultrapassa de 2,5 cm. o rebordo, sendo a borda pouco espessada, dura e pouco dolorosa. Dosagem da albumina (Esbach): 0,20 por mil. Reação do urobilinogênio: negativa.

7-11-1937: óbito.

Brame anátomo-patológico (7-11-1937) — Amiloidose de alto grau, com atrofia correspondente do parênquima. Numerosas infiltrações leprosas periportais (Prof. W. Büngeler).

Pela observação acima estabelece-se claramente o contraste entre a ausência de distúrbios subjetivos e a presença de hepatomegalias.

Dos sintomas subjetivos, o observado mais freqüentemente foi a sensação de peso no epigástrio. Os pacientes referiam esse distúrbio isolado ou associado a outros que serão descritos depois. Contavam os pacientes que, logo após as refeições, sentiam peso no epigástrio. Alguns com qualquer alimento tinham essa sensação, outros apenas quando ingeriam carne ou feijão ou, ainda, ao tomar leite. A duração desse distúrbio era variável: para alguns persistia apenas durante uns trinta minutos, para outros continuava durante horas, estando presente a sensação de peso ainda por

ocasião da refeição seguinte, obrigando-os a não tomá-la. Aparecia quase diariamente ou raramente segundo os casos; alguns apresentavam-na de espaço a espaço durante algumas semanas, outros durante meses e meses.

A observação seguinte é a de um doente que referia essa queixa:

OBSERVAÇÃO IX

Antônio C. N., 29 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 25-4-1939.

Sensação de peso no epigástrio há 12 meses. Refere que logo depois de comer, no máximo 5 minutos após, começava a sentir peso no epigástrio. Êste é mais intenso quando se alimenta com feijão e carne. Ao tomar leite não sente peso no epigástrio, mas tem a impressão de que o "estômago estufa", chegando até a desapertar a cinta. Tem também inapetência.

A sensação de peso dura cerca de meia hora, desaparecendo por si depois dêsse tempo. As vêzes a sensação de peso é muito intensa, acompanhando-se então de tonturas e ainda parece-lhe que a "vista fica amarelada". Melhora um pouco com o repouso. Aparece todos os dias, só depois do almoço e do jantar e, muitas vêzes, deixa de jantar porque sabe que vai ter peso no epigástrio. Quando faz o necessário tratamento (sôro glicosado, insulina, repouso, dieta, etc.), a sensação de peso começa a rlear e tornar-se menos intensa. Passa uma temporada bem, em um lapso de tempo variável e depois volta a ter os mesmos distúrbios. Êstes aparecem irregularmente quanto ao tempo, não havendo intervalo certo entre um e outro período em que se sente mal.

No interrogatório dos vários aparelhos refere que sempre teve pouco apetite. Evacua com regularidade todos os dias. Nada nos outros aparelhos.

Antecedentes pessoais — De importante menciona icterícia catarral simples, que nós mesmo tratamos no ano de 1937. Nega paludismo e moléstias venéreosilíticas. Não era alcoolista. Fuma regularmente.

Antecedentes hereditários e familiares — Sua mãe é doente de lepra e parece ter sido ela que contaminou o paciente, assim como a seus três irmãos. Têm mais 5 irmãos, com saúde.

Exame físico geral — Individuo de tipo mediolíneo, sendo regular o seu estado geral. Atrofias musculares. Panículo adiposo escasso. Pêlos pouco numerosos nas axilas, em regular número no tórax e normais no abdomen, onde guardam disposição masculina. O esqueleto é bem conformado. Não têm esternalgia nem tioalgia. Dos gânglios, os epitrocleanos não são palpáveis; os cervicais são regularmente enfiados, ligeiramente os axilares; do tamanho de azeitona os inguinocrurais. Estática: ombro esquerdo pouco mais baixo que o direito. Marcha normal.

Ao *exame físico especial* da cabeça e do tórax nada de anormal observamos a não ser na bôca, algumas cáries e regular camada de saburra sôbre a lingua. Pressão arterial: 105-70 (Oscilofon).

O abdomen é um pouco escavado, nada apresentando ainspeção. O fígado têm o seu limite superior na 6ª costela, linha mamilar. A sua borda inferior é palpável a 2 cm do rebordo.

Não conseguimos palpar o baço, que não é aumentado pela percussão. O ceco, cólon transversa e sigmóide são palpáveis, não dolorosos nem gargarejantes.

Normal o exame das articulações, do aparelho genital externo e do sistema nervoso.

Exames de laboratório — Reação do urobilinogênio: negativa (12-11-1938).
Reação de Wassermann: +++ (24-9-1937).
Reação de Kahn: +++ (24-9-1937).

A sensação de peso no epigástrico e mesmo no hipocôndrio direito, que surgem após as refeições, pode ser explicada da seguinte maneira: o fígado tomado pela infiltração lepromatosa pode aumentar de volume, aumento esse que se exagera por ocasião das refeições, em consequência do maior afluxo sanguíneo e pela retenção de líquidos no fígado (*), assim como pelas modificações histológicas desse órgão (**). Pelo aumento de volume pós-prandial do órgão, a sua cápsula distende-se, provocando a sensação de peso e até de dor no epigástrico e no hipocôndrio direito. Esses distúrbios dependem pois da distensão da cápsula de Glisson, pois o tecido hepático é indolor.

A dor no hipocôndrio direito e no epigástrico os doentes referem senti-la durante as refeições ou mesmo independentemente destas, quando, pelas marchas ou exercícios, o fígado se congestiona e aumenta de volume. A dor em geral é muito fraca, vaga e indefinida; dependendo ela da distensão da cápsula de Glisson, sua intensidade será tanto maior quanto mais rápida e pronunciada for essa distensão. Sua duração é variável, podendo durar menos de uma hora ou mesmo persistir durante todo o dia. Não costuma irradiar-se.

OBSERVAÇÃO X

Olindo B., 30 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 26-4-1939.

O paciente queixa-se de sentir peso no epigástrico e dor no hipocôndrio direito há 7 anos. Refere que há 7 anos teve icterícia, acompanhada de cólicas; teve febre, distúrbios digestivos (digestão difícil, anorexia, fezes esbranquiçadas como massa de parede). Foi tratado por um farmacêutico. Depois da icterícia começou a sentir dor no hipocôndrio direito, muito fraca e aparecendo raramente, quando fazia muitos esforços no serviço; acompanhava-se de tonturas. Evacuava diariamente. Assim permaneceu até 1935. Nesse ano examinamo-lo em 13 de abril e nem o fígado e baço eram palpáveis; em 20 de setembro começou a sentir peso no epigástrico logo após as refeições, assim como tonturas, ao mesmo tempo que os intestinos deixaram de funcionar regularmente. As dores no epigástrico e hipocôndrio direito tornaram-se mais freqüentes e mais intensas. O peso no epigástrico aparecia logo após as refeições, sendo mais intenso quando comia carne, feijão e queijo. Melhorava ao tomar bicarbonato de sódio e se não o tomasse chegava até a perder o jantar, porque a sensação de peso se prolongava até essa refeição.

(*) Conheim e Baum (cit. Giordano ⁶¹) asseguram que o fígado retém a água antes de cedê-la aos tecidos, em vista das experiências feitas em animais; nestes injetava grandes quantidades de água, observando então grande aumento do volume hepático e estase portal. Pelos seus estudos, Condorelli, Manara e Villa (cit. Giordano ⁶¹) acham que a abundante ingestão de água produz distensão do fígado.

(**) Miletta (cit. Giordano ⁶¹) demonstrou que durante a digestão o fígado sofre modificações histológicas, que o tornam mais volumoso.

Juntamente com o pêso no epigástrio sentia dor no hipocôndrio direito e no epigástrio, que se parecia com uma queimação; era pouco intensa, aparecendo depois da refeição e persistindo durante 4-5 horas, quando não tomava nenhum medicamento. Não tinha irritação.

Ao examinar o abdomen nessa ocasião (23-9-1985) observamos ser o fígado palpável a 3,8 cm do rebordo, borda fina, consistência aumentada e um pouco dolorosa. O baço também era palpável, ultrapassando o rebordo de 1,8 cm, borda romba, consistência aumentada, um pouco dolorosa. Ceco, cólon transverso e sigmóide palpáveis, não dolorosos nem gargarejantes. Com o tratamento adequado passou a ter êsses distúrbios mais raramente.

De seis meses para cá têm a sensação de pêso e dor no hipocôndrio direito e epigástrio quase diariamente e com maior intensidade; entretanto, não chegou a ter cólicas. Têm evacuado cada 8-10 dias, quando não toma purgantes. Têm vomitado quase diariamente, antes ou depois das refeições, às vezes eliminando um liquido esverdeado; vomita 5 a 20 minutos após as refeições, por ser intensa a sensação de pêso e dor. Êsses distúrbios mantêm-se até o dia de hoje.

No interrogatório dos outros aparelhos nada referiu de importante. Nos seus antecedentes pessoais menciona as moléstias comuns à infância. Teve ainda gripe e paratifo. Nega moléstias venéreo-sifilíticas. Quanto aos hábitos, bebia um pouco de vinho às refeições, mas muito raramente. Antecedentes hereditários: seu pai e sua mãe são doentes de lepra, assim como mais dois irmãos.

Exame físico geral: doente emagrecido, de tipo mediolíneo. Não têm barba nem bigode; poucos são os pêlos nas axilas; ausência de pêlos no tórax; disposição feminina dos mesmos no abdomen. As mucosas são regularmente coradas. Panículo adiposo e musculatura pouco desenvolvidos. Sistema ósseo bem conformado. Não tem esternalgia nem tibialgia. Gânglios cervicais pequenos, assim como os axilares; palpa-se um gânglio epitrocleano em cada lado, do tamanho de feijão; os inguino-crurais são bastante enfiados, um à direita do tamanho de azeitona; são deslizáveis sob a pele. Estática: ombro direito mais baixo que o esquerdo. Marcha normal.

Ao *exame físico especial*, cabeça, seios da face e mastóide, olhos, pescoço, ouvido, pulmões e coração normais. O nariz é um pouco deformado. A língua é regularmente saburrosa, dentes em bom estado. Artérias normais. Pulso 115 por minuto, de intensidade fraca e rítmico. Pressão arterial: 120-85.

Abdomen um pouco deprimido, nada apresentando à inspeção. O fígado tem e seu limite superior no 6° intercosto. Inferiormente ultrapassa o rebordo de 8,5 cm, borda fina, consistência um pouco aumentada e muito doloroso. O baço não conseguimos palpá-lo; está um pouco aumentado pela percussão. Nada nos segmentos intestinais.

São normais os reflexos cutâneos abdominais, e os tendinosos. Ausentes os sinais de Babinski e Romberg.

Exames de laboratório:

Reação do urobilinogênio negativa em 24-9-1935, 16-11 e 26-11-1938.

Reação de Wassermann — Negativa (2-8-1935).

Reação de Kahn — Negativa (2-8-1935).

Muitos doentes queixavam-se de sentir repleição gástrica ("estufamento no estômago" segundo a expressão dos mesmos) durante as refeições: por pouco que comam, têm a impressão de que ingeriram grande quantidade de alimentos, bem superior à normal. Por isso alimentam-se muito menos e alguns dêles deixam até de jantar por sentir o "estômago cheio" antes de ingerir os alimentos (ver observação XIV).

A sensação de repleição gástrica, como a sensação de pêsso e dor no hipocôndrio direito, é conseqüente à distensão da cápsula do figado.

Com freqüência muito menor os doentes referiam também tonturas, constipação, inapetência, sensação de bôca amarga, indisposição geral para o trabalho físico e intelectual.

A hemoclasia digestiva foi referida por um doente:

OBSERVAÇÃO XI

Benedito L., 33 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 9-5-1939.

Há dois anos e meio mais ou menos (em dezembro de 1936) começou a sentir-se mal quando tomava leite. Fazemos notar que êsse distúrbio apareceu 5 meses após ter tido icterícia, durante a qual não o sentira.

Quinze a trinta minutos depois de tomar leite, em qualquer hora do dia, a vista escurecia-lhe e ficava com "embaraço no estômago", que não sabe explicar como era. Nessas ocasiões freqüentemente sentia arrepios de frio, que duravam alguns minutos. Os distúrbios, sempre acompanhados de cefaléia pouco intensa, duravam até 3-4 horas. Melhorava quando tomava elixir paregórico. As refeições ora melhoravam-no ora nenhuma modificação traziam.

Quase todos os dias sentia perturbações já mencionadas e, muitas vêzes, inapetência, até 9 de novembro de 1938, quando veio consultar-nos.

Examinando o abdomen, palpamos o figado a um cm do rebordo, borda fina, consistência normal e um pouco doloroso.

Mandamos suspender o leite e fizemos o necessário tratamento, com o que não se repetiu mais o que vinha sentindo.

Devemos ainda assinalar que os doentes não apresentavam elevação de temperatura.

Algumas vezes os pacientes passam muito tempo com hepatomegalia desacompanhada de qualquer perturbação subjetiva e muito tardiamente é que aparecem alguns distúrbios dessa natureza. Serve de exemplo o caso cuja observação passamos a mencionar:

OBSERVAÇÃO XII

Izabel R. C., 22 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 6-11-1934.

Nenhuma queixa apresenta esta paciente para o lado do aparelho digestivo e mesmo nos outros, a não ser que, durante a menstruação fica com tonturas, cefaléia e inapetência.

Nos seus antecedentes refere as moléstias comuns à infância. Nega paludismo. Há 3 anos menstruação em tempo certo, porém em menor quantidade e dolorosas.

Ao exame físico geral as mucosas apresentam-se um pouco descoradas. Panículo adiposo e músculos regularmente desenvolvidos. Os gânglios epitrocleanos não são palpáveis; os axilares e os cervicais encontram-se pouco enfartados, regularmente os ínguino-crurais.

No exame físico especial nada observamos para o lado da cabeça, nariz, ouvido, pescoço e tórax. Olhos: reflexo pupilar à luz um pouco preguiçoso; reflexo consensual presente; musculatura extrínseca normal. Na bôca, observamos que os dentes são mal conservados, com raízes infectadas; a língua é saburrosa. Normais as amídalas.

No exame do abdomen palpamos o fígado, 5,5 cm abaixo do rebordo costal, borda fina, consistência pouco aumentada; é um pouco doloroso e tem a superfície lisa. O baço também é palpável, ultrapassando de 7,5 cm o rebordo costal; sua borda é romba, um tanto dura e indolor; a superfície é lisa. Ceco, cólones transversos e sigmóide não dolorosos nem gargarejantes.

Exames de laboratório:

Reação de Wassermann: +.

Reação de Kahn: Negativa.

Reação do urobilinogênio: Negativa em 8-11-1935 e 5 e 6-2-1936.

Exame de sangue:

Contagem globular — glóbulos vermelhos: 3.940.000 por mm³; glóbulos brancos: 8.330 por mm³.

Contagem específica:

Neutrófilos	{ segmentados	53,5%	{ 5.372,85 por mm ³
	{ bastonetes	11,0%	
Eosinófilos		5,5%	458,15 por mm ³
Basófilos		0,5%	41,65 por mm ³
Monócitos		4,0%	333,20 por mm ³
Linfócitos	{ típicos	10,0%	{ 2.124,15 por mm ³
	{ leucocitóides	15,5%	

Punção de baço: +. (bacilos de Hansen).

Evolução: 30-3-1935: O fígado é palpável a 8 cm do rebordo, tendo a borda as mesmas características anteriores, sendo agora, porém, um pouco dolorosa. Não refere nenhum distúrbio subjetivo ligado ao abdomen.

8-11-1935: O fígado é palpável a 3 cm do rebordo, borda novamente fina e um pouco dolorosa.

3-12-1935: Ontem teve dor no hipocôndrio direito, aumentado com a respiração.

O fígado ultrapassa de 7 cm o rebordo, tendo a borda espessada consistência aumentada e um pouco dolorosa; a superfície é lisa.

5-2-1935: Ainda sente dor no hipocôndrio direito. O fígado é palpável a 3 cm do rebordo, borda novamente fina e um pouco dolorosa.

Consideramos um por um os distúrbios subjetivos que observamos nos doentes com lepra hepática, manifestando-se eles isoladamente ou sendo no mais das vezes associados.

No quadro estatístico que segue podemos apreciar a relação existente entre os sintomas subjetivos e a palpabilidade do fígado; são considerados apenas os doentes de tipo lepromatoso, e excluídos os de tipo neural.

Distúrbios subjetivos	F í g a d o		Nº de casos
	Palpável	Não palpável	
Presentes	90 (51,7% dos casos)	84 (48,3% dos casos)	174
Ausentes	155 (27,7% dos casos)	405 (72,3% dos casos)	560

Vemos que o fígado é bem mais freqüentemente palpável nos doentes que se queixam de distúrbios subjetivos, havendo pois pronunciada relação entre esses e a presença da hepatomegalia.

Sintomas objetivos da lepra hepática — Já assinalamos que em 34,08% dos nossos doentes lepromatosos o fígado se encontrava aumentado de volume, que às vêzes atingia proporções consideráveis, como se viu nas nossas observações e figuras. Em alguns dêsses casos existia um processo de amiloidose, que pode ser atribuído à lepra, conforme se viu no estudo anátomo patológico e que concorre grandemente para tornar maior o volume do fígado. Referimos mais um caso nessas condições, em que o diagnóstico clínico de lepra hepática associada à amiloidose foi confirmado pelo exame anátomo-patológico.

OBSERVAÇÃO XIII

Benedito B. C., de tipo lepromatoso. Data da observação: 14-9-1935 (idade: 36 anos).

O paciente de nada se queixa para o lado do abdomen, atualmente. Em 19-3-1935 procurou-nos no consultório, tendo tido diarréia que durou uns 12 dias: evacuava 4-5 vêzes ao dia, fezes moles, cheiro podre, sem sangue e catarro. Puxos. Nessa ocasião, examinando o abdomen, encontramos o fígado e o baço aumentados, ambos mal palpáveis, ultrapassando respectivamente o rebordo costal de 7 e 5,2 cm, indolores.

No interrogatório dos diferentes aparelhos nada de importante referia, a não ser que a pesquisa de albumina tinha resultado positiva na urina.

Ao exame físico geral é regular o estado geral do paciente, sendo porém péssimo o estado da moléstia (lepra). As mucosas visíveis são bastante descoloradas. Disposição masculina dos pelos no abdomen. Panículo adiposo bem desenvolvido, pouco a musculatura. Edema mole nas pernas, que são sede de raras ulcerações à direita e vários tubérculos ulcerados à esquerda. Esqueleto bem conformado. Não têm esternalgia nem tibialgia. Gânglios epitrocleanos grandes nos dois lados; cervicais e axilares pequenos; são maiores os inguinais, sendo do tamanho de um ovo de galinha os crurais.

Exame especial — Cabeça, seios da face e mastóide normais. Orelhas e nariz deformados por leproma. Olhos: leproma no olho direito, impedindo a visão. Ceratite no olho esquerdo; pupila deformada, sem reflexo à luz. Musculatura extrínseca Integra.

Nada no exame do pescoço, dos pulmões e do coração. Pressão arterial: 110-80 (Oscilofon).

Ao exame do abdomen, o fígado ultrapassa de 9 cm o rebordo costal, borda espessada, consistência aumentada, indolor, tendo a superfície lisa. O baço é palpável a 5,6 cm do rebordo, borda espessada, de consistência aumentada e indolor. Normais os segmentos intestinais.

Exames de laboratório:

Reação do urobilinogênio negativa (24-6-1937).

Reação de Wassermann: ++++ (16-9-1935).

Reação de Kahn: Negativa (16-9-1935).

Dosagem da albumina da urina: 1,5% (Esbach).

Óbito em 17-7-1937.

Exame anátomo-patológico — Lepra periportal com amiloidose acentuada e infiltração gordurosa (Dr. H. Cerruti).

O fígado pode atingir dimensões consideráveis nos doentes de tipo lepromatoso, nos quais chega a ultrapassar de 15 cm o rebordo; fazemos notar porém que observações deste tipo são raras, pois poucas vezes ale ultrapassa de 5 cm o rebordo. Em alguns doentes de tipo neural (I e T) palpamos a borda inferior do fígado 5 cm abaixo do rebordo, na linha mamilar (*). Entretanto, nesses casos é difícil firmar o diagnóstico de lepra hepática, pois esta não têm sido evidenciada seguramente nos pacientes deste tipo.

A borda do fígado observámo-la fina em maior número de casos; espessada ou mesmo romba em outros. A consistência era em geral um pouco aumentada, raras vezes normal, e algumas vezes firme. Quando o fígado se apresenta com a sua borda romba e consistência firme, devemos suspeitar da coexistência de um processo de amiloidose e de lepra hepática. Sendo a borda fina e de consistência bastante aumentada, devemos lembrar-nos de lepra hepática com induração lepromatosa do órgão.

Via de regra, o fígado aumentado de volume não é doloroso. A superfície do órgão verificámo-la sempre lisa; em raros casos notamos nos exames necroscópicos que a superfície era finamente granulosa, achado esse que dificilmente se perceberia no exame palpatório do abdomen.

Verificamos ainda que o volume do fígado pode modificar-se no decurso da moléstia, ora tornando-se mais volumoso, ora menos. Durante a reação leprótica é que observamos constantemente o seu aumento de volume. Serve de exemplo a seguinte observação:

OBSERVAÇÃO XIV

João F., 13 anos, de tipo lepromatoso. Data da observação: 26-5-1936.

De 20 dias para cá o paciente começou a ter sensação de peso no epigástrico. Este distúrbio, acompanhado de repleção gástrica, aparece logo após as refeições e até durante as mesmas. Reduzia quantitativamente a refeição, mas por pouco que com esse sentia os distúrbios mencionados. Apenas a carne e o feijão provocávamos. Melhorava depois de meia hora: se deitasse piorava, sentindo certa dispnéia. Têm anorexia e tonturas; evacua com regularidade todos os dias. Nega febre.

Diariamente sente os distúrbios acima, que são mais intensos após o almoço. Nada sente após o café da manhã e da tarde.

Nada de interesse no interrogatório dos vários aparelhos. Nos seus hábitos nega que já tivesse bebido álcool. Quanto aos antecedentes mórbidos, diz ter tido paludismo há 3 anos, sendo tratado por um médico. Nada de importante nos seus antecedentes hereditários e familiares.

Ao exame físico geral, verificamos ser mau o estado geral do paciente, que é do tipo mediolineo. Mucosas bastante descoradas. Panículo adiposo e músculos

(*) Teriam sido realmente doentes I ou T?

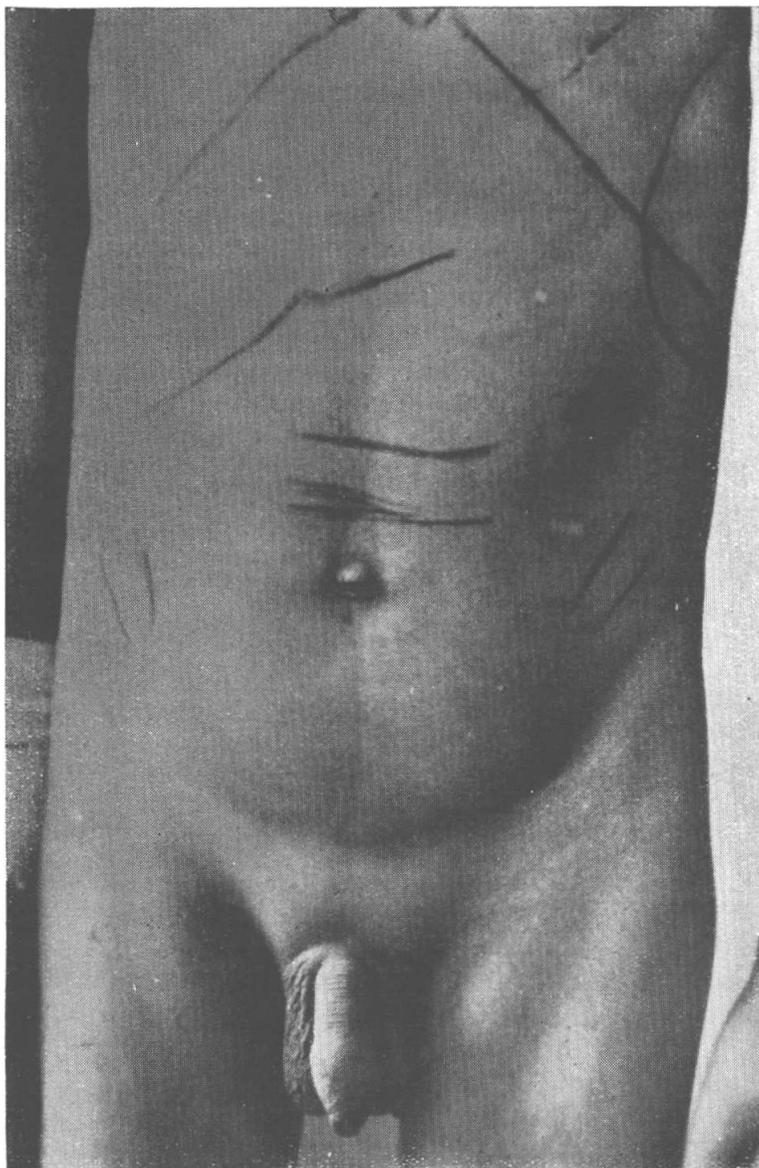


Fig. 14 — Lepra lepromatosa em menino de 13 anos. Aumento de volume do filado e do buço, menos pronunciado deste último. Comprometimento to dos gânglios ios c roia is. A usência de pêlos na região pubiana.

regularmente desenvolvidos. Pêlos completamente ausentes no tórax e no hipogástrio. Ossos bem conformados. Não tem esternalgia nem tibialgia. Gânglios cervicais, axilares e inguinais enfiados; gânglios epitrocleanos enfiados apenas à direita, sendo um bastante grande; os crurais são bastante volumosos, formando elevação na região; São pouco dolorosos. Pêso, 31,100 kg. Marcha e estática normais.

Ao exame especial nada na cabeça, seios da face e mastóide, olhos, pescoço, pulmões e coração. Nariz e orelhas um pouco deformados por lepromas. Na bôca, a mucosa é regularmente corada, apresentando alguns lepromas. Dentes regularmente conservados, com algumas cáries; língua um pouco saburrosa. Amídalas regularmente aumentadas de volume, não hiperemiadas.

O abdome é plano, nada apresentando à inspeção. O limite superior do fígado é na quinta costela, linha mamilar, decúbito dorsal. A borda inferior ultrapassa o rebordo de 5,5 cm, sendo ela fina, de consistência bastante aumentada e indolor. A superfície é lisa. O lobo esquerdo também é palpado no epigástrio (fig. 14).

O baço é palpado a 2,5 cm do rebordo, tendo a borda um pouco espessada, consistência firme, dura e indolor. O ceco, cólon transverso e sigmóide são palpáveis, não dolorosos nem gargarejantes.

São pouco desenvolvidos os testículos e o pênis. Dor h movimentação da articulação do joelho.

Sistema nervoso: São normais os reflexos cutâneos (abdominais e cremastéricos) e os tendinosos (patelar, aquileano, bicipital, tricípital e radial).

Exames de laboratório:

Reação de Wassermann: Negativa (4-2-1937).

Reação de Kahn: Negativa (4-2-1937).

Reação do urobilinogênio: Negativa em 12-11-1938, 26-11-1938 e 4-2-1939.

Evolução — 5-2-1937: Está com reação leprótica intensa há 8 dias. O fígado e o baço são palpáveis a 8 e 6 cm do rebordo, respectivamente, sendo um pouco dolorosos (ver fig. 15).

Em 11-2-1938 a reação continua intensa, sentindo dor no hipocôndrio direito, inapetência acentuada. O fígado persiste aumentado com o mesmo volume anterior. Em 24-2-1938 os elementos eruptivos estavam em franca regressão, tendo baixado para 38° a temperatura, que antes era de 39,3. O baço diminuiu de volume, ultrapassando apenas de 1,5 cm o rebordo; o fígado continua com o mesmo volume anterior. Reação do urobilinogênio negativa.

Em 12-11-1938, depois de ter passado cerca de um ano sem reação leprótica, o fígado apresentava-se muito diminuído de volume, sendo palpado a 6 cm do rebordo.

Sobre a presença de icterícia nos doentes com lepra hepática — Comentando rapidamente o trabalho de Jeanselme ³¹, Gougerot ²⁷, e Klingmüller ³⁶ no início deste capítulo, escrevemos que a lepra hepática não costuma traduzir-se pela icterícia. Com isso não queremos dizer que ela não possa apresentar-se no doente de lepra: em certa ocasião nós a observamos em grande número de pacientes, mostrando-se com os aspectos que assinalamos na observação que se segue:

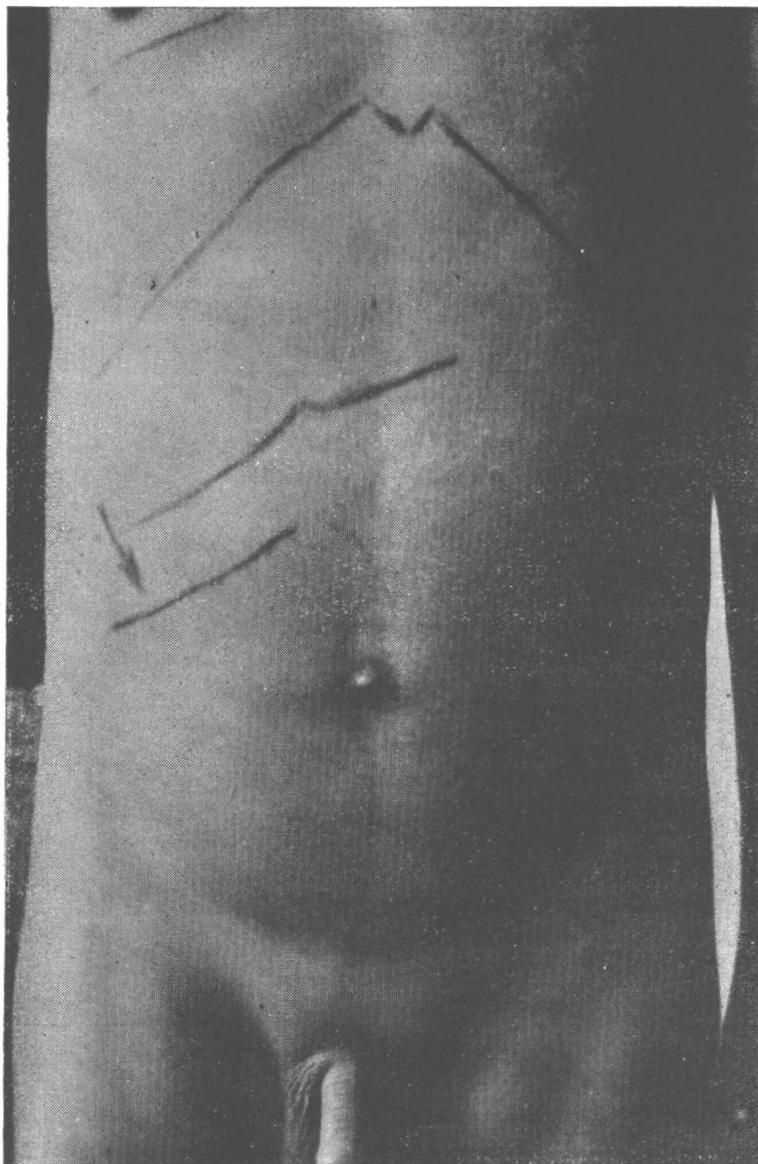


Fig. 15 — Aumento do fígado e do baço durante a R.L.

OBSERVAÇÃO XV

Ismael H. S., 32 anos, de tipo neural. Data da observação: 9-9-1937.
O paciente queixa-se de ter icterícia de oito dias para cá. Na história progressiva de sua moléstia refere que mais ou menos há um mês começou a sentir ton-

turas, inapetência e sensação de peso no epigástrico após as refeições. Esses distúrbios têm sido acompanhados de febre, que aparece à tarde e se manifesta diariamente até o dia de hoje. Há oito dias notou que a sua pele se tornara amarelo-esverdeada, coloração que foi se acentuando nos dias seguintes. Sente muita fraqueza. Nenhum fenômeno doloroso no abdomen; nega ter tido cólicas hepáticas. De um mês para cá tem passado até dois ou três dias sem evacuar, o que não se dava antes; as fezes mudaram de cor e têm o aspecto de açafrão. Quanto à urina tornou-se avermelhada.

No interrogatório sobre os diferentes aparelhos refere ter tido cefaleia no início da moléstia até à evidência da icterícia. Nada nos outros aparelhos.

Nos seus antecedentes pessoais nega ser alcoólatra; fuma regularmente. Diz ter tido sarampo e icterícia na infância. Nega paludismo. Leishmaniose. Nada de importante quanto aos antecedentes hereditários.

Exames físico geral — Individuo de tipo longilíneo, magro. A pele e as conjuntivas apresentam coloração amarelo-esverdeada, de regular intensidade. Pêlos: bigode e barba normais; o mesmo se diga dos pêlos das axilas; poucos pêlos no tórax, disposição feminina no abdomen. Paniculo adiposo escasso. Músculos regularmente desenvolvidos. Sistema ósseo: deformação do pé esquerdo, em consequência de mal perfurante. Não tem tibialgia nem esternalgia. Sistema ganglionar: gânglios epitrocleanos não palpáveis: cervicais, axilares, inguinais e crurais regularmente enfiados, indolores. Estática: ombro esquerdo mais baixo que o direito. Marcha anormal pela deformação do pé esquerdo. Peso, 45,800 kg.

Exame especial — Nada de anormal no exame da cabeça, seios da face e mastóide, ouvido, nariz, olhos (musculatura intrínseca e extrínseca). Ao exame da boca notamos ser a língua bastante saburrosa, os dentes mal conservados, com numerosas raízes infectadas; tártaro gengival. Amígdalas muito pequenas. No pescoço a tireóide é palpável e é um pouco aumentada de volume e indolor; a aorta não é palpável na fúrcula e o sinal de Oliver-Cardarelli está ausente.

Normal o exame dos pulmões e do coração. As artérias radiais estão um pouco endurecidas. O pulso é cheio e rítmico; 120 batimentos por minuto. Pressão arterial: 125-65 (Oscilofon).

O abdomen é um pouco deprimido, nada apresentando de anormal à inspeção. O fígado é palpável a 2,5 cm do rebordo, tendo a borda fina, de consistência aumentada e um pouco dolorosa; sua superfície é lisa. O limite superior do fígado é no 6° intercosto, linha mamilar. O baço ultrapassa de 4 cm o rebordo costal; a sua borda é espessada, de consistência aumentada e indolor. O ceco, os cólones transversos e sigmóide são palpáveis, não dolorosos nem gargarejantes.

Articulações — Os movimentos da tíbio-társica esquerda são muito limitados, pela deformação do pé. Aparelho genital externo normal. Sistema nervoso: reflexos cutâneos (cremastéricos e abdominais) presentes e normais. Os reflexos tendinosos patelar, bicipital, radial e tricípital são presentes e normais; o reflexo aquileano esquerdo não se obteve pela pequena movimentação da articulação tíbio-társica. Babinski e Romberg ausentes.

Exames de laboratório:

Reação do urobilinogênio: + em 9-9-1937 e negativa em 18-10-1937.

Pela leitura dessa observação, deduzimos que a icterícia verificada é provocada pela alteração da célula hepática, que se apresenta com sua função deficiente, como o demonstra a reação do urobilinogênio positiva.

Icterícia com o quadro clínico do tipo da observação acima mencionada, nós a observamos em elevado número de doentes e indiferentemente

quanto ao tipo clínico da moléstia: doentes de tipo lepromatoso e neurais (I ou T) apareciam com icterícia, não havendo nenhuma prevalência para uma ou outra forma clínica da moléstia. A observação acima propositalmente diz respeito a um doente de tipo neural, para pôr em relêvo êsse fato.

Ora, em nosso material de necrópsias, não se verificou a existência de comprometimento hepático de natureza leprótica nos doentes de tipo neural. Isso indica, mais o fato da icterícia apresentar-se quase contemporaneamente em grande número de doentes, que esta não é característica da lepra hepática, dependendo sim de outra afecção do fígado, a hepatite aguda icterica de Lepehne, mais conhecida com o nome de icterícia catarral simples (*).

Esses argumentos são suficientes para a defesa do nosso ponto de vista, sem recorrer a outro, que ressalta do estudo que fazemos sôbre a anatomia patológica da lepra do fígado. Nesse capítulo muito insistimos sôbre o fato de que as células hepáticas não são lesadas diretamente pelo processo lepromatoso que invade o órgão, de modo que, persistindo normal a funcionalidade das mesmas, a icterícia não pode ser determinada pela lepra, de maneira direta.

Assinalamos que os doentes após terem tido a hepatite aguda icterica às vezes continuam a sentir certos distúrbios hepáticos, mesmo durante uma certo tempo após a regressão da icterícia. Os estudos de Cecone (cit. por Giordano ²⁵) fornecem explicação para essas verificações. Durante muito tempo êsse A, "acompanhou os doentes de icterícia simples internados na sua clínica e que dela obtiveram alta em condições de cura segura, pelo menos na aparência, com pesquisa sabre a funcionalidade do fígado, repetidas e prolongadas o mais longamente possível. Dessa maneira pôde convencer-se de que é muito tardia a reparação, por parte do parênquima hepático, de uma alteração que, pelos distúrbios em aparência indiferentes, pode ser considerada benigna e de êxito favorável: ainda à distância notável de tempo, persistem os sinais de comprometimento funcional do órgão: os distúrbios da digestão continuam durante muito tempo, com inapetência injustificada, digestões longas e laboriosas, sinais diretos da lesão hepática ainda não reintegrada".

Sôbre a cirrose hepática leprótica — Ao fazermos a resenha bibliográfica no capítulo anterior, mencionamos que alguns AA. (Cornil e Souchard¹⁵ Andriani ¹, De Beurmann, Rabinowitch e Gougerot ⁶, e Sugai ⁶³) referem ter observado raramente a cirrose leprosa nos seus exames. Examinamos bem mais de um milhar de doentes em Cocais e não observamos essa cirrose senão em um caso: mesmo êsse único caso foi surpreendido no exame necroscópico, não sendo doente de nossa turma de tratamento, motivo também porque não temos a observação clínica do paciente (Bertolino L.). Soubemos apenas que o paciente tinha o seu abdomen muito distendido por

(*) Provavelmente hepatite infecciosa, de acôrdo com a classificação atual.

acentuada ascite. O fígado pesava 1.000 g e não ultrapassava o rebordo costal; a consistência estava aumentada, a superfície lisa e a borda espessada apenas no lobo direito. Foi o seguinte o relatório do exame microscópico do fígado: "Extensas infiltrações lepromatosas predominantemente situadas nos espaços porta, com intensa proliferação do tecido conjuntivo periportal, desarranjo da estrutura lobular, infiltração e degeneração gordurosa do parênquima" (Dr. Alayon).

Observamos alguns casos em que o fígado se apresenta com a sua consistência bastante aumentada, permitindo por certas características afastar o diagnóstico de amiloidose e ficar apenas com o de induração lepromatosa do órgão: o fígado palpado tem a sua superfície lisa, a borda fina ou pouco espessada, de consistência muito espessada e indolor; ao lado da hepatomegalia observamos também o aumento do baço, que é consistente e indolor.

O substrato anátomo-patológico dêesses achados podemos assegurar que seja de fato intensa induração lepromatosa do fígado; nas nossas necrópsias observamos uma dezena de casos nessas condições. Mas, pelo fato de existir induração leprótica nesses casos não pode falar-se de cirrose, pois o "aumento do conjuntivo intersticial não é suficiente para individualizar uma cirrose" (Pio Foá⁶⁵). Pode admitir-se nesses doentes um estado de pré-cirrose, pois em estágio mais avançado a proliferação conjuntiva mais intensa pode lesar as trabéculas hepáticas e desorganizá-las.

A cirrose leprótica é rara e, já o assinalamos, difere da cirrose comum porque nela a proliferação de tecido conjuntivo precede a destruição das células, que só secundariamente são lesadas.

Rápido apanhado do quadro clínico da lepra hepática — Depois de abordarmos as várias partes dêeste capítulo, tomando por base as nossas observações e os 1.013 doentes que examinámos investigando uma afecção do fígado, procurámos delinear o quadro clínico da lepra hepática. Êste até agora praticamente não fôra traçado, pois além de serem raros os trabalhos que se detêm nesse estudo (clínico, insistimos), esses mesmos referem-se a raros casos examinados.

No decorrer dêeste capítulo temos comentado os vários sintomas que caracterizam a lepra hepática, de modo que agora faremos apenas uma síntese dêeles, deixando de lado tôdas as minúcias que nos mereceram ao serem apreciados isoladamente.

Distúrbios subjetivos — São referidos relativamente em pequeno número de casos: mais de dois terços dos pacientes de tipo lepromatoso, que são os que, via de regra, apresentam lesões lepróticas no fígado, não sentiam qualquer distúrbio subjetivo. Os pacientes restantes queixavam-se de distúrbios vagos, que deixavam transparecer uma perturbação do tubo gastro-intestinal ou do estado geral, mais do que uma lesão hepática.

Os doentes mencionam os seguintes distúrbios subjetivos, que são citados pela ordem de freqüência: sensação de peso no epigástrico, dor no hipocôndrio direito e no epigástrico, sensação de repleição gástrica, anorexia, tonturas, amargura na boca, indisposição física e intelectual, e sonolência. Essas manifestações aparecem isoladas ou conjuntamente.

A sensação de peso no epigástrico, surgida imediatamente após as refeições e durando geralmente cerca de meia a uma hora, é manifestação freqüentemente mencionada pelo paciente. Ainda importantes são a dor ligeira no hipocôndrio direito e epigástrico, e a sensação de repleição gástrica. Esses distúrbios dependeriam da distensão da cápsula de Glisson, visto que o fígado, possivelmente já aumentado de volume, tornar-se-ia mais volumoso pelo maior afluxo sanguíneo e pela retenção de água durante a digestão, assim como pelas modificações histológicas que pode sofrer nessa fase.

Apresentando-se associados êsses distúrbios, o que é comum, deve suspeitar-se de um processo hepático, diagnóstico que se concretiza com o exame clínico, que revela o aumento do órgão: na metade dos casos em que êsses distúrbios estavam presentes conseguimos palpar o fígado. O fato dêste não ser palpável não deve, sem mais nem menos, afastar o diagnóstico que fôra feito pela anamnese, quando se trata de doentes de tipo lepromatoso. Isso porque, pelos ensinamentos tirados das nossas necrópsias, o fígado mesmo não ultrapassando o rebordo costal apresentava lesões lepromatosas.

Quando o fígado é palpável, em menor número de casos apresenta-se com a sua borda espessada, ou mesmo romba, e na maioria das vezes é fina. A consistência do órgão é em geral aumentada, algumas vezes firme, enquanto que a sua superfície é sempre lisa. Quando a borda é romba e a consistência firme, pode fazer-se, com muitas probabilidades, o diagnóstico de amiloidose hepática, que é determinada pela lepra em grande número de casos.

Relativamente raras vezes o fígado é doloroso ao exame palpatório; achamos êste fato muito característico para a lepra hepática; palpamos fígados volumosos e na maioria dêles a palpação não despertava o fenômeno doloroso.

O fígado é mais freqüentemente palpável nos doentes de tipo lepromatoso, na freqüência de 34,08% dos casos, podendo atingir volumes consideráveis: chegamos a palpar um fígado que ultrapassava de 15 cm o rebordo costal.

Ao lado do aumento deste órgão observamos também o do baço: essa esplenomegalia deve ser atribuída à lepra, sendo possível que nos casos de induração lepromatosa a existência de uma correlação hépato-esplênica possa também favorecer êste aumento.

Nos doentes com reação leprótica o fígado apresenta-se com volume maior ainda e com freqüência doloroso.

A icterícia pode ser observada nos doentes de lepra, mas esta, via de regra, não é responsável pelo seu aparecimento, pois as células hepáticas só indireta e raramente vêm a ser prejudicadas pela invasão do processo lepromatoso.

Muitos dos nossos casos apresentavam-se com o fígado de consistência bastante aumentada, o que pode atribuir-se não só a um processo de amiloidose (secundária freqüentemente à lepra), como também a uma induração lepromatosa do órgão: neste caso o fígado tem em geral a borda fina e, naquele, romba. Uma verdadeira cirrose do fígado causada pela lepra é rara: observamos um único caso nessas condições, acompanhando-se dos sinais de estase da veia porta.

O diagnóstico de lepra hepática é fácil de ser estabelecido nos doentes de tipo lepromatoso, devendo levar-se em conta o seu decurso apirético, a relativa pequena freqüência de distúrbios subjetivos e as características do fígado quando palpável, sobretudo o fato de raramente ser doloroso.

III CAPÍTULO

PROVAS FUNCIONAIS DO FÍGADO NOS DOENTES DE LEPRÁ

Sumário: — Rápido comentário sobre as provas funcionais do fígado. A reação do urobilinogênio. A urobilinogenúria patológica. A pesquisa do urobilinogênio na Lepra. Resultados das nossas pesquisas em 1.049 doentes. Os achados histopatológicos do fígado comparados com o resultado da reação do urobilinogênio. A pesquisa da urobilina e dos ácidos e pigmentos biliares na urina. Resultado da exploração funcional pela prova da galactose, dosagens da ureia, ácido úrico e colessterina, entubação duodenal e prova de Meltzer-Lyon, reação de Takata, reação de Takata modificada por Ucko, dosagem fotométrica da bilirrubina, reação de Hijmans v. d. Bergh, prova do ácido salicílico e da santonina. Deduções práticas.

Como dissemos na introdução do nosso trabalho, no estudo da patologia devemos endereçar nossas vistas não somente para os aspectos clínicos e para o quadro anátomo-patológico desta ou daquela afecção, mas também acompanhar as modificações funcionais que acaso estejam presentes.

Foi isso que nos esforçamos por realizar. Estudamos a parte anátomopatológica e a clínica, e procuramos indagar da função do fígado nos doentes de lepra, praticando as pesquisas e provas funcionais indicadas no sumário deste capítulo. Em muitos casos esses estudos puderam ser realizados em um mesmo doente, no qual se fazia o exame clínico e a pesquisa de laboratório nas vésperas da morte, acompanhando depois o paciente até a mesa de necropsia.

Dentre os processos empregados para explorar a função hepática, recorreremos, em mais de mil doentes, à pesquisa do urobilinogênio, que é facilmente realizável. Pesquisamos a urobilina, os ácidos e pigmentos biliares na urina. Foram feitas as provas da galactose, dosagens de uréia, do ácido úrico e do colesterol no sangue, entubação duodenal e prova de Meltzer-Lyon, dosagem de bilirrubina, reação de Hijmans v. d. Bergh, reação de Takata, reação de Takata modificada por Ucko e as provas do ácido salicílico e da santonina. Algumas provas funcionais, como a da sobrecarga da bilirrubina, de von Bergmann-Eilbott, e a do cromodiagnóstico da função hepática, de Rosenthal, não puderam ser praticadas, visto não se ter encontrado no mercado a bilirrubina e a bromossulfaleína (*).

O objetivo principal das provas funcionais do fígado é descobrir, nas fases iniciais, os distúrbios funcionais conseqüentes às afecções que se manifestam nesse órgão. Desempenhando ele uma série de funções, não existe uma prova única que nos forneça dados completos sobre seu estado funcional. Decorrendo dessa variedade de funções é que foi ideada também uma série de provas funcionais, cada uma delas procurando surpreender as deficiências fisiológicas do órgão de maneira unilateral, como é fácil de prever-se.

Diz Lepehne ⁶² que "dos numerosos métodos de exploração de cada uma das funções parciais do fígado que têm sido recomendados, só poucos são utilizáveis na prática; a maioria deles deve ficar reservada às clínicas. O prático pode dispensar a maioria dos métodos, mörmente do ponto de vista do diagnóstico diferencial".

No seu trabalho sobre exploração funcional do fígado, Fiessinger e Walter (cit.⁵⁸), afirmam o seguinte: "...se é possível concluir-se que não existe uma exploração funcional do fígado, mas *várias* explorações funcionais, deve ajuntar-se, todavia, quanto sejam incertas, infieis, pouco definitivas e frágeis".

Ainda, segundo Matthes ⁴⁴ "a maioria dos métodos só permite a conclusão de que uma função parcial do fígado se encontra alterada e, quando resultam positivas, a de que existe lesão parenquimatosa difusa. Em muitos casos esta conseqüência pode deduzir-se do quadro clínico e, portanto, estes métodos resultam supérfluos...". "Por conseguinte, sua aplicação será necessária nos casos em que, pela exploração clínica, não se descobre a existência de lesão hepática ou, pelo menos, esta lesão parece duvidosa e, então, basta geralmente a simples reação do urobilinogênio na urina...".

Finalmente, para não nos alongarmos mais, Eppinger ⁶⁶, em seu tratado sobre "Enfermedades Del hígado", afirma que quase tódas as provas

(*) Estas as provas a que mais comumente se recorria quando levamos a efeito o trabalho. A reação de Hanger e outras, ainda não eram utilizadas em nosso meio.

funcionais do fígado só têm valor para o diagnóstico quando apreciadas em conexão com as manifestações clínicas.

Já mencionamos quais as pesquisas e provas funcionais que foram feitas em nossos doentes.

Não dispõe, o hospital em que trabalhamos, de um laboratório devidamente aparelhado, pois a sua instalação em cada Sanatório seria muito dispendiosa para o D.P.L.. Visto isso, fizemos em nosso hospital as pesquisas que são executáveis pelo próprio clínico ao lado do seu doente. Várias provas funcionais foram praticadas nos laboratórios do Instituto Conde Lara e do Asilo-Colônia Santo Ângelo, dirigidos, respectivamente, pelos Drs. Moacir Sousa Lima e Renato Sapuppo, que merecem nossos melhores agradecimentos pelo auxílio e orientação na realização de certas provas, nas quais, devido à nossa condição de clínico, não tínhamos a necessária prática. Com a ajuda inicial dos mesmos pudemos, depois, efetuá-las em número maior de doentes. A bem da verdade, fazemos questão de assinalar que as provas da galactose foram feitas pelo Dr. Sapuppo e as dosagens do colesterol pelo Dr. Moacir, não as tendo repetido pessoalmente devido ao elevado preço do material empregado nas mesmas; as dosagens da bilirrubina e a do ácido úrico fizêmo-las em poucos casos, e os restantes, que constituem a grande maioria, fê-las o técnico do Instituto Conde Lara, sob a orientação do Dr. Moacir.

Vamos expor os resultados das pesquisas e provas feitas, começando pela *pesquisa do urobilinogênio na urina*.

Lepehne ⁶², ao tratar do "Diagnóstico geral das afecções hepáticas", entre os recursos de laboratório a que se pode recorrer, menciona em primeiro lugar a reação do urobilinogênio, que ele classifica de "importante" e "indispensável" para o prático.

A reação do urobilinogênio deve ser feita apenas na urina recentemente emitida, pois o urobilinogênio transforma-se, via de regra, em urobilina: a reação só é positiva na urina fresca (*).

"A urobilinogenúria patológica é observada nas seguintes afecções:

1º — Nas afecções da célula hepática e nas das células estreladas de Kupffer. A reação torna-se positiva graças ao mecanismo que segue: o

(*) As considerações que seguem sobre a maneira de pesquisar o urobilinogênio são tiradas do livro de Lepehne ⁶².

Pesquisa-se o urobilinogênio na urina recentemente emitida, da qual se coloca 1 cc. em um tubo de ensaio; adiciona-se depois à urina 3 a 5 gotas do reagente de Ehrlich (tritiram-se 2 g de paradimetilamidobenzaldeído com 10 g de ácido clorídrico concentrado em um almofariz de vidro; juntam-se mais 40 g de ácido clorídrico e completa-se o volume de 100 cc. com água destilada e filtra-se). Observa-se então se há coloração vermelha. "Como em muitos casos esta coloração vermelha característica é muito demorada, é aconselhável, em casos suspeitos, observar a reação mais uma vez, após cerca de 10 minutos. Por que é a reação do urobilinogênio ora pronta ora demorada, não foi ainda respondido. Qualquer urina dá, pela reação do urobilinogênio, uma coloração vermelha nítida, que, nos casos

urobilinogênio é formado no intestino por redução bacteriana da bilirrubina da bile e, em parte, evacuado com as fezes, enquanto outra parte é reabsorvida e trazida de novo ao fígado, através da veia porta. O fígado não fixa o urobilinogênio, excetuando-se uma pequena parcela que vai ter aos rins. O fígado doente, porém, permite que chegue até aos rins a maior parte do urobilinogênio que o atravessa. É assim que observamos nas lesões do parênquima hepático, quer sejam de origem primária ou secundária — nas afecções das vias biliares por exemplo — uma urobilinogenúria mais ou menos acentuada, independente ou não de colúria e de icterícia visível". (*).

"A reação é portanto positiva não só em ausência das perturbações habituais do metabolismo da bilirrubina como também na icterícia ou na icterícia latente; portanto, nas cirroses, na lues, no carcinoma, na estase, nas lesões hepáticas em consequência de colelitíase, de colecistite, de angiocolite; no começo e no fim das formas hepáticas de icterícia. A urobilinogenúria que se nos depara nas doenças infecciosas como a escarlatina, a febre tifóide, a pneumonia, a tuberculose, etc., é provavelmente devida a uma lesão das células estreladas de Kupffer".

"2° — Nas afecções hemolíticas encontra-se também forte urobilinogenúria com fígado são. Aqui, o aumento da destruição sanguínea determina um reforço do teor em pigmento da bile esvaziada no intestino. Forma-se, portanto, no intestino mais urobilinogênio, que é reabsorvido. O fígado assim sobrecarregado e em relativa insuficiência, não consegue fixar todo este urobilinogênio, permitindo-o que chegue até os rins. A cor escura das fezes, a demora da diazo-reação direta da bilirrubina sanguínea, as formas patológicas de eritrócitos, a eventual verificação da diminuição da

bem positivos, chega até o vermelho escuro. A experiência própria mostrou-me que a urobilinúria patológica freqüentemente só aparece na urina da tarde e falta na da manhã. É, portanto, conveniente, nos casos duvidosos, pesquisá-la também na urina da tarde".

Para evitar qualquer erro, as 1.049 reações do urobilinogênio que fizemos nos nossos doentes foram sempre praticadas na urina da tarde. É preciso saber que o uso da urotropina inibe o aparecimento da coloração vermelha, de modo a impedir a utilização da reação do urobilinogênio; de outro lado, a tripaflavina, que entra na composição de alguns preparados, dá com o reativo de Ehrlich uma coloração vermelha escura muito semelhante à do próprio urobilinogênio.

Em muitos casos de icterícia a cor vermelha pode ser dissimulada por uma simultânea bilirrubinúria intensa e então consegue-se revelá-la agitando-se cuidadosamente com o clorofórmio a urina misturada com o reagente, pois o clorofórmio cora-se em vermelho.

Nos casos em que o uso da urotropina inibe a reação do urobilinogênio, devemos pesquisar a urobilina, recorrendo à reação de Schlesinger: em um tubo contendo 10 cc. de urina, junta-se 10 cc. da solução saturada de acetato de zinco (a 10%) em álcool absoluto, agita-se fortemente e filtra-se. Quando a reação é positiva distingue-se, no líquido claro resultante, a fluorescência verde característica.

(*) Watson ⁵⁹ afirma que aumenta muito o urobilinogênio na urina dos doentes com lesões hepáticas difusas, o que é característico nesses casos.

resistência globular, conduzem a uma decisão no diagnóstico diferencial (icterícia hemolítica, anemia perniciosa, impaludismo, etc.)".

"3° — Perturbações no tubo intestinal, quer de natureza bacteriana quer mecânica, só relativamente raro podem produzir forte urobilinúria. Há então no intestino reabsorção exagerada do urobilinogênio que, em consequência da insuficiência hepática relativa, é eliminado em abundância pela urina".

"Quando podem ser excluídos os itens 2 e 3, deve interpretar-se uma reação fortemente positiva do urobilinogênio como bom sinal de afecção do fígado" (Lepehne⁶³).

Referimos, assim, a maneira pela qual deve ser feita a pesquisa do urobilinogênio e a interpretação que deve dar-se à reação.

A reação do urobilinogênio, que empregamos há quase 4 anos entre os nossos doentes, parece não ter atraído a atenção dos que se dedicam ao estudo da lepra, em vista da bibliografia, pode dizer-se inexistente, sobre o assunto.

Molinelli e Royer ⁶³ praticaram não a pesquisa do urobilinogênio, mas a da urobilina em 16 doentes de formas clínicas diversas e apenas em um caso a reação foi positiva.

Rotberg ⁶⁴ pesquisou a urobilinogênio na urina de 61 doentes de lepra, das mais variadas formas clínicas, 32 dos quais estavam com reação leprótica: todos os resultados foram negativos. Este nosso prezado colega, realizou os exames entre os doentes do Sanatório Padre Bento e limita-se apenas a citar os resultados dos mesmos, sem relacioná-los com a presença de afecções hepáticas, de natureza leprótica ou não. Por esse motivo, do seu trabalho não podemos tirar nenhuma dedução sobre o valor real da pesquisa do urobilinogênio entre os doentes de lepra.

Resultado das nossas pesquisas — Com a orientação acima, minuciosamente exposta, praticamos a reação do urobilinogênio em 1.049 doentes, sendo os resultados mencionados no quadro que segue:

Tipo clínico	Nº de casos	Reação do urobilinogênio	
		Positiva	Negativa
Lepromatoso	742	35 casos (4,7%)	707 casos(95,3%)
Neural secundário (L residual)	38	1 caso (2,6%)	37 casos(97,4%)
Neural	269	7 casos (2,7%)	262 casos(97,3%)
Total	1.049	43 casos (4,1%)	1.006 casos(95,6%)

Vemos que a reação do urobilinogênio foi positiva em 4,1% dos casos, portanto em reduzidíssimo número de casos, à primeira vista muito baixo

se atentarmos para o fato de que é alta a percentagem de doentes com lepra hepática (76,9%), segundo o nosso material (exames anátomo-patológicos).

Nos nossos casos essa positividade deve ser atribuída a uma deficiência da função do fígado, pois estavam ausentes as afecções hemolíticas e as perturbações intestinais que também podiam tornar positiva a pesquisa.

Se passarmos a considerar a freqüência da positividade da reação do urobilinogênio relacionada com o tipo clínico da moléstia, vamos ficar surpreendidos em apurar que nos lepromatosos, justamente nos que quase sempre têm o fígado comprometido, a reação é positiva em 4,7% dos casos. Nos doentes de tipo neural a percentagem de exames positivos é pouco mais baixa: 2,7%.

Dentro em pouco procuraremos explicar o por quê dessa baixa positividade da reação do urobilinogênio nos doentes de lepra. Antes disso precisamos considerar as relações que possam existir entre o resultado da reação e as manifestações clínicas (subjetivas e objetivas) apresentadas pelos pacientes.

O quadro abaixo fixa a relação existente entre a presença ou ausência dos distúrbios subjetivos e a positividade ou não da pesquisa.

Distúrbios subjetivos	Reação do urobilinogênio	
	Positiva	Negativa
Presentes	22 casos (9,5%)	209 casos (90,5%)
Ausentes	21 casos (2,5%)	816 casos (97,5%)

O quadro mostra que a reação do urobilinogênio é positiva em 9.5% dos casos quando os fenômenos subjetivos estão presentes e em 2,5% quando ausentes. Esses dados põem em evidência o fato de que ela costuma ser um pouco mais freqüentemente positiva nos doentes que referem distúrbios na sua queixa, sem que, no entanto, haja nítida correspondência entre a freqüência de um e de outro.

Vejam agora a relação da palpabilidade do fígado, com o resultado da pesquisa:

Fígado	Reação do urobilinogênio	
	Positiva	Negativa
Palpável	21 casos (6,7%)	290 casos (93,3%)
Não palpável	22 casos (3,0%)	697 casos (97,0%)

As deduções a que chegamos com os distúrbios subjetivos repetem-se com a palpação do fígado: das cifras obtidas ressalta que o fato do fígado ser palpável, não influiu na positividade da reação do urobilinogênio, pois esta foi positiva em 6,7% dos casos em que o fígado era palpável e em 3% dos doentes em que o não era.

Dos resultados obtidos com a reação do urobilinogênio nos nossos pacientes, um fato de relêvo sobressai na exposição que fizemos nas linhas acima: é, justamente, a baixa positividade da reação do urobilinogênio entre os hansenianos. A primeira vista essa verificação há de causar surpresa, principalmente se considerarmos a pequena freqüência de reações positivas nos doentes de tipo lepromatoso, em que os exames anátomo-patológicos (já acentuamos), evidenciam lesões lepróticas no fígado em percentagem elevadíssima (95,31% dos casos).

A apreciação muito superficial dos dados necroscópicos deixa entrever que graves distúrbios funcionais do órgão deveriam traduzir as lesões orgânicas de natureza leprosa que nele se desenvolveram. Na realidade isso não se observa, como bem ficou demonstrado pelas linhas anteriores, em que ressaltamos que a pesquisa do urobilinogênio é quase sempre negativa.

Entretanto, o exame mais detido e atento do próprio quadro histológico da lepra hepática, explica o motivo dessa discordância aparente e a princípio chocante.

No estudo das alterações microscópicas do fígado, muito insistimos sobre um fato que possui extraordinária e relevante importância. É o seguinte, repetimos mais uma vez: a infiltração lepromatosa localiza-se nos espaços porta e respeita as células hepáticas, que são comprometidas raramente, quando por intensa induração lepromatosa ou por infiltração de alto grau, podem se atrofiar e desorganizar.

Mantendo-se alheia ao processo lepromatoso que se desenvolve no fígado, a célula hepática conserva normais as suas funções.

Assim sendo, é bem explicável que a reação do urobilinogênio seja raramente positiva nos doentes de lepra, porque essa positividade, excluídos os casos de afecções hemolíticas e de certas afecções intestinais, corre por conta de uma afecção que lese a célula hepática.

Ainda para confirmar essa explicação, começamos a pesquisar o urobilinogênio nos doentes que estavam à morte, de modo a nos ser possível conhecer o estado do fígado no exame necroscópico que se seguia ao óbito. Nessas condições reunimos 67 necrópsias, mencionadas no quadro abaixo, que permite estabelecer um paralelo entre o resultado da reação do urobilinogênio e o exame histopatológico.

Nº	Data	Nome	Tipo de moléstia	Reação do urobilínogênio	Relatório histo-patológico
1	24-12-35	Paulo K.	N (I)	Neg. 8-10-35	Atrofia fofca do fígado.
2	7- 2-36	José K.	L	Neg. 6-2-36	Lepra hepática com acentuadíssima infiltração gordurosa e ligeira amilose.
3	10- 2-36	José M. C.	N II (L residual)	+ 2-2-36	Esclerose periportal de causa leprosa. Bacilos +.
4	28- 8-36	Benedita B.	L	Neg.	Lepra hepática com fibrose periportal e acentuada hiperplasia das células do retículo.
5	5-12-36	Augusto G.	N	+ 5-12-36	Congestão passiva.
6	11- 1-37	João F. P.	L	Neg. 7-1-37	Acentuada infiltração gordurosa e lepra periportal difusa. Bacilos +.
7	17- 7-37	Benedito B. C.	L	Neg. 8-9-35	Lepra periportal com amiloidose acentuada e infiltração gordurosa.
8	7-11-37	João Z.	L	Neg. 6-11-37 15-11-37 19-10-37	Amiloidose de alto grau com atrofia correspondente do parênquima. Numerosas infiltrações leprosas periportais.
9	18-11-37	Benedito L.	L	Neg. 6-11-37	Amiloidose de alto grau, atrofia do parênquima e infiltrações lepromatosas periportais.
10	9- 1-38	Elpídio G. R.	L	Neg. 3-1-38	Degeneração gordurosa do parênquima. Avançada infiltração gordurosa do parênquima.
11	19- 4-38	Joaquim J.	L	Neg. 3-1-38	Extensas infiltrações leprosas periportais.
12	22- 5-38	Jovina M. J.	L	Neg. 7-5-38	Fígado gorduroso amilóide e extensas infiltrações lepromatosas periportais.

Nº	Data	Nome	Tipo de moléstia	Reação do urobilino-gênio	Relatório histo-patológico
13	5- 6-38	Isaltino F.	N II (L residual)	+ 3-1-38	Fígado gorduroso indurado.
14	20- 6-38	Luíza Z.	I.	Neg. 30-5-38	Fígado amilóide gorduroso, com extensas infiltrações leprosas periportais.
15	27- 6-38	Antonietta G.	I.	+ 30-5-38	Estase, induração e numerosas infiltrações leprosas periportais.
16	11- 7-38	João H. O.	N (1)	+ 10-7-38	Infiltrações linfocitárias periportais e pequena estase.
17	23- 7-38	Ferruccio V.	L	Neg. 12-7-38	Infiltrações linfocitárias periportais e nítida induração.
18	30- 7-38	Joaquim F. R.	L	+ 30-5-38	Estase crônica com pequena induração; pericolangite crônica.
19	5- 9-38	Joaquim M. S.	I.	Neg. 3-9-38	Pequenas infiltrações leprosas periportais.
20	6- 9-38	Benedito B. F.	I.	+ 5-9-38	Numerosas infiltrações leprosas periportais.
21	21- 9-38	Alfredo F. S.	L	Neg. 18-9-38	Fígado gorduroso indurado e pequenas infiltrações lepromatosas periportais.
22	23- 9-38	Manoel F. R.	L	Neg. 22-9-38	Fígado gorduroso de grau médio. Numerosas infiltrações lepromatosas periportais.
23	25- 9-38	Rosa L. A.	N (I)	Neg. 30-3-38	Proliferação do tecido conjuntivo periportal, raros tubérculos com pequena caseificação central.
24	30- 9-38	Eugénia G.	I.	+ 3-9-38	Fígado de estase indurado. Numerosas infiltrações lepromatosas periportais.
25	7-10-38	Antônio F.	I.	Neg. 5-10-38	Numerosas infiltrações lepromatosas periportais.

Nº	Data	Nome	Tipo de moléstia	Reação do urobilino-gênio	Relatório histo-patológico
26	13-10-38	Orestes C.	L	+ 3-9-38	Induração lepromatosa de alto grau e pequena infiltração gordurosa do parênquima.
27	16-10-38	Antônia D.	N (I)	Neg. 16-10-38	Fígado gorduroso de alto grau e pequena induração periportal.
28	6-11-38	Francisco J. M.	L	Neg. 1-11-38	Pequena infiltração gordurosa periférica e pequena infiltração lepromatosa periportal.
29	7-11-38	Pascoal M.	L	Neg. 25-10-38	Fígado gorduroso de alto grau. Infiltração e induração lepromatosa de alto grau.
30	8-11-38	Benedita L. C.	L	Neg. 8-11-38	Fígado gorduroso de alto grau. Induração e infiltração lepromatosa periportal de alto grau.
31	8-11-38	Sílvia G.	L	+ 25-10-38	Infiltração gordurosa periférica, infiltração e induração lepromatosa periportal de alto grau.
32	10-11-38	Antônio S.	L	Neg. 5-10-38	Infiltração gordurosa periférica, infiltração e induração lepromatosa periportal de alto grau.
33	10-11-38	José C. L.	L	+ 4-11-38	Fígado gorduroso de alto grau. Infiltração e induração lepromatosa de alto grau.
34	11-11-38	Caetano T.	L	+ 8-11-38	Intensa infiltração lepromatosa periportal.
35	13-11-38	Arlindo P.	L	+ 7-11-38	Numerosas e extensas infiltrações leprosas periportais.
36	13-11-38	Salvina C.	L	Neg. 16-4-35 4-2-37	Pequena induração gordurosa do parênquima. Infiltração gordurosa do endotélio, amiloidose nodular de grau médio e infiltração lepromatosa periportal de alto grau.

Nº	Data	Nome	Tipo de moléstia	Reação do urobilino-gênio	Relatório histo-patológico
37	16-11-38	Fernando A. G.	L	Neg. 25-10-38	Fígado gorduroso de alto grau. Numerosas infiltrações lepromatosas periportais.
38	17-11-38	Manoel M. S.	L	Neg. 5-11-38	Infiltração gordurosa difusa e infiltração lepromatosa periportal de alto grau.
39	19-11-38	Albino T.	L	Neg. 18-11-38	Infiltração gordurosa de alto grau, avançada infiltração lepromatosa periportal.
40	19-11-38	José M. S.	L	+ 25-10-38	Fígado gorduroso de alto grau e infiltração e induração lepromatosa periportal.
41	20-11-38	Benedito F. F.	L	Neg. 14-11-38	Pequena atrofia marron e numerosas infiltrações lepromatosas periportais.
42	21-11-38	Umbelina L. P.	L	Neg. 25-10-38	Pequena infiltração gordurosa. Avançada infiltração e induração leprosa periportal.
43	24-11-38	Bertolino L.	L	+ 18-9-38	Fígado gorduroso de alto grau, com avançada infiltração e induração lepromatosa (cirrose gordurosa leprosa).
44	24-11-38	Belarmino R.	N (I)	+ 14-11-38	Ligeira infiltração gordurosa periférica e pequena estase.
45	28-11-38	Fco. S.	L	Neg. 27-11-38	Ligeira estase e infiltração gordurosa periférica, infiltração gordurosa das células endoteliais. Pequenas infiltrações linfocitárias periportais.
46	30-11-38	Eduardo O. A.	L	Neg. 27-11-38	Avançada induração lepromatosa e infiltração gordurosa periférica.

Nº	Data	Nome	Tipo de moléstia	Reação do urobilínogénio	Relatório histo-patológico
47	28-11-38	Juvenal P.	L	Neg. 19-11-38	Infiltração gordurosa de alto grau. Avançada infiltração lepromatosa periportal.
48	2-12-38	Luiz A. F.	L	+	Induração lepromatosa difusa e pequena infiltração gordurosa periportal.
49	17-12-38	Inácio B. M.	N II (L residual)	Neg. 7-12-38	Moderada infiltração lepromatosa dos espaços periportais.
50	17-12-38	Umbelina T.	N (I)	Neg. 28-11-38	Infiltração lepromatosa de alto grau do parênquima.
51	19-12-38	Maria Z. A.	N (provável Tr involuído)	Neg. 10-12-38	Amiloidose hepática de alto grau e pequena infiltração gordurosa do parênquima restante.
52	21-12-38	Miquelina M. J.	I.	Neg. 13-10-38	Estase de pequeno grau com infiltração gordurosa correspondente. Numerosos nódulos formados por células epitelióides. Não foram encontradas alterações lepromatosas.
53	22-12-38	Maria D. T.	L	Neg. 30-11-38	Pequena estase. Lepromas nos espaços porta. Parênquima relativamente bem conservado.
54	20-12-38	Augusto F.	L	Neg. 18-12-38	Pequenos e numerosos lepromas nos espaços interlobulares. Amiloidose em pequenos focos, disseminados pelo parênquima. Amiloidose de grau médio das arteríolas. Ativação do sistema retículo-endotelial.
55	14-11-38	Joaquim L.	L	Neg. 14-11-38	Intensa infiltração lepromatosa periportal.

Nº	Data	Nome	Tipo de moléstia	Reação do urobilino-gênio	Relatório histo-patológico
56	4- 1-39	José B.	L	Neg. 27-11-38	Estase de grau médio. Pequenos focos de infiltração gordurosa do parênquima. Lepromas nos espaços periportais.
57	7- 1-39	Antônio L. A.	L	Neg. 3-1-39	Intensa infiltração gordurosa do parênquima, amiloidose avançada e numerosos lepromas nos espaços porta. Lepromas na adventícia de alguns ramos maiores da veia porta.
58	9- 1-39	Antônio B.	L	Neg. 4-1-39	Avançada lepromatose dos espaços porta com certa desorganização da estrutura lobular e infiltração gordurosa correspondente.
59	14- 1-39	Josina B.	L	Neg. 3-1-39	Intensa infiltração lepromatosa dos espaços periportais e em tôrno de algumas veias centrolobulares. Acentuada infiltração e degeneração gordurosa do parênquima, principalmente da região periférica dos lóbulos.
60	16- 1-39	Zuhmira M.	L	+ 16-1-39	Infiltração lepromatosa e tuberculose produtiva do fígado. Pequena estase. Acentuada infiltração lepromatosa dos espaços periportais e da adventícia dos ramos maiores da veia porta. Tubérculos conglomerados com caseose central. Pequena estase. Acentuada infiltração e degeneração gordurosa do parênquima.

Nº	Data	Nome	Tipo de moléstia	Reação do urobilino-gênio	Relatório histo-patológico
61	22- 1-39	Joana B.	I.	+	Pequenos lepromas nos espaços porta. Intensa infiltração gordurosa periférica dos lóbulos. Amiloidose em pequenos focos do parênquima e amiloidose das paredes vasculares.
62	28- 1-38	Regina M.	L.	Neg. 18-11-39	Estase aguda do fígado.
63	1- 2-39	Benedita G.	L.	Neg. 18-1-39	Lepromas nos espaços periportais. Alteração do sistema retículo-endotelial.
64	4- 2-39	Maria M. B.	L.	Neg. 30-1-39	Estase de alto grau do fígado, com formação de vias de estase e infiltração gordurosa correspondente do parênquima. Intensa infiltração lepromatosa dos espaços periportais. Pequeno nódulo de células epitelióides com necrose central inicial, valo linfocitário e formação de gigantócito tipo Langhans. Diagnóstico: Infiltração leprosa e tuberculose produtiva.
65	6- 2-39	Fco. P. S.	N (I)	Neg. 27-1-39	Pequena estase e ativação do sistema retículo-endotelial. Pequenas infiltrações linfocitárias com alguns leucócitos polimorfos nucleares eosinófilos nos espaços periportais.
66	6- 2-39	Elias G.	N (I)	Neg. 1-2-39	Fígado de estase aguda. Alteração do sistema retículo-endotelial.
67	5- 1-39	Maria J. S.	L.	Neg. 3-1-39	Numerosos lepromas dos espaços porta e da adventícia de ramos da veia porta. Infiltração gordurosa de alto grau de quase todo o parênquima.

Dos 19 casos em que a reação do urobilinogênio foi positiva, apenas em três não havia lepra hepática. Nos outros 16 o fígado apresentava-se comprometido pela lepra, sendo nesses casos mais freqüentes os seguintes achados histopatológicos: infiltração lepromatosa de alto grau; induração lepromatosa intensa; maior número de vezes observou-se o fígado gorduroso indurado.

E' pois evidente que a pesquisa do urobilinogênio se torna positiva quando é intenso o processo lepromatoso (infiltração e induração).

A freqüência da positividade da reação do urobilinogênio é, em suma, relativamente pequena na lepra e os motivos já os sabemos.

Com os dados que coligimos podemos entrever que, a exemplo da reação do urobilinogênio, também as outras pesquisas que visam explorar a função da célula hepática (provas da galactose, levulose, e outras) resultarão no mais das vezes negativas no doente de lepra.

Isso, aliás, é o que sucede com as afecções que raramente lesam a célula hepática, como também punha em relevo Cardarelli ¹¹ nas suas lições, ao explicar por que a funcionalidade hepática se achava conservada em um doente que apresentava volumoso fígado amilóide.

A reação do urobilinogênio é, pois, quase sempre negativa nos doentes de lepra, por ser raras vezes lesada a célula hepática. Mesmo comprometida, outro fator deve ser considerado para dar conta da pequena freqüência das pesquisas positivas: é a capacidade funcional compensadora do fígado, aliada ao seu poder regenerativo.

Experimentalmente, Podwsozky, Ponfick, von Meister, Flock e Fischbach (cit. por Clementino Fraga ¹³) verificaram que, nas hepatectomias subtotais, é suficiente um quarto ou mesmo um oitavo da glândula para que a reconstituição orgânica possa dar-se, atingindo mesmo o volume primitivo. "Está provado — refere Clementino Fraga ¹⁸ — que à ablação de três quartas partes, o fígado repara-se em seis a oito semanas".

Na clínica geral as observações confirmam e corroboram os fatos experimentais. Matthes⁴⁴ assim se manifesta sobre o assunto: "A experiência clínica, do mesmo modo que a experimentação, têm ensinado, em repetidas ocasiões, que a conservação de pequeníssima parte ou quantidade de tecido hepático pode ser suficiente para o exercício das funções fisiológicas e a isso devemos ajuntar que o fígado possui importante poder regenerativo".

Clementina Fraga ¹³ afirma-nos que "...em regra os sinais de "deficit" funcional são protraídos pela vicariação funcional...". "...Casos há — escreve ainda — em que, a despeito da evidência dos sinais físicos, funcionalmente o fígado nada revela, o que bem se explica pela vicariação das zonas sãs do parênquima".

No "Trattato di Semiotica", de Viola, seus colaboradores Francioni, Alzona e Palmieri ⁵⁸ escrevem o seguinte: "As provas funcionais destina-

das a explorar esta ou aquela função, multiplicaram-se nestes últimos anos, mas nenhuma foge à crítica fundamental de que, enquanto existe no fígado uma parte de parênquima funcionante, esta pode, com a sua hiperfunção, mascarar a meiopragia ou a inatividade das porções de órgão mais ou menos comprometidas pelo processo patológico".

Também Heinz Kalk ³⁴ chama a atenção para "a extraordinária capacidade de regeneração anatômica e recuperação funcional" do fígado.

Das verificações experimentais e clínicas resulta que, por compensação funcional, uma pequena porção de tecido hepático pode bastar para o desempenho das suas funções e que é notável a capacidade regenerativa do fígado. Essas duas qualidades do tecido hepático, vicariação funcional e capacidade regenerativa, concorrem ainda mais para diminuir a percentagem de reações positivas do urobilinogênio nos doentes de lepra, de per si tão baixa por ser raramente tomada a célula hepática.

As noções acima expostas esclarecem certos fatos que observámos.

Em alguns casos a reação do urobilinogênio repetida várias vezes no mesmo doente, de negativa passava a ser positiva, o que se explica pelo fato de um comprometimento das células hepáticas haver determinado um "deficit" da função do órgão.

Passado certo tempo (ou mesmo em doente em que a pesquisa era inicialmente positiva) ela se torna negativa: é que o tecido hepático, pelas capacidades de compensação funcional e regeneração, supre a deficiência das suas partes lesadas e vence o "deficit" fisiológico, de modo a conseguir reter a maior parte do urobilinogênio que o atravessa; em conseqüência, pouco urobilinogênio passa para as urinas e a reação torna-se negativa.

E' o que se pode apreciar na observação VIII, cujo exame anátomo-patológico do fígado e resultados da reação do urobilinogênio são novamente mencionados.

Joao Z., de tipo lepromatoso: amiloidose de alto grau, atrofia do parênquima e infiltrações lepromatosas periportais (7-11-1937). A reação do urobilinogênio, feita várias vezes, resultou sempre negativa (em 15-1-1937, em 19-10-1937 e em 16-11-1937); apenas uma vez (em 8-3-1937) a reação foi positiva.

Resultado das pesquisas da urobilina e dos ácidos e pigmentos biliares na urina dos doentes de lepra — Praticamos a pesquisa do urobilinúria (*) em 124 doentes lepromatosos, sendo ela positiva em 17,7% dos casos. Essa

(*) Pesquisamos a urobilina recorrendo à reação de Schlesinger: "Deitam-se, em um tubo de ensaio, até o volume de 3/4, partes iguais de urina e de uma solução bem agitada de acetato de zinco a 10% em álcool absoluto, assim como 8 gotas de uma solução alcoólica de iodo a 3%; agita-se e filtra-se. Quando a reação é positiva, há uma fluorescência verde ao fecho luminoso de uma lâmpada de bolso, cuja intensidade depende do teor em urobilina" (Lepehne ⁶²).

percentagem, embora bem mais elevada do que a obtida com a reação do urobilinogênio, também não está em correspondência com as cifras que trazem a frequência das lesões hepáticas em tais doentes.

Pesquisando os ácidos biliares na urina, pela prova de Hay com a flor de enxofre (*), conseguimos cifras mais baixas de positividade: com efeito, ela foi positiva em 6,9% dos 115 doentes lepromatosos em que a praticamos. A pesquisa dos pigmentos foi habitualmente negativa.

*Prova da galactose (**)* — Foi feita em 10 doentes lepromatosos do Asilo-Colônia Santo Ângelo. Os resultados são referidos comparativamente aos da pesquisa da urobilina, dos ácidos e pigmentos biliares na urina.

1 — Antônio G.	— provada galactose	— 2,910 (negativa)
	urobilina	— normal
	ácidosbiliares	— não contém
	pigmentos biliares	— não contém
2 — Alberto S. S.	— prova da galactose	— 2,435 (negativa)
	urobilina	— normal
	ácidosbiliares	— não contém
	pigmentos biliares	— não contém
3 — Manoel dos S.	— prova da galactose	— 10,063 (positiva)
	urobilina	— aumentada
	ácidosbiliares	— contém
	pigmentos biliares	— contém
4 — Ester G.	— prova da galactose	— 2,150 (negativa)
	urobilina	— normal
	ácidos biliares	— contém
	pigmentos biliares	— contém
5 — Adriano R.	— prova da galactose	— 2,150 (negativa)
	urobilina	— normal
	ácidosbiliares	— não contém
	pigmentos biliares	— não contém

(*)"Apesar de não se poder considerar como exata — segundo a opinião de alguns autores — a prova simples da flor de enxofre, que se baseia na diminuição da tensão superficial da urina pelos ácidos biliares eliminados, parece-me, entretanto, segundo minhas experiências práticas, que o resultado nitidamente positivo é de valor, associado a outros sintomas, na fundamentação do diagnóstico de uma afecção suspeita do fígado e das vias biliares. O resultado negativo não é probante, porquanto às vezes a prova pode ser negativa apesar da presença de ácidos biliares..." (Lepehne ⁶²). A respeito da prova de Hay, Eppinger as afirma que "...ao suspeitar-se da presença de qualquer afecção hepática ou das vias biliares, dever-se-ia utilizar essa prova, com maior frequência do que ocorre na atualidade".

(**)"Administram-se ao doente, pela manhã em jejum, 40 g de galactose Kahlbaum ou Merck em 200 a 300 cc. de chá ou café. Em seguida, junta-se a urina das 24 horas seguintes e examina-se uma amostra desta urina ao polarímetro. O algarismo encontrado refere-se à glicose, mas multiplicado por 0,7 dá o teor em galactose. A prova da galactose deve ser considerada como positiva quando a eliminação excede de 3 g. Valores de 2 a 3 g são tidos como duvidosos" (Lepehne ⁶²).

6 — Inocência F. M.	— prova da galactose	— 1,150 (negativa)
	urobilina	— normal
	ácidos biliares	— contém
	pigmentos biliares	— não contém
7 — Jone B.	— prova da galactose	— 2,105(negativa)
	urobilina	— normal
	ácidos biliares	— não contém
	pigmentos biliares	— não contém
8 — Eva C.	— prova da galactose	— 11,050 (positiva)
	urobilina	— fortemente aumentada
	ácidos biliares	— contém
	pigmentos biliares	— contém
9 — Antônio F.	— prova da galactose	— 2,070 (negativa)
	urobilina	— normal
	ácidos biliares	— não contém
	pigmentos biliares	— não contém
10 — Manoel M.	— prova da galactose	— 1,090 (negativa)
	urobilina	— normal
	ácidos biliares	— não contém
	pigmentos biliares	— não contém

Como vemos, em 10 provas da galactose, praticadas em lepromatosos, o resultado foi positivo apenas em dois doentes, nos quais a eliminação foi de 10,063 e 11,050. A percentagem de provas positivas foi de 20%. De outro lado, considerando o fato de que nos doentes em que ela foi positiva também a urobilina estava aumentada na urina, atingindo quase 20% a freqüência dêsse aumento em 122 lepromatosos, julgamos ser razoável dar certo valor à percentagem conseguida com a prova da galactose.

Embora a freqüência de exames positivos obtidos com esta prova seja mais elevada do que a conseguida com a pesquisa do urobilinogênio, os resultados da mesma confirmam o que assinalamos atrás, ao entrever que a exemplo da reação do urobilinogênio, também as outras pesquisas que visam explorar a função da célula hepática resultariam no mais das vezes negativas no doente de lepra.

Essa previsão foi realmente confirmada pela prática de outras provas funcionais do fígado, como se verá mais adiante.

A explicação para a cifra relativamente baixa de provas da galactose positivas (levando-se em conta que, via de regra, os lepromatosos apresentam comprometimento hepático) já foi dada anteriormente; reside no fato de que as células hepáticas só indiretamente são lesadas pelo processo leprótico instalado no fígado e, assim mesmo, de maneira pouco pronunciada na maioria dos casos, como também pela vicariação funcional e capacidade regenerativa do tecido hepático.

A mesma explicação pode ser invocada para todos os outros métodos exploradores da função do fígado em que o número de provas positivas foi relativamente reduzido. Excusamo-nos, com isso, de justificar tais resultados futuramente.

PROVAS FUNCIONAIS HEPÁTICAS BASEADAS NO METABOLISMO
DAS PROTEÍNAS

I — Dosagem da uréia no sôro sanguíneo — De acôrdo com as investigações de Mann, o fígado desempenha papel fundamental na formação da uréia. Decorre, desses estudos, que nas hepatopatias a taxa de uréia encontrada no sangue pode tornar-se inferior à normal. Vilela⁶⁷ assinala que na insuficiência hepática, como na atrofia amarela aguda e na febre amarela, a uréia baixa sensivelmente no sangue, o que porém não é constante.

Embora certos fatores possam falsear o resultado das dosagens, procuramos apreciar o estado funcional hepático na lepra, mediante a dosagem da uréia no sôro sanguíneo. Os resultados são reunidos no seguinte quadro:

Forma clínica	Nº de casos	Uréia		
		Normal	Aumentada	Diminuída
L	31	26	3	2
Ns (I) e Na	15	13	1	1
Nt (T)	10	10	—	—

Julgamos os resultados obtidos baseando-nos em Gemeinhardt (cit. por Vilela⁶⁷), que estudou a uréia do sangue normal em 1.000 casos pela dosagem do hipobromito e obteve a média de 36,05 mg%; os valores extremos foram de 17,62 a 54,48 mg%.

Nos doentes lepromatosos, alguns deles com hepatomegalia pronunciada a uréia achava-se diminuída em dois casos (1 — Salvaina 0.: 0,130% e 2 — João C.: 0,125%). Idêntico resultado se observou também em um caso neuromacular simples (I).

O fato de ser reduzido o número de doentes com taxa de uréia inferior à normal pode ser justificado pela explicação dada anteriormente (a respeito da reação do urobilinogênio) e ainda pela seguinte. Se bem que a uréia seja formada no fígado, é preciso que as lesões deste órgão atinjam quase todo o parênquima para que a ureogênese seja perturbada. E' assim que, de acôrdo com a experimentação animal, a produção de uréia só fracassa por completo quando se extirpou todo o fígado; persistindo porém uma porção dele (no cão, 20% da massa hepática primitiva), já é suficiente (Bollmann, Mann e Magath) para que a ureogênese possa prosseguir normalmente, com rendimento fisiológico (Eppinger⁶⁶ e Vilela⁶⁷).

Como até nas hepatopatias gravíssimas (por ex. na atrofia aguda do fígado) podem persistir bastantes células hepáticas que em aparência conservam sua estrutura normal, não é de estranhar que muitas vezes se fra-

casos ao tentar julgar a função hepática pelo comportamento da uréia. Por isso, afirma Eppinger ⁶⁶, os grandes transtornos da produção uréica costumam-se observá-los nas últimas horas, pouco antes da morte.

Ora, se as dosagens de uréia falham até na interpretação de hepatopatias gravíssimas, com muito maior razão isso ocorrerá na lepra, onde as células hepáticas habitualmente não são comprometidas pelo processo específico.

II — *Dosagem do ácido úrico no soro sanguíneo* (*) — Nas suas investigações em cães, Mann e Magath (cit. por Eppinger ⁶⁶) comprovaram que a retenção do ácido úrico é um dos sinais mais sensíveis de perturbação hepática. Bondi (cit. por Eppinger ⁶⁶) procurou estabelecer, no homem, qual o valor do ácido úrico como índice funcional hepático: verificou que na icterícia catarral, quando a afecção estava em seu apogeu, as taxas de ácido úrico eram mais elevadas, baixando para os valores normais ao regredir a enfermidade. Segundo Vilela ⁶⁷, nas afecções hepáticas podem encontrar-se cifras altas para o ácido úrico, mas são inconstantes. Não encontramos qualquer citação bibliográfica referente à exploração da função hepática nos doentes de lepra, pela dosagem do ácido úrico.

(*) Dosagem do ácido úrico no soro sanguíneo: técnica (Heilmeyer Kerbs as) :
Reativos:

1 — Solução a 1,55% de acetato de uranila;

2 — Reativo fosfo-túngstico: 50 g de tungstato (wolframato) de sódio são aquecidos, no mínimo durante 2 e no máximo durante 24 horas, no refrigerador de refluxo, juntamente com 40 cc. de ácido fosfórico a 85% (peso específico 1,71) e 350 cc. de água; após o resfriamento, completa-se até 500 cc. mediante água; e

3 — Solução de soda a 22% (soda é o nome dado em alemão para o carbonato de sódio).

Técnica — 4 cc. de soro são misturados com 4 cc. de acetato de uranila e 12 cc. de água, bem misturados e privados da albumina precipitada graças à filtração através de pequeno filtro de pregas. A 8 cc. do filtrado claro adicionam-se 0,4 cc. do reativo fosfo-túngstico e 3,6 cc. da solução de soda. Após no mínimo 8 e no máximo 20 minutos, a solução azulada será medida fotometricamente no aparelho "Stufo" mediante o emprego do filtro S 61 e S 57, à espessura de 20 mm.

Cálculo — Para filtro S 61 : $A = 13,6$

Para filtro S 57 : $A = 18,7$ ou seja

para $s = 20$ mm : $61 : c = E. 6,86$ mg% ácido úrico

$57 : c = E. 9,49$ mg% ácido úrico

Com os valores de extinção determinados para a espessura de 20 mm, pode deduzir-se, dos diagramas de cálculo, a respectiva concentração de ácido úrico.

Não se dispondo de quantidade suficiente de soro, a determinação poderá ser realizada apenas com 2 cc. de soro, tomando-se então apenas a metade de todos os reativos. O volume final da solução azul basta em regra exatamente para encher a cuba de 20 mm. Quando, entretanto, ele não for suficiente para isso, medir-se-á com a cuba de 10 mm. Neste caso multiplicar-se-á por 2 o resultado, ao se fazer a substituição direta, na fórmula acima, do valor lido para a extinção E.

Valor normal — 2 a 5 mg%.

Esta dosagem foi feita em 31 doentes lepromatosos do Sanatório Padre Bento. Em 30 pacientes a taxa mais elevada de ácido úrico atingiu 3,83 mg%, portanto dentro dos limites normais, que oscilam entre 2 e 5 mg%. Apenas em um caso (Sebastião B.) havia retenção de ácido úrico (6,170 mg%).

Dosagem do colesterol no sôro sanguíneo ()* — Está provado que a colesterolemia pode variar nas afecções do fígado. Nas icterícias de forma hepática em geral se observa diminuição do colesterol, sobretudo dos ésteres. Quando a lesão hepática é grave, costuma-se observar a chamada

(*) *Colesterol no sôro sanguíneo* (Urbach ⁷⁵ e Bohn e Bieckenbach ⁷⁶):

Reativos:

- 1 — Lixívia aquosa de potassa aproximadamente a 25%;
- 2 — Clorofórmio;
- 3 — Anidrido acético p.a.;
- 4 — Acido sulfúrico concentrado p.a., peso específico 1,84; e
- 5 — Sulfato de sódio seco em pó.

Técnica — Em um vaso de Erlenmeyer de 100 cc., misturam-se 2 cc. de sôro a 20 cc. de lixívia de potassa a 25%, aquecendo-se a mistura pelo prazo de duas a três horas no banho-maria em ebulição. Após resfriamento, a solução geralmente turva é transportada para um funil agitador de dimensões adequadas, onde é agitada com cerca de 15 cc. de clorofórmio. Após sedimentação das camadas líquidas, o clorofórmio será transferido para um Erlenmeyer seco. Essa extração com clorofórmio, turvado pela água e geralmente não de todo incolor, que contém o colesterol, será desidratado por meio da décima parte (aproximadamente 10 g) de sulfato de sódio seco. Em seguida filtra-se através de um filtro umedecido com clorofórmio, recebendo-se o filtrado em um copo graduado de 100 cc.; 1 ou 2 vezes lava-se com pouco clorofórmio o sulfato de sódio retido no vaso de Erlenmeyer e no filtro. Finalmente, a solução agora clara será completada com clorofórmio até o traço superior, misturando-se bem tudo.

Exatamente 10 cc. dessa solução clorofórmica serão, por meio de uma pipeta, transportados para um vaso de Erlenmeyer de capacidade de 50 cc., bem seco e dotado de rolha de vidro bem ajustada; adicionam-se 2 cc. de uma mistura de 9 partes de anidrido acético e 1 parte de ácido sulfúrico concentrado (isto é, 1,8 cc. de anidrido acético e 0,2 cc. de ácido sulfúrico concentrado). A mistura toda é deixada precisamente por 15 minutos em banho-maria de 35-38°. Durante esse período de tempo, em regra, já está alcançada a coloração máxima da solução verde. Procede-se, em seguida, às determinações fotométricas em relação à água, usando-se o filtro S 61 e a espessura da camada líquida de 30 mm. Fazem-se repetidas medidas, com intervalos de poucos minutos, até que não haja mais modificações no valor das leituras, isto é, até não diminuir mais a extinção. Para o cálculo, toma-se apenas o maior dos valores determinados para a extinção.

Cálculo — $A = 1745$ ou seja, para a espessura de 30 mm:
 $c = E. 582$ de colesterol

Valor normal (segundo Eppinger, 66) = 150 a 200 mg%.

"queda dos ésteres" de Thannhauser, pois sobretudo na atrofia aguda do fígado se comprovam valores muito reduzidos de colesterol e dos seus esteres (cit. Eppinger⁶⁶). Segundo Thannhauser e Schaber (cit. por Vilela ⁶⁷), "quanto mais grave é a alteração do parênquima hepático tanto menor é o teor em ésteres de colesterol do plasma". Quando o processo regride para a cura ou na forma subaguda de atrofia do fígado, a taxa de colesterol pode atingir valores superiores ao normal (Eppinger ⁶⁶).

A dosagem do colesterol foi feita em 70 doentes de lepra, com os seguintes resultados:

1 — Em 55 lepromatosos a taxa de colesterol era normal em 27 casos (oscilando entre 150 e 200 mg%) ; aumentada em 5 e diminuída em 21 pacientes (o valor mais baixo encontrado foi 64 mg%. Portanto, poucas vezes se observa a hipercolesterolemia, sendo freqüente (em pouco mais de um terço dos casos) a hipocolesterolemia; e

2 — Em 8 doentes tuberculóides a taxa de colesterol estava diminuída em 5 casos e normal nos 3 restantes. De 7 pacientes Ns (I) ou Na (I ou T?) observou-se em um caso aumento e em outro diminuição da taxa de colesterol; nos restantes esta se mantinha dentro dos limites normais.

Resultados que se aproximam dos que citamos, são referidos pelos vários AA. que se dedicaram ao estudo do assunto.

Gomes, Pereira Leitão e Wancolle ⁷⁰, tomando por base os exames feitos em 65 casos, concluem que "a lepra causa uma hipocolesterolemia e que a gravidade do prognóstico está na razão inversa da taxa de colesterol no sangue",

Vilela e Castro ⁶⁹, em 55 casos de lepra, de forma lepromatosa e neural (I e T) obtiveram para o colesterol total valores que variavam entre 80 e 219 mg%. Assinalam que a hipocolesterolemia verificada está em relação com a forma da moléstia: "mais acentuada nas formas cutâneas e mistas (lepromatosas. ela o é menos na forma nervosa (I ou T)". Em outro trabalho, em colaboração com J. V. D. Anderson ⁷¹, referem os resultados da dosagem do colesterol em 100 doentes de lepra, observando como média total de todos os casos uma hipocolesterolemia. Esta era mais acentuada nos doentes de forma lepromatosa (*). Vilela ⁶⁷, apreciando a

(*) Segundo Vilela, Castro e Anderson ⁷¹ talvez teria sido Marchani, em 1912, o primeiro a instituir dosagens do colesterol na lepra: em 3 doentes de lepra mista (L) e em um lepromatoso observou taxas baixas, com exceção de um deles. Boulay e Leger, em 4 casos (2 recentes e 2 antigos), verificaram hipocolesterolemia. Girard e Woltz praticaram as dosagens em doentes de vários tipos, observando pequena baixa nos lepromatosos. Boyd, em 15 casos iniciais de lepra, observou diminuição da colesterolemia, sendo mais acentuada nos doentes mais adiantados. (Citados por Vilela, G. G., Castro, A. e Anderson, J. V. S.⁷¹).

maior baixa dos ésteres nos casos mais adiantados, acha provável que esse resultado dependa de lesões hepáticas.

Considerando a taxa do colesterol no sangue como índice da função hepática, a hipocolesterolemia — verificada em número apreciável de casos lepromatosos (em mais de um terço dêles, nos dados que apresentamos) e confirmada pelos trabalhos de outros AA. — indicaria que a capacidade funcional do órgão está prejudicada em número mui elevado de pacientes. Ora, isso estaria em desacôrdo com as outras provas funcionais feitas nos nossos doentes e com os exames anátomo-patológicos, os quais demonstraram que, se o fígado é comprometido na grande maioria dos doentes lepromatosos, a sua função é no entanto conservada, pois as células hepáticas são em geral respeitadas pelo processo específico. Assim sendo, será interessante investigar se outras causas estão presentes para explicar a hipocolesterolemia em tais casos (*).

Entubação duodenal e prova de Meltzer-Lyon — Foi feita essa prova em 8 doentes. Nas biles obtidas pela injeção intraduodenal lenta, de 30 cc. de uma solução morna de sulfato de magnésio a 30%, procedemos aos exames físico e microscópico. Em um dos casos a prova ficou prejudicada, pois após a introdução de sulfato de magnésio, houve o refluxo da sonda para o estômago; depois voltou ao doente e só conseguimos a bile C.

Nos outros sete casos, os exames físicos e microscópico não evidenciaram alterações dignas de reparo a não ser em um paciente, no qual as biles A e B se mostraram um tanto turvas, observando-se, ao exame do sedimento, numerosos leucócitos, sendo alguns íntegros e a maior parte dêles degenerados e agrupados. Êste paciente (R. G.), em que a prova de Meltzer-Lyon foi positiva (traduzindo pois uma colecistite). refere ter tido, em 1935, dor forte, em cólica, no hipocôndrio direito, irradiando-se para o ombro direito. Com a medicação instituída por um colega, melhorou de seus distúrbios. Em 28 de agosto de 1941, quando o examinamos e fizemos a prova, o fígado era palpável a 2 cm do rebordo, tendo a borda fina, de consistência um pouco aumentada e pouco dolorosa. A dor era mais intensa ao nível do ponto cístico. A pesquisa de urobilinogênio foi positiva.

(*) Lembramos que alguns AA. afirmam estar a taxa de colesterol em estreita ligação com a imunidade: Gomes, Leitão e Wancolle ⁷⁰, como já assinalamos, afirmam que a gravidade do prognóstico da lepra está na razão inversa da taxa de colesterol no sangue". Moacir Sousa Lima ⁷³ observou que o colesterol está sempre aumentado na lepra tuberculóide, fazendo sua, no entanto, a conclusão de Lefrou e Bonnet: "A colesterolemia é muito influenciada por numerosos fatores, que ainda ignoramos, para tirar deduções das suas variações".

Dosagem da bilirrubina no soro sanguíneo (*) — Esta dosagem permite evidenciar as perturbações da função hepática no metabolismo da bile. Segundo Lepehne ⁶² é indiscutivelmente de maior importância prática que a prova da sobrecarga da bilirrubina de v. Bergmann-Eilbott, que, como já mencionamos, não pôde ser feita em virtude de não se encontrar no mercado a bilirrubina.

O aumento da bilirrubina pode observar-se nas hepatites, cirroses e, em geral, nas lesões do parênquima hepático, sem que apareça icterícia.

Em 32 doentes lepromatosos do Sanatório Padre Bento foi feita a dosagem fotométrica da bilirrubina, pelo processo de Jendrassik e Czike. Em 5 casos a taxa era superior à normal, traduzindo distúrbio funcional do fígado e evidenciando a assim chamada "icterícia latente", cuja característica fundamental consiste na disparidade entre a hiperbilirrubinemia e a falta absoluta de coloração icterícia das conjuntivas e da pele.

Embora considerando que outras causas podem estar em jôgo para determinar a icterícia latente, esses resultados indicam que é possível encontrá-la na lepra, em consequência de lesão hepática específica. Observando-se essa icterícia latente nos mais diversos processos parenquimatosos do fígado, pode ela ser determinada também pela lepra, pois nesta, se bem que pouco

(*) Dosagem fotométrica da bilirrubina pela técnica de Jendrassik e Czike (cit. Vilela ⁶⁷) :

Reativos:

- 1 — Soluções do reativo diazo I e II. Misturar 10 cc. do I e 0,1 cc. do II;
- 2 — Solução saturada de cafeína e benzoato de sódio. (Saturar uma solução aquosa de benzoato de sódio com cafeína pura. Juntar igual volume de álcool absoluto); e
- 3 — Acido clorídrico concentrado.

Técnica:

I — Tomar 2 cc. de soro ou plasma; juntar 0,6 cc. da solução de cafeína e benzoato de sódio e 1 cc. da mistura do reativo diazo. Deixar b a 10 minutos e adicionar 6,7 de álcool a 96%. Agitar e filtrar com papel de filtro Schleicher e Schüll n° 589 (fita azul).

2 — Tomam-se 4 cc. do filtrado e junta-se 0,4 cc. de ácido clorídrico concentrado.

3 — Leitura imediata no fotômetro de Pulfrich com a cuba de 10 mm e filtro especial S 57. Usar o álcool como liquido de compensação. Quando o teor em bilirrubina é muito elevado deve-se usar uma cuba menor e quando baixo fazer a reação com o duplo de soro e dos reativos e a cuba de 20 mm.

Cálculo — Usando-se a cuba de 10 mm basta multiplicar o coeficiente de extinção por 5,06 para se ter a bilirrubina em mg%. Havendo turvação na fase final (o que é freqüente), basta adicionar 0,5 cc. de éter sulfúrico e multiplicar o resultado por 0,11. A leitura sendo feita com a cuba de 20 mm basta dividir o resultado.

Taxa normal de bilirrubina: varia de 0,4 a 1;0 mg%.

freqüentemente, as células hepáticas podem ser comprometidas pelo infiltrado leprótico que se desenvolve nos espaços porta.

Reação de Hijmans v. d. Bergh (*) — Esta reação constitui um auxilio muito importante ao valor diagnóstico da dosagem da bilirrubina no sangue.

Verificada a hiperbilirrubinemia, é de utilidade praticar-se a diazoreação de Hijmans v. d. Bergh. Ajuntando-se o diazo-reagente ao soro, pode aparecer uma coloração vermelha após alguns segundos (diazoreação direta imediata) ou lentamente (diazoreação direta retardada) ou, ainda, essa coloração se evidencia pela adição de álcool (diazoreação indireta).

Sendo positiva a diazo-reação direta imediata em um caso com hiperbilirrubinemia tal resultado prova sempre, segundo Lepehne, a existência de afecção do parênquima hepático ou das vias biliares, podendo confirmar o diagnóstico de cólica biliar, cirrose do fígado, dano hepático tóxico, metástase tumoral, etc. Em um caso de ictericia acentuada, sendo positiva a diazoreação direta retardada ou a indireta, pode-se excluir que ela seja de origem hepática ou mecânica, pois nestas formas de ictericia a reação positiva é "imediata". Indicaria, a reação retardada ou a indireta, que a ictericia é de forma hemolítica: ictericia hemolítica, ictericia malárica, etc.

A diazo-reação foi feita por nós em 72 doentes do Asilo-Colônia Santo Ângelo e com outras 11, efetuadas anteriormente pelo amigo e colega Sa-

(*) *Reação de Hijmans v. d. Bergh:*

<i>Solução A</i>	<i>Solução B</i>
Acido sulfanílico — 1 g	Nitrito de sódio — 0,50 g
Acido clorídrico — 10 g	Água destilada — 100,0 g
Água destilada — 200 g	

Obtém-se o diazo-reagente misturando 10 cc. da solução A com 0,3 cc. da solução B ou 6 cc. da solução A com 5 gotas da solução B.

Técnica — Van den Bergh distingue dois tipos de sua reação: uma direta e outra indireta.

Reação direta — Colocar em um tubo de ensaio 0,5 cc. de soro + 2 cc. de água destilada + 0,5 cc. do diazo-reagente. Aparecerá rapidamente, quando a reação é positiva, uma cor vermelha (reação direta imediata). Às vezes a cor vermelha não aparece rapidamente, mas leva algum tempo para aparecer: é a diazoreação direta retardada. Em muitos casos não se obtém a reação direta; será então necessário fazer a

Reação indireta — Misturar 1 cc. de soro claro com 2 cc. de álcool a 96°. Forma-se um precipitado. Centrifugar e tirar com uma pipeta 2 cc. do liquido claro que se obtém no tubo submetido à centrifugação.

Colocar em um pequeno tubo de ensaio 2 cc. deste liquido e ajuntar 0,25 cc. do diazo-reagente; se houver turvação ajuntar 0,5 cc. de álcool. Quando positiva a reação aparece a cor vermelha.

puppo, totalizamos o número de 83 reações. Nenhum dos pacientes se encontrava com icterícia (*).

As diazo-reações direta (imediate e retardada) e indireta foram negativas em todos os casos. Rotberg⁶⁴ obteve idêntico resultado praticando a reação direta em 26 doentes.

*Reação de Takata (**)* — De acôrdo com Eppinger ⁶⁶ deve atribuir-se a Staub e Jetzler o mérito de haver propagado a utilização desta prova na exploração da capacidade funcional do fígado. Ainda, segundo aquele A., a reação de Takata alcançou grande importância sobretudo para o diagnóstico das cirroses hepáticas: nas cirroses avançadas é sempre positiva, enquanto nas formas iniciais isso ocorre menor número de vezes. E' preciso observar, porém, que a reação pode ser positiva em outros processos patológicos, especialmente nas nefrites agudas, endocardites e leucemia.

"Na estatística recente publicada por Oliva figuram os seguintes dados sôbre a, freqüência de resultados positivos da reação de Takata: 94% nas cirroses do fígado, de 14 a 15% nas hepatites, 66% na atrofia aguda do fígado, 37% nas neoplasias hepáticas, 60% nas metástases do fígado, 17,7% na hepatite sifilítica e 7% na estase passiva do fígado" (cit. por Eppinger⁶⁶).

(*) Infelizmente não nos foi possível praticar a diazo-reação nos doentes do Sanatório Padre Bento, dos quais se retirou o sangue para a dosagem da bilirrubina.

(**) *Reação de Takata — Técnica:* Dispõe-se 8 tubos com diâmetro de 6 a 8 mm, pondo em cada um deles 1 cc. da solução fisiológica de cloreto de sódio. Ao primeiro tubo junta-se 1 cc. de sôro e mistura-se bem com a solução salina aspirando e expulsando o conteúdo do tubo duas ou três vezes por meio de uma pipeta. Em seguida, com uma pipeta, transfere-se 1 cc. da mistura do primeiro tubo para o segundo; depois, 1 cc. dêste segundo tubo para o terceiro e assim sucessivamente. Da mistura correspondente ao 8º tubo despreza-se 1 cc. Dêste modo obtém-se uma série de diluições de 1:2; 1:4; 1:8; etc., até 1:256. Com pipeta adiciona-se a cada um dos tubos 0,25 cc. de uma solução a 10% de carbonato de sódio e 0,3 cc. do reativo de Takata, que se compõe de partes iguais da solução a 0,5% de sublimado e da solução aquosa a 0,02% de fucsina recentemente preparada".

"Considera-se positiva a reação se, pelo menos, em três tubos se percebe flocculação pronunciada. Os resultados são apreciados imediatamente, ao fim de meia hora e transcorridas 24 horas".

"Não se pode dar valor nem à turvação nem às viragens cromáticas, para o resultado da reação....".

"Nos sôros que dão resultado positivo, a flocculação começa com a diluição de 1:8 ou de 1:16....", (Eppinger ⁶⁶).

— A reação de Takata tem sido atribuída ao aumento das globulinas do sôro, que agem modificando o equilíbrio entre as albuminas e o complexo de mercúrio coloidal (Vilela ⁶⁷). O colóide precipita quando existe um excesso de globulinas, isto é, quando há inversão da relação albumina/globulina.

Em 56 doentes de lepra nos quais praticara a reação de Takata, Komatsu (cit por Rotberg ⁷⁴) obteve resultados positivos em casos com perturbações hepáticas comprovadas, geralmente nos mais avançados, sem distinção de forma clínica.

Rotberg ⁷⁴ refere ter feito a reação de Takata em "45 doentes, entre os quais 31 com reação leprótica, encontrando entre estes 14 reações positivas e apenas 3 entre os 14 casos fora do estado eruptivo; não observou correlação entre a positividade da reação e a forma da moléstia".

Nos casos lepromatosos em que fizemos a reação, esta foi negativa. Praticamo-la, porém, em pequeno número de pacientes, 7 apenas, porquanto, por ser mais simples, fizemos em número bem maior de casos a

Reação de Takata modificada por Ucko ()* — De 102 reações em lepromatosos (60 feitas por nós e 42 pelo Dr. Sapuppo) somente em três doentes o resultado foi positivo (+II).

PROVAS FUNCIONAIS FUNDADAS NA DETERMINAÇÃO DO PODER DESINTOXICANTE

I — Prova do ácido salicílico — Preconizada por Roch, essa prova foi das que mais se generalizou na prática, ainda que de início apenas na França, sendo a sua técnica muito simples. "Administra-se ao paciente 0,04 g de salicilato de sódio, com o qual o fígado são forma o "glicuronato", produto que na urina não dá reação cromógena alguma pela adição do percloro de ferro. Nos enfermos do fígado esta síntese não deve produzir-se e, em consequência, a adição de percloro de ferro à urina determina o aparecimento da conhecida cor violeta" (Eppinger ⁶⁶).

(*) *Reação de Takata modificada por Ucko.*

Técnica:

Tomar 4 tubos:

No 1° — 0,2 cc. de soro + 0,10 cc. de carbonato de sódio a 10%

No 2° — 0,2 cc. de soro + 0,15 cc. de carbonato de sódio a 10%

No 3° — 0,2 cc. de soro + 0,20 cc. de carbonato de sódio a 10%

No 4° — 0,2 cc. de soro + 0,25 cc. de carbonato de sódio a 10%

Agitar e em cada tubo juntar, do 1° ao 4° tubos, 0,10, 0,15, 0,20 e 0,25 cc. de bicloreto de mercúrio a 0,5%.

Leitura após uma hora: quatro condições podem apresentar-se:

Soro claro ou opaco sem precipitação — reação negativa

Precipitação nos 2 primeiros tubos — reação positiva I

Precipitação nos 4 tubos — reação positiva II

Precipitação maciça imediata nos 4 tubos — reação positiva intensa III

(Vilela ⁶⁷)

Feita em 10 doentes lepromatosos, apenas em um deles a prova foi positiva.

II — *Prova da santonina* (*) — Foi ideada por Moukhtar e Djevat (cit. por Eppinger ⁶⁶) e baseia-se na propriedade do fígado de transformar em oxisantonina a santonina absorvida no intestino; a oxisantonina é de cor amarela e elimina-se com a bile e com a urina.

De acordo com Eppinger, "nos indivíduos normais a eliminação de santonina começa no final da primeira hora, alcança seu apogeu, cuja concentração no máximo corresponde à solução testemunha do segundo ou do terceiro tubo, depois de umas quatro horas, para diminuir em seguida até a sétima ou nona hora. Nas pessoas com hepatopatias elimina-se com maior concentração, o acme da eliminação é alcançado antes e persiste mais tempo. Este gráfico de eliminação em forma de tabuleiro ("meseta prolongada") parece caracterizar sobretudo a cirrose hepática. Nas neoplasias do fígado comprova-se a miúdo uma eliminação intermitente e na icterícia catarral é normal ou prolongada, com queda escalonada".

A prova da santonina foi feita em 32 doentes lepromatosos do Sanatório Santo Ângelo. Em 21 pacientes a prova foi normal ou pouco se afastava da normalidade. Em 11 casos foi positiva, observando-se eliminação intermitente e curvas escalonadas ou em tabuleiro ("meseta prolongada"), conforme se pode apreciar nos gráficos anexos.

Com esta prova, pois, obteve-se resultados positivos em número relativamente apreciável de casos, sendo a frequência de positividade bem superior aos dos outros métodos de exploração funcional do fígado utilizados no decorrer das nossas investigações.

(*) *Prova da Santonina* — Técnica: Pela manhã, em jejum, o doente toma 1 cápsula com 0,02 g de santonina. Deve ficar em jejum até uma hora após a ingestão da cápsula. Regime normal.

Urinar de hora em hora, durante 9 horas.

Em cada amostra de urina, obtida de hora em hora, e que deve *ser* analisada no próprio dia: 3 cc. de urina 4- 2 cc. de soda 39 B. diluída ao meio.

Comparar cada amostra de urina com a escala de eosina, preparada em 6 tubos da seguinte maneira:

Solução mãe: 5 cc. de eosina a 1% + 5 cc. de água destilada.

6º tubo: 5 cc. de água dest. + 25 gotas da sol. mãe

5º tubo: 5 cc. de água dest. + 15 gotas da sol. mãe

4º tubo: 5 cc. de água dest. + 5 gotas da sol. mãe

3º tubo: 5 cc. de água dest. + 50 gotas da sol. do 4º tubo

2º tubo: 5 cc. de água dest. + 15 gotas da sol. do 4º tubo

1º tubo: 5 cc. de água dest. + 5 gotas da sol. do 4º tubo

— Adiciona-se soda às amostras de urina para alcalinizá-la; com isto o produto amarelo que aparece pela transformação da santonina torna-se vermelho, cuja intensidade depende da quantidade de oxisantonina presente.

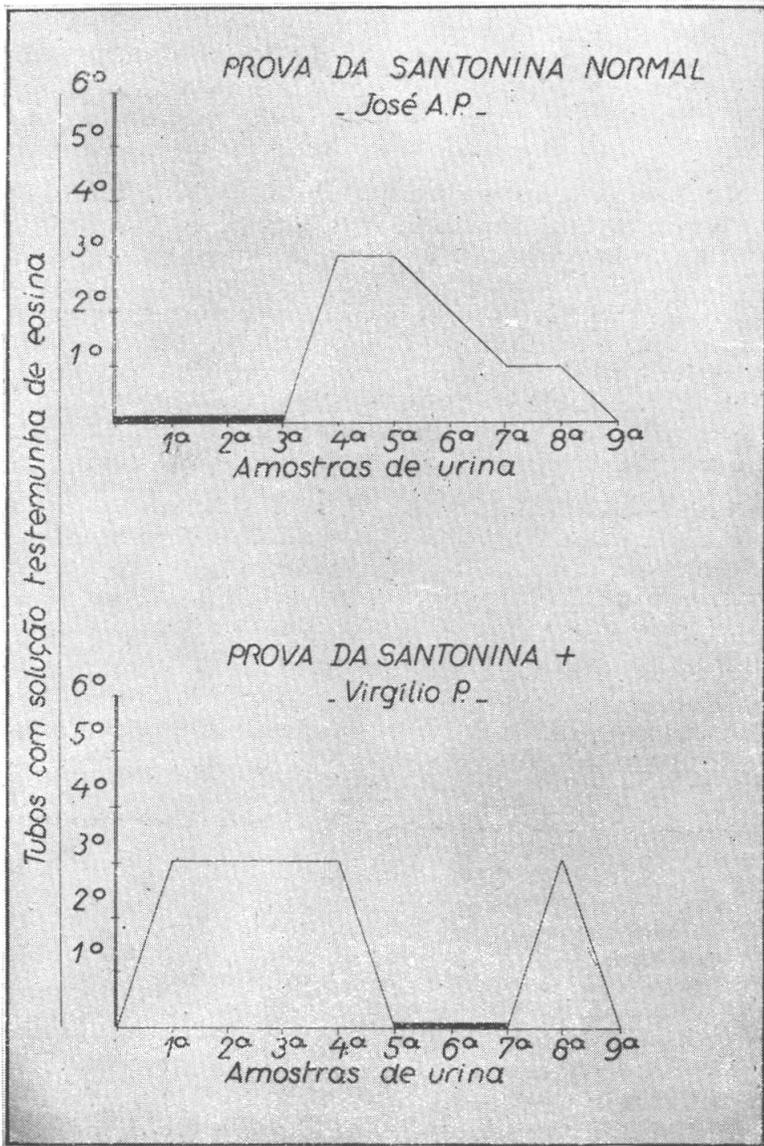


Gráfico 1

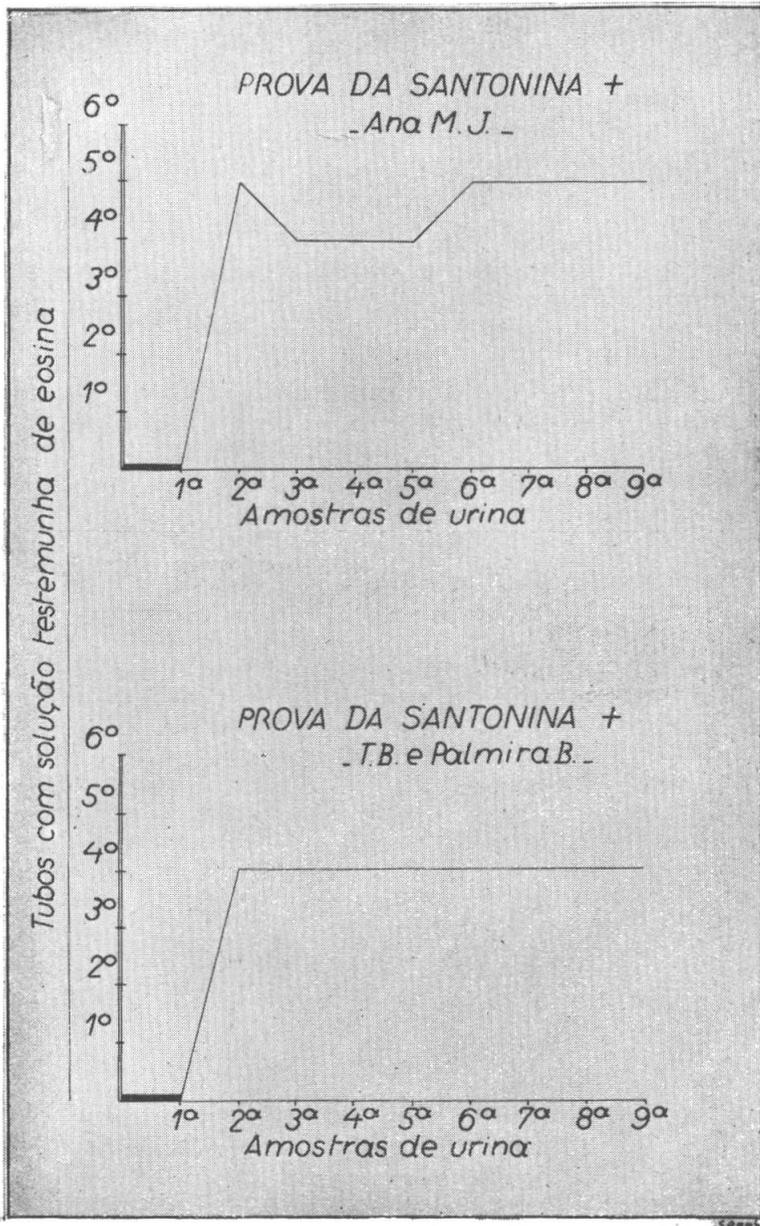


Gráfico 2

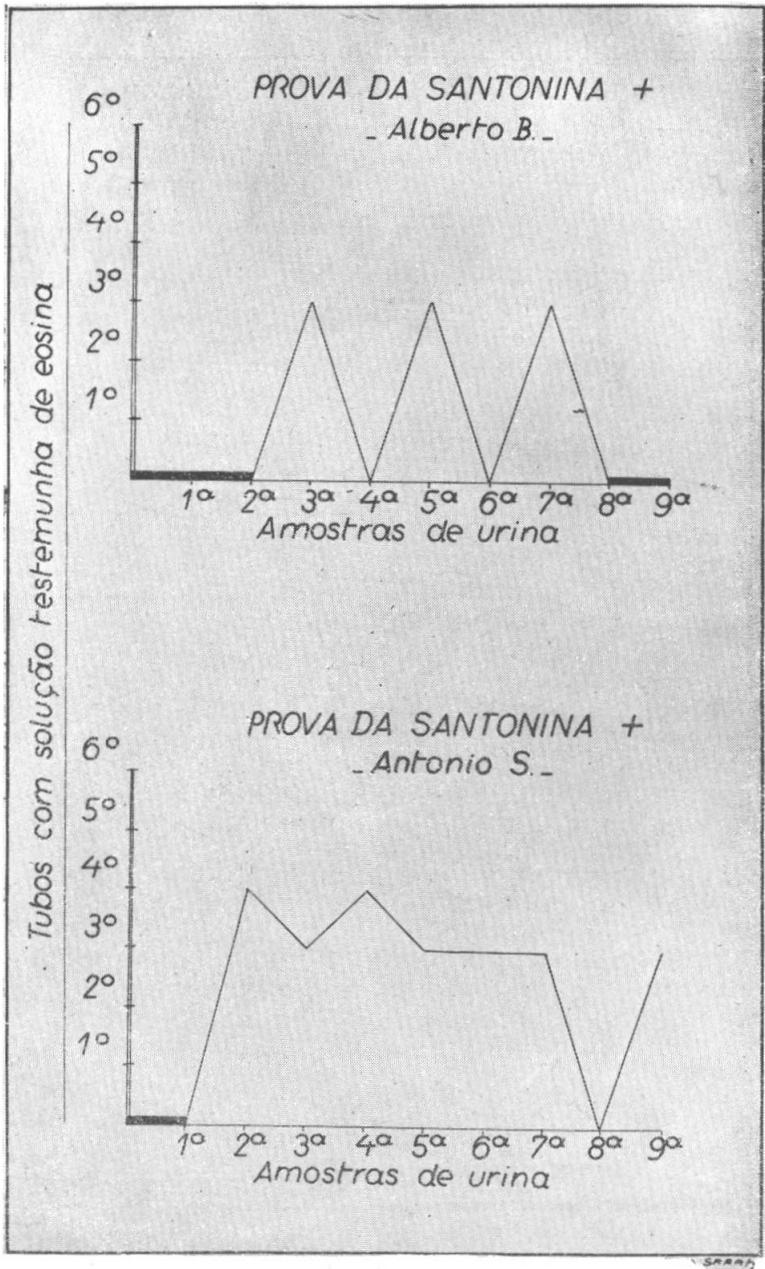


Gráfico 3

VALOR DAS PESQUISAS E PROVAS FUNCIONAIS HEPÁTICAS
NA LEPROSA

Apreciando em conjunto e de relance as provas funcionais a que recorremos no nosso trabalho, deduzimos que algumas delas (pesquisa do urobilinogênio e ácidos biliares na urina, dosagem da uréia e do ácido úrico no soro, reação de Hijmans v. d. Bergh, reação de Takata e reação de Takata modificada por Ucko) poucas vezes evidenciaram um distúrbio hepático. Este foi descoberto, com maior freqüência, quando recorremos à pesquisa da urobilina, prova da galactose, dosagem da bilirrubina e, especialmente, prova da santonina.

As cifras que traduzem um distúrbio funcional hepático nas várias provas levadas a efeito, são porém relativamente baixas, se tomarmos em consideração o fato de que os lepromatosos, via de regra, têm o seu fígado afetado pela lepra. Daí podermos deduzir que a função desse órgão é relativamente pouco afetada pelo processo específico que nele se instala.

Pois bem. Esses exames, além de sua importância na evidenciação de um distúrbio funcional hepático, adquirem certo valor na lepra, justamente pelo seu resultado negativo, prestando auxílio no diagnóstico diferencial.

Com efeito, em um hanseniano que apresenta hepatomegalia pobre em sintomas subjetivos e resultado negativo daquelas provas funcionais, o diagnóstico de sua natureza leprótica quase que pode ser estabelecido, naturalmente levando na devida consideração outras causas. O resultado positivo das provas, sem que afaste implicitamente o diagnóstico de hepatomegalia leprótica, obriga a pensar, mórmente em doentes de tipo neural (I ou T), em outras afecções, que podem ser responsáveis pelos distúrbios presentes na ocasião. Por ser a lepra do fígado muitíssimo comum entre os doentes lepromatosos, é bem possível que ela esteja presente nesses casos, associada ao processo superveniente, continuando a sua evolução lenta e no mais das vezes despercebida.

Vemos pois que os referidos exames não só nos fornecem elementos que permitem apreciar a função do fígado do hanseniano, mas também podem auxiliar-nos no diagnóstico diferencial das afecções hepáticas lepróticas. Por esse motivo, o emprêgo de alguns desses exames, mórmente das pesquisas do urobilinogênio, da urobilina e dos ácidos biliares na urina, e da prova da santonina (pouco dispendiosas e facilmente executáveis), deve ser vulgarizado e corrente nos sanatórios; mesmo porque, traduzindo o estado funcional do fígado, indicam a oportunidade de ser suspenso ou não o tratamento antileprótico ao surpreender-se um aumento do fígado (muitas vezes pronunciado) ao exame físico.

Sobre este ponto, podemos obedecer à seguinte orientação: como a lepra do fígado não costuma lesar senão indiretamente e em poucos casos as células hepáticas, que assim mantêm normal a sua função, quando um paciente apresenta hepatomegalia não se deve interromper o tratamento antileprótico, para empregar os meios terapêuticos comuns às outras afecções

hepáticas (repouso, dieta de hidrocarbonados, sôro glicosado e insulina, sal de Carlsbad, etc.). Muito ao contrário, o tratamento antileprótico deverá ser mantido, sendo necessário, porém, agir com prudência quando o doente se queixa de alguns distúrbios subjetivos: nestes casos pode fazer-se simultaneamente o tratamento da afecção hepática, que poderá trazer alívio ao paciente.

A medicação antileprótica será obrigatoriamente suspensa quando as provas funcionais se tornarem positivas ou quando o paciente apresentar afecção do fígado de natureza não leprótica, como por exemplo a hepatite aguda icterícia (icterícia catarral simples), que observamos com certa freqüência nos nossos doentes.

Os resultados das provas funcionais utilizadas explica ainda porque os doentes, na maioria dos casos, de nada se queixam subjetivamente, sendo satisfatório o estado geral, em contraste surpreendente com a hepatomegalia que apresentam.

CONCLUSÕES (*)

1⁷ — Ao exame anátomo-patológico do fígado de 91 doentes verificou-se que as lesões leprosas hepáticas estão presentes em quase todos os lepromatosos (95,31% dos casos) inclusive nos que tiveram regressão de suas lesões cutâneo-mucosas. Ausência de comprometimento hepático nos neurais (I e T.

2^a — No fígado dos doentes podem encontrar-se processos específicos e não específicos (infiltração gordurosa e atrofia fosca). O processo específico leprótico apresenta-se com os seguintes aspectos:

- A — Infiltração lepromatosa (com sede nos espaços periportais, no endotélio dos capilares radiados e na adventícia dos ramos da veia porta) ;
- B — induração lepromatosa; e
- C — cirrose lepromatosa.

Em todos os casos de lepra hepática foi observada a infiltração peri-portal, raras vezes a adventicial. A induração lepromatosa foi verificada em pequeno número de casos (cerca de 14%) e a cirrose muito raramente.

3^a — A sede predominante da infiltração lepromatosa é nos espaços porta. As células hepáticas em geral mantêm-se alheias ao processo pato-

(*) As conclusões obedecem à ordem dos capítulos.

lógico e só indireta e secundariamente e apenas em poucos casos são comprometidas pela lepra (quando existe intensa induração lepromatosa ou amiloidose pronunciada).

4^a — A amiloidose em pequenos focos foi observada em muitos dos nossos casos pelo Prof. Büngeler e Dr. Alayon, que asseguraram ser esse achado um processo característico da lepra hepática.

5^a — O fígado tomado pela lepra apresentou-se aumentado de peso quase na metade dos casos e raramente ultrapassou 3 kg. A amiloidose costuma estar presente nos fígados muito volumosos. A consistência do órgão está aumentada na grande maioria das vezes. A cápsula apresentou-se lisa em todos os fígados examinados. A borda era espessada ou mesmo romba, em 67,3% dos casos, sendo fina nos restantes.

6^a — Dos 91 casos necropsiados, em 4 existia a tuberculose hepática, três vezes associada à lepra do fígado. Nestes casos, o quadro histológico era muito característico e permitia ao anátomo-patologista o diagnóstico da concomitância do processo lepromatoso e tuberculoso no mesmo órgão. Entretanto, em um caso (provável T reacional involuída) que apresentava infiltrado com estrutura tuberculóide, a diferenciação entre a lepra e a tuberculose não pôde ser estabelecida porque não fôra feita a inoculação em cobaio; tratar-se-ia de lesão tuberculóide hepática de natureza leprótica?

7^a — A palpação, 1.013 doentes, em 30,3% dos casos, o fígado estava aumentado de volume. Ale é mais comumente palpado nos doentes de tipo lepromatoso (34,08%) e nos neurais secundários (L. branqueados) (35,48%) ; entre os neurais, 17,1%.

8^a — Pelos exames anátomo-patológicos é muito provável o diagnóstico de hepatomegalia leprótica em quase todos os lepromatosos que se apresentam com o fígado aumentado. Como a lepra hepática não foi evidenciada nos pacientes de tipo neural (conforme verificação anátomo-patológica. pode-se entrever que nos doentes desse tipo o aumento do fígado eventualmente presente não depende de afecção leprótica.

9^a — Mais de dois terços dos doentes de tipo lepromatoso que são os que, via de regra, apresentam lesões lepromatosas no fígado, nada sentiam subjetivamente. Os distúrbios subjetivos estavam presentes nos casos restantes, traduzindo-se por sensação de peso no epigástrico, dor no hipocôndrio direito e no epigástrico, sensação de repleição gástrica, anorexia, tonturas, indisposição física e sonolência.

10^a — Quando o fígado tomado pela lepra hepática é palpável, em menor número de casos a sua borda é espessada ou mesmo romba, e, na maioria das vezes, fina. A consistência é em geral aumentada. A borda

sendo romba e a consistência firme, pode fazer-se, com muitas probabilidades, o diagnóstico de amiloidose hepática. Relativamente raras vezes o fígado é doloroso ao exame palpatório.

11^a — O fígado nos doentes lepromatosos pode atingir volumes consideráveis e ultrapassar o rebordo costal até de 15 cm. Costuma aumentar de volume durante as reações lepróticas, tornando-se mais freqüentemente doloroso.

12^a — A icterícia pode ser observada nos doentes de lepra, mas esta não é responsável pelo seu aparecimento.

13^a — Em um único doente observamos cirrose hepática, acompanhada de sinais de estase da veia porta.

14^a — A reação do urobilinogênio (praticada em 1.049 doentes) e a prova de Hay foram positivas em reduzido número de lepromatosos (atingindo 4,7% dos casos) ; ainda em doentes desse, tipo clínico, com a pesquisa da urobilina na urina e com a prova da galactose as percentagens de exames positivos foram bem mais elevadas 17,7 e 20, respectivamente mas assim mesmo relativamente baixas, tendo em vista que os lepromatosos quase sempre têm seu fígado comprometido pela lepra. Podem ser explicados, tais resultados, pelo fato de a infiltração lepromatosa respeitar as células hepáticas na maioria dos casos. Relacionando os exames anátomopatológicos com o resultado da pesquisa do urobilinogênio (praticada em doentes que estavam à morte. deduzimos que esta é positiva quando no fígado existe intenso processo lepromatoso (infiltração e induração). A capacidade funcional compensadora do fígado, aliada ao seu poder regenerativo, concorre ainda mais para diminuir a percentagem de exames positivos ao se praticar a pesquisa da urobilinogenúria e as outras provas funcionais hepáticas.

15^a — Foi feita a dosagem da uréia em 31 doentes lepromatosos, e em 25 de tipo neural, estando diminuída, respectivamente, em 2 e em 1 caso. A dosagem do ácido úrico no sangue de 31 doentes lepromatosos evidenciou a retenção desse ácido apenas em um caso.

16^a — Em 70 doentes, a taxa de colesterol encontrava-se diminuída em pouco mais de um terço dos lepromatosos. O resultado desta prova está em desacordo com o tanto acentuado com os outros processos de exploração funcional, sendo provável que outras causas, além de uma possível disfunção hepática, devem entrar em jogo para explicar a hipocolesterolemia observada.

17^a — A entubação duodenal e a prova de Meltzer-Lyon foram feitas apenas em 7 doentes, sendo que em um deles verificou-se a presença de pús nas biles A e B.

18^a — Pela determinação da bilirrubina em 32 lepromatosos (pelo processo de Jendrassik e Cziike. verificou-se que o seu teor estava aumentado em 5 casos. Esse resultado põe em evidência a possibilidade de poder a lepra hepática determinar o aparecimento da assim chamada "icterícia latente". A reação de Hijmans v. d. Bergh (direta e indireta) foi negativa em 83 doentes L.

19^a — Foi negativa a reação de Takata nos 7 doentes em que foi praticada; a reação de Takata modificada por Ucko, feita em 102 casos, foi positiva em 3.

20^a — As provas do ácido salicílico e da santonina, praticadas em 10 e em 32 lepromatosos, resultaram positivas em 1 e em 11 doentes, respectivamente. Dentre os métodos empregados para explorar a função hepática, sobressaem os resultados obtidos com a prova da santonina, que resultou positiva maior número de vezes em comparação com os outros exames.

21^a — Tomando por base as pesquisas e provas funcionais hepáticas, e os exames histopatológicos, podemos afirmar que a função do fígado é relativamente pouco afetada pelo processo leprótico que nele se instala.

22^a — Os métodos de exploração funcional utilizados sendo negativos na maioria dos doentes com hepatomegalia leprótica, adquirem certo valor justamente pelo seu resultado negativo, prestando auxílio no diagnóstico diferencial. Além disso, traduzindo esses exames o estado funcional do tecido hepático, indicam a oportunidade de ser suspenso ou não o tratamento antileprótico, ao surpreender-se um aumento de volume do fígado ao exame físico.

BIBLIOGRAFIA

1. Andriani, S. — "Contributo alie studio delle alterazioni istologiche del fegato e della milza nella lebbra". *Pathologica*, 1922:14(322)221-230. Abstract in *Trop. Dis. Bull.*, 1923:20(6)495.
2. Annes Dias — "Função hepática e tuberculose: Lições de clinica médica". 1933, vol. IV, pág. 298.
3. Bechelli, L. M. — "Considerações sôbre alguns casos de esplenomegalia na lepra". *Rev. Paul. Leprol.*, 1935:2(4)213.
4. Bechelli, L. M. — "Sôbre a freqüência da esplenomegalia leprótica". *Rev. Bras. Leprol.*, 1936:4(2)203-209.
5. Berardinelli, W. — "Câncer do pancreas, icterícia, diabete, hipoglecemia". *Novoterapia*, dezembro, 1936, pág. 99.
6. Beurmann, Roubinovitch e Gougerot — "Autopsie de lèpre mixte: lesions viscerales: foie, rate et testicules lèpreux. La esclerose lèpreuse". *Ann. Dermat. et Syph.*, 1906:7,405-412.

7. Beurmann, M., Vaucher e Loroche, G. - "Deus cases de bacillémie lépreuse et de generalisation viscerale". Ann. de Dermat. et Syph., 1910:1,46.
8. Boinet, E. — "Recherches anátomo-pathologiques sur la lèpre". Marseille-Medical, 1927:64(18)822.
9. Brocq, L. — "Lèpre". *Precis-Atlas de Prat. Dermat.*, Gaston Doin, Edit. Paris, 1921, pág. 416.
10. Buen, E. e Sampelayo, H. — "La lepra y el problema de la lepra en Espanha". Madrid, Calpe, 1923, pág. 58.
11. Cardarelli - "Due diagnosi di cisti da echinococco del fegato. Lezione di clinica medica". Napoles, 1928, vol. IV, pág. 298.
12. Carrieu, M. e Anglada, D. — "Hepatite lépreuse à forme de cirrhose ascitique bivenueuse avec presence de bacilles de Hansen dans le parenchyme hepatique". Bull. Inst. Pasteur, 1913:11(18)801. Abstract Trop. Dis. Bull., 1913:2(2)63.
13. Clementino Fraga — "Doenças do fígado". Cia. Melhoramentos São Paulo, 3ª ed., sem data.
14. Cochrane, R. G. — "Lesions in leprosy". *Leprosy*, British Emp. L.R.A., Londres, pág. 7, 2ª ed. Não há referência no ano de publicação.
15. Cornil, V. e Suchard — "Note sur le siège des parasites de la lèpre" Ann. de Dermat. et Syph., Paris, 1881:(2)653.
16. D'Amato — "Le malattia del fegato. Pratt. Ital. di Med. Interna". Milão, Soc. Edit. Libreria, 3ª vol., pág. 377.
17. Danielssen, D. C. e Boeck, B. M. - "Anatomie pathologique. Organ.; abdominaux". *Traité de la Spedalskhed.*, 1948, pág. 225.
18. Darier, J. — (Compte rendu des travaux). "Conf. Intern. de la Lèpre", Berlin, 1897. *Anatomic Pathoi. Ann. Dermat. et Syph.*, 1897:8(3ª série)1149.
19. Deseaux, A. e Boutelier - "La lèpre". *Manuel Prat. de Dermat.* Masson et Cie., edit., 1932, vol. II, pág. 647.
20. Dom Sauton — "Bacteriologic et lesions anatomiques". *La Léprose*, Masson et Cie., edit. Paris, 1901, pág. 178.
21. Doutrelepont e Wolters, M. - "Beitrag zur visceralen". *Lepra. Arch. f. dermat. et Syph.*, 1896:34,55. Abstr.: *Ann. Dermat. et Syph.*, 1897:8,685.
22. Fischler, F. — "Urobilinogenuris in early diagnosis of liver diseases". *Deuts. med. Woch.*, 3-8-1934. Abstr. J.A.M.A., 6-10-1934, pág. 1907.
23. Fulde, W. — "Valore e metodo delle varie prove di funzionalitá epatica". *Gaceta Med. de Caracas*, 80-4-1936. Abstr. *Minerva Med.*, 18-3-1937.
24. Ghon — "Hígado (Lepra)". *Trat. de Anat. Patol.* Aschoff. Labor Edit, 1934, vol. II, pág. 927.
25. Giordano, V. — "Le malattie del fegato". *Monografia Opera Médica*. 1936, pág. 175.
26. Goldschmidt, J. — "La lèpre". Soc. d'Edit. Paris, 1894, pág. 28.
27. Gougerot, E. — "La lèpre". *Nouv. Prat. Demo.*, 1936, vol. III, pág. 881.
28. Henning - "Exploración funcional del hígado". *Trat. de Fisiol. Patol. especial*, de Becher e outros. Edit. Labor S.A., 1936, pág. 350.
29. Jairo A. Ramos e Alípio Correia Neto — "Manual de propedêutica do abdomen". São Paulo, Brasil, 1935, pág. 133.
30. Jeanselme, E. — "Des localisation du bacille de la lèpre dans les divers organes". *La Presse Médicale*, Paris, 1900:(101)375.
31. Jeanselme, B. — "Foie". *La lèpre*. Paris, 1934, pág. 458.

32. Jeanselme, E., Bloch, M., Blum, P. e Hutinel, J. — "Remarques anátomopathologiques au sujet de deux autopsies de lépreux". IIIe. Conf. Intern. de la Lèpre. Edit. J. B. Baillièrre et Fils. Paris, 1924, pág. 222.
33. Joseph, M. — "Ueber viscerale lepra". Arch. für Dermat. and Syph., 1897: 41,93. Abstr. Ann. Dermat. et Syph., 1899, 3ª série, tomo 10, 94.
34. Kalk, E. — "Ztschr. f. arztl. fortbild, 33:181-187, 1936. Abstr. Anuário de Med. em geral, pág. 730. Dick, Brown, Stound e Eusterman. Edit. Calvino e Melo Ltda., 1937, pág. 730.
35. Kauffmann, M. — "Trat. di Anat. Pat." - Fegato - Edit. Vallardi, Milão, 1915, p. 598.
36. Klingmüller, V. — "Die lepra". Coleção Jadasshon - 1930, X/2, pág. 379.
37. Kobayashi, Y. — "Leber". "Ueber die Viscerale Lepra" Monografia, 1929, pág. 19.
38. Leger, M. — "Localisations viscerales". Malad. Exot., 1928, vol. 6 bis, pág. 79.
39. Leloir, H. — "Traité Prat. et Théorique de la Lèpre". Paris, 1886, pág. 98.
40. Leloir, H. — "Études comparés sur la lèpre (Anatomic pathologique de la lèpre)". Comptes rendus. Soc. de Biol., 1885, vol. 37, 479.
41. Lemos Torres — "Diagnóstico etiológico de lues nos tumores abdominais". Anais Paul. de Med. e Cir., vol. XXI, nº 2, fev. 1930:21(2)33.
42. Manson, P. — "Leprosy" - Tropical diseases. W. Wood. New York, 1919, pág. 611.
43. Marchoux, E. — "La lèpre" - Maladies de la peau. J. B. Baillièrre et Fils. Paris, 1919, pág. 415.
44. Matthes, M. — "Diagnóstico diferencial de las enfermedades internas". 3ª edição. Edit. Labor S.A., Barcelona, 1932, pág. 559.
45. Mitsuda, K. — "The significance of the vacuole in the Virchow lepra cells. and the distribution of lepra cells in certain organs". Intern. Journ. Lepr., 1936:4(4)491.
46. Mitsuda, K. e Ogawa, M. — "A study of one hundred and fifty autopsies on cases of leprosy". Intern. Journ. Lepr., 1937:5(1)53.
47. Pimpini, A. — "La cirrose molle del fegato dei leprosi e le manifestazioni sena bacillo leproso in alcune forme di lepra creditaria". Giorn. Ital. delle Malat. Ven. e della Pelle, 1915:56,281.
48. Romeiro, V. — Exame do fígado. "Semiologia Médica". Liv. F. Alves, 1929, II vol., pág. 169.
49. Sabrazès, J. — "Leprose massive de la rate et du foie; pas de bacille de Hansen dans la bile". Compte rendu de la Soc. de Biol., 1925:93,1526.
50. Sahli - "Metodi d'esami clinici". Casa. Edit. P. Villardi. Milão, 1902, págs. 215 e 356.
51. Schaeffer, R. J. — "Die Visceralerkrankungen der Leprosen". Lepra. Bibliotheca Internationalis. 1.900:1(1 e 2)11.
52. Shaeffer, R. J.—"Leber". Lepra. Bibliot. Intern., 1900:1(1 e 2)28.
53. Sugai, T. - "La lèpre viscerale". Journ. Japon. de Dermat., pág. 187, fev. 1911. Abstr. Lepra Bibl. Intern., vol. XII, 1912:12,169.
54. Soule, M. H. — "The Wassermann reaction and the Kahn test in leprosy". Int. Journ. of Leprosy, 1935:3(2)181.
55. Stein, A. A. — "Zur morphologic de Viscerallepra." Arch. für Derm. and Syph., 1929, vol. CLVIII, pág. 450. Abstr. Ann. Dermat. et Syph., 1930:(2) 520.

56. Stengel e Kern — "Functional test and laboratory diagnosis in hepatic diseases". Nelson Loose. Leaf. Living Med. Edit. Thomas Nelson and Sons., vol. 5º, pág. 490.
57. Sticker, G. — "Anatomia patologica della lebbra". Malattie dei paesi tropicali. Mense. Turim, 1907, II vol., pág. 200.
58. Viola, G. — "Tratt. di Semiotica". Casa Edit. F. Vallardi, Milão, 1933, vol. 1, pág. 887.
59. Watson, A. F. — "Studies of urobilinogen" — 1937. Arch. Int. Med., 59: 206-231. Abstr. Anuário Méd. em geral, Dick, Brown e outros. Edit. Cal-vino e Mello Ltda., 1937, pág. 738.
60. Zenoni, C. — "Ricerche batteriologiche e isto-patologiche sopra un caso di lebbra nodosa". Giorn. Ital. delle Malatt. Ven. e della Pelle. 1904:45,22. Abstr. Lepra, Bibliot. Intern., 1904:4,269.
61. Giordano, V. — "L'epatalgia". Argomenti di farmacoterap., 1937, nº 1, pág. 5.
62. Lepehne, G. — "Afecções do fígado e das vias biliares". São Paulo, Cia.. Edit. Melhoramentos, 2ª ed., sem data.
63. Molinelli, E. A. e Royer, M. — "La urobilina y bilirubina sanguínea y urinária en la lepra". Rev. Soc. Argent. Biol., 1929:5,435.
64. Rotberg, A. — "Algumas pesquisas elementares de laboratório na RL". Rev. Bras. Leprol., 1936, vol. 4 (número especial), 109.
65. Pio Foá — "Trat. de Anat. Patologica per mediei e studenti". Vol. V, 1923, págs. 1 a 96.
66. Eppinger, H. — "Enfermedades del hígado". Labor, Buenos Aires, 1940, págs. 546 e 580.
67. Vilela, G. G. — "Bioquímica do sangue". Liv. Odeon Edit., Rio de Janeiro, 1941.
68. Heilmeyer, L. e Krebs, W. — "Bestimmung ederharmssäure in blutferum mit dem Seiss schem Stusenphotometer unter besonderer Berücksichtigung der ottischem Grunddiagem." Biochem. z., 1930:223, 365.
69. Vilela, G. G. e Castro, A. — "Le cholestérol et ses fractions dans le plasme des lépreux". Compte Rendus Soc. Biol., 1936:123,433.
70. Gomes, J. M. e Leitão Fº, C. A. P. e Wancolle, A. — Colesterinemia na lepra. Rev. Biol. e Hig., S. Paulo, 1927, vol. 1(2)39.
71. Vilela, G. G. e Castro, A. e Anderson, J. V. D. — "Lipemia na lepra". Rev. Bras. Leprol., nº 2, pág. 111, 1936.
72. Vilela, G. G. — "The biochemistry of leprosy". Intern. Journ. of Leprosy, 1938:6(1/2)61 e 223.
73. Souza Lima, M. — "Algumas observações bioquímicas e serológicas na lepra tuberculóide". Rev. Bras. Leprol., número especial, 1936, vol. 8, pág. 209.
74. Rotberg, A. — "A reação leprótica na infância e na adolescência". Rev. Bras. Leprol., número especial, 1936, vol. IV, pág. 213.
75. Urbach, C. — "Química médica". Edição E. Hahn & Cia., Viena e Lipsia, 1932, pág. 85.
76. Bohn, H. e Bieckenbach, O. — Ges. exp. med., 1930:71,566.