

ICTERÍCIA ESPIROCHÉTICA BENIGNA

Diagnostico pathogenico e etiologico

Lições dadas aos alumnos do IV anno medico da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em
24-V e 7-VI-40 pelo

PROF. A. DE ALMEIDA PRADO

Cathedratico de Clinica Medica

No curso de pathologia, a proposito das formas hemolyticas, já tratei, no presente periodo lectivo, das ictericias em geral. Na aula de hoje teremos oportunidade de estudar um caso concreto de uma especie rara no nosso meio e perfeitamente esclarecida; tanto no seu conceito pathogenico quanto na sua caracterização etiologica.

* * *

O doente, individuo moço, de 22 annos, brasileiro, solteiro, branco, entrou na enfermaria a 29 de abril do corrente anno, já com 7 dias de molestia.

A sua historia anamnestic, annotada minuciosamente pelo academico Pedro de Aquino Netto, é a seguinte. No dia 24 do referido mez, estando entregue a seus affazeres de caixeiro de armazem, sentiu abruptamente, após periodo inicial de arrepio de frio, dores de cabeça, a principio de fraca intensidade e localizadas, e logo depois generalizadas ao peito, á nuca, e por fim a todo o corpo. Sentia que lhe doiam principalmente os musculos, as pernas, as costas; a aggressão foi tão rapida que se viu obrigado, dentro de algumas horas, a abandonar o trabalho. Até ahi não experimentára nenhuma sensação hepatica dolorosa, nem symptomas outros que pudessem chamar a attenção para o aparelho gastro-intestinal. Os seus soffrimentos eram os habituaes do periodo de aggressão das infecções em geral — dores, asthenia, febré alta, perda do appetite. Chegando à casa acamou-se, depois de ingerir duas capsulas de *Instantina*, que lhe provocaram forte sudorese. No dia seguinte é que poudes ajuizar do seu verdadeiro estado de fraqueza. Ao tentar levantar-se, não o conseguiu fazel-o, tomado de vertigens e de inven-

cível abatimento. A inappetencia era completa, as dores musculares generalizadas e intensas. Experimentou comer alguma cousa e sobrevieram-lhe vomitos. Evacuou duas vezes nesse dia, fezes escuras, diarreicas, mas sem catharro e sem sangue. As urinas não apresentavam matiz icterico. A febre, todavia, proseguia alta. A sêde era imperiosa; a bocca e a garganta constantemente seccas e o corpo ardia em calor, calculando o doente que tivesse tido grandes hyperthermias. Duas capsulas de *Antigrippina*, tomadas então, não lhe provocaram nenhum beneficio. No quarto dia de doença appareceram-lhe, ao lado das myalgias, dores de fraca intensidade no hypochondrio direito, á altura do figado, continuas, mas que se incrementavam com a respiração e com os movimentos forçados. As urinas, a pouco e pouco, iam-se tornando mais carregadas e mais abundantes, exigindo micções frequentes, embora pequenas; as fezes continuavam diarreicas e pigmentadas. Não havia, comtudo, ao termo desse dia, nenhum signal visivel de ictericia e só no immediato, quinto dia de molestia, é que o doente notou a accentuada coloração amarellada de seus tegumentos, ao mesmo tempo em que as urinas se mostravam mais claras. O estado geral melhorára, a febre desaparecera; a anorexia, porem, mantinha-se absoluta. Qualquer cousa que ingerisse — mesmo agua — era vomitada, de mistura com um liquido verde-amarelado. As fezes continuavam sempre diarreicas e escuras.

Eram essas as condições do doente ao ser admittido na enfermaria.

Apresentava-se no momento grandemente enfraquecido, presa de dores generalizadas a toda a musculatura e de cephaléa gravativa, lingua suja, sem appetite, profundamente intoxicado e desinteressado de tudo. Mas, apesar disso, havia na sua physionomia, entremeiada ao colorido icterico, certa tonalidade avermelhada da epiderme, tanto que attribui logo a sua ictericia á variedade dita *rubinica* da impregnação biliar. Veremos a seu tempo a importancia que este facto tem no diagnostico.

As dores do quadrante abdominal superior direito e os vomitos tinham passado a occupar o primeiro plano; a apalpação da região hepatica era penosa; as excursões respiratorias profundas despertavam egualmente reacções dolorosas fortes. Os vomitos vinham-lhe sempre depois das refeições, mas qualquer movimento que fizesse — a passagem, por exemplo, do decubito supino para a posição erecta — era sufficiente para que elle rejeitasse um liquido esverdeado. Continuava a ter fezes coradas; as urinas, que não eram ainda muito carregadas, já tendiam no emtanto para isso; estavam *côr de chá*, na expressão do paciente. A ictericia havia se alastrado por todo o corpo — pelle e mucosas. Não havia, porem, nem prurido, nem bradycardia.

Apresentado retrospectivamente, no que toca á sequencia symptomatologica, vejamos agora o estado actual do doente.

Trata-se, como estas vendo, de um individuo moço e vigoroso, de bôa constituição physica, normotipo, um pouco desnutrido e ainda muito abalado, apesar das grandes melhoras que tem tido ao cabo de quasi um mez de internação hospitalar. Assim, devido á asthenia, ainda não pode andar desajudado de auxillio de outrem, mas já se alimenta bem e não vomita mais.

A respiração é de 22 movimentos por minuto, o pulso de 80 e a temperatura de 36°,6. Não ha ganglios palpaveis. A inspecção geral nada denota de anormal, afóra a ictericia, da qual ainda ha vestigios. Dentes bem conservados; lingua saburrosa. Amygdalas, seios da face e pharynge, sem anormalidades.

O interrogatorio, quanto aos seus antecedentes familiaes, é destituído de importancia.

A sua chronica morbida pessoal, ao contrario, é rica de informações uteis. Primeiro que tudo, pela sua profissão — caixeiro de armazem — trabalha habitualmente em um ambiente onde existe sempre grande quantidade de ratos; tem tido, ao demais, uma serie de infecções e intoxicações, que poderiam ter preparado o seu organismo para o acometimento actual. Ha 7 annos contrahiu infecção venerea, mal diagnosticada — pequena ulceração de bordas molles, que secretava liquido purulento — a que se seguiu o apparecimento de adenite satellite, não suppurada; ha 5 annos teve impaludismo e ha 3 colicas hepaticas; fumou e bebeu muito (cerca de 1/2 garrafa de aguardente ao dia) durante algum tempo, tendo deixado esses vicios de ha dois annos para cá, porque começou a sentir tonteiras e vertigens.

A revisão systematica do caso, aparelho por aparelho, seria fastidiosa, alem de offerecer escassa importancia clinica.

Lembremos, ainda assim, que o figado continua crescido e doloroso, excedendo de 3 dedos o rebordo costal e que o ponto vesicular é sensivel á pressão. O baço é palpavel, parecendo estar ligeiramente augmentado.

O aparelho cardio-vascular se resente até agora do insulto infeccioso recente: as bulhas estão abafadas e nota-se discreta hypotensão arterial (Mx. 10,5 e Mn 7,5).

O exame do systema nervoso merece particular registo. Se actualmente, sob este ponto de vista, está em perfeita normalidade, nos dias seguintes á internação, o doente, irritadiço e nervoso, insomne, apresentou signaes attenuados, porem nitidos, de irritação meningéa, quaes cephalaea, rigidez da nuca, difficuldade de extensão dos membros inferiores, manobra essa que lhe era dolorosa, em um esboço do classico signal de Kernig.

A urina, relativamente abundante (cerca de 1 litro por nocturno) e densa (1014), contem cylindros hyalinos e granuloses, pigmentos biliares e urobilinogeneo; microscopicamente é hematurica.

A uréa sanguinea súbiu a 0,60 por litro durante o transcorrer da doença.

Outros exames de laboratorio praticados deram os seguintes resultados:

Bilirubina no sangue — 12,1; prova da santonina, positiva; de Takata-Ara, negativa.

A intubação duodenal deu sahida immediata á bile B, antes mesmo da introdução do sulfato de magnesia; 8 minutos após, obtinha-se a bile C. O exame das biles A, B e C nada revelou digno destaque; em cultura cresceram raros bacillos coli.

A evolução do caso foi entrecortada por um accidente passageiro que imprimiu cunho diverso á ictericia. Esta, que vinha se caracterizando desde o inicio pela acholia fecal e ausencia de acidos biliares no sangue, como se podia inferir da falta de prurido e de bradycardia, de um momento para outro se transformou em outro typo: as fezes se descoraram, appareceu intenso prurido, o pulso desceu a 49, ao mesmo tempo em que surgiu um pequeno tumor sub-hepatico, no ponto vesicular, tumor globoso, muito doloroso, e que se desvaneceu, mais ou menos ao cabo de 3 dias. O pulso tambem logo retornou á casa dos 80; a ictericia porem, continuou por mais tempo.

Isto passou-se, approximadamente, no quarto dia de permanencia do doente na enfermaria, nos primeiros dias de maio, portanto.

E a bilirubinemia, calculada pelo methodo de Van den Bergh, apresentou modificações em sentido paralelo com os factos observados clinicamente: de *directa* e *immediata* a principio, com 12,1 mgrs.% passou á *directa* e *retardada*, com 8,2 mgrs.% e depois á *indirecta*, com valores successivos de 2,9, 1,52, etc., até a normalidade de 0,49 mgrs%.

O excellent graphico junto, que resume as determinações do teor bilirubinico e os resultados de outras provas praticadas no doente, feito pelo prestante auxiliar do nosso Serviço academico Paulo Dias da Silveira, objectiva claramente os dados acima expostos.

A evolução da doença, durante todo o estagio nosocomial do paciente, decorreu em completa apyrexia.

* * *

O primeiro problema a resolver, quando se acha em face de uma ictericia, é o de saber onde e por que mechanismo está se originando o pigmento, cuja excessiva passagem para o meio sanguineo constitue, senão o disturbio dominante, pelo menos o mais frisante symptoma da doença.

Para acompanhar bem o raciocinio necessario é, porem, remontar á origem normal do pigmento, isto é, á biligenia physiologica.

E' sabido que a bilirubina, unico elemento corante da bile, deriva da hemoglobina posta em liberdade pelo envelhecimento dos erythrocytos, uma vez que está provado que a urobilina, embora da mesma proveniencia, não tem nenhum poder tintorial.

12,1 mgrs. % Reação de Van den Bergh, direta e imediata

J. P. M. Maio-Junho de 1940
(Serviço do prof. Almeida Prado)

Bilirrubinemia

8,2 mgrs. % Direta e retardada

2,9 mgrs. % Indireta

1,52 mgrs. % Indireta

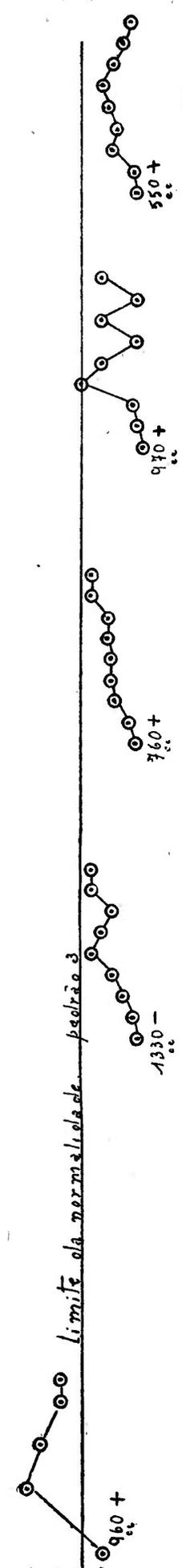
0,66 mgrs. % Indireta

1,13 mgrs. % Indireta

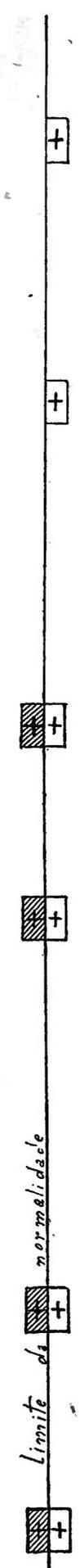
0,49 mgrs. % Indireta



Prova de Santonina



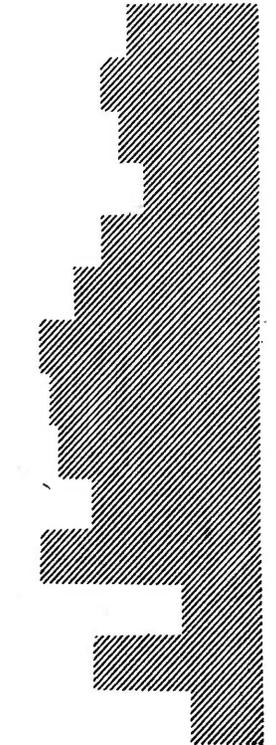
Urobi-
limo-
genio



Prova de Tokata



Volume
URINARIO



Paulo Dias da Silveira
1940

Mês Maio Junho
Dia 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8
(A.R.)

Liberada a hemoglobina, vae ao figado, onde se forma o pigmento, que em parte é eliminado pelas vias biliares, enquanto outra parte passa para o sangue, mantendo o teor da cholemia normal. De sorte que, para que haja ictericia, é imprescindivel a perturbação dessa sequencia physiologica, seja por abundancia do material enviado ao figado, seja porque a cellula hepatica, lesada, não consiga mais desempenhar o seu papel, ou ainda porque a bile, normalmente fabricada, não encontre o transito livre para a sua conveniente eliminação intestinal. Dahi os tres typos fundamentaes de ictericia: por excesso de offerta hemoglobinica, *ictericia hemolytica*; por lesão da cellula hepatica, *ictericia hepato-cellular*, e por obstaculo de escôamento, *ictericia mechanica ou de retenção*.

Cada um desses tres typos apresenta características proprias.

Na forma hemolytica, de que existem duas variedades, uma congenita e outra adquirida, a hyperhemolyse é o factor pathogenico essencial. A continua e excessiva destruição dos erythrocytos condiciona enorme sobrecarga funcional do figado; este, então, a despeito de integro, não é sufficiente para dar vasão a todo o material que lhe chega pela veia porta. Dahi a permanencia de certa quantidade de pigmento no sangue e ictericia.

Entendem alguns autores que o pigmento biliar — a bilirubina — já chega preformado ao figado, cabendo á cellula hepatica apenas a modesta tarefa de elemento excretor e não propriamente formador da bile. E' a theoria das ictericias endothelio-reticulares de Aschoff ou hepato-lienaes de Eppinger.

Outros pensam — e com estes parece que está a verdade — que não se pode excluir completamente o figado da função biligenica activa, mesmo nas ictericias hemolyticas. O pigmento formado fóra do figado, pela insignificancia em que é encontrado no organismo e pelas suas propriedades estructuraes, não pode justificar a intensidade da cholemia icterica, nem ser identificado á verdadeira bilirubina. Será um seu isomero talvez, de poder corante que se aproxima ao seu, mas não a mesma cousa. Mas de uma maneira ou de outra, a hyperhemolyse conserva sempre o papel predominante no desencadeamento do phenomeno icterico.

Já na *ictericia hepato-cellular* a função biligenica não é essencialmente affectada. A bile é formada normalmente; as lesões da cellula hepatica e das paredes dos canaliculos biliares, por ellas constituidas, abririam, porem, via para a diffusão do pigmento no sangue, conforme acredita Eppinger, quer através da inflammação dos capillares biliares — *colangiolite* de Naunyn —, lesão inflammatoria que alcançaria todos os conductos, até os mais finos capillares biliares, — *colangia de Umber* — quer, mais simplesmente, pela passagem directa da bile aos vasos lymphaticos e sanguineos á custa da *diapedese* de Krehl, ao passo que nos outros dois casos a estase biliar, e consequente reabsorpção do pigmento pelos vasos lymphaticos, explicaria o accesso do pigmento á circulação.

Alem desses, outros determinismos têm sido lembrados. A *parapedese* de Minkowski (1), por exemplo, appella para uma modificação estrutural das cellulas hepaticas, as quaes passariam a funcionar á manieira de *membranas semi-permeaveis*, permittindo o ingresso do pigmento biliar no meio sanguineo. Em condições physiologicas, a cellula hepatica excreta a bilirubina e os acidos nas vias biliares e lança a glycose na circulação. A *parapedese* assignala a inversão, em parte, dessa actividade bipolar.

A *paracholia* de Antic verifica-se, segundo a descreve Sinval Lins, (2), quando, havendo destruição necrotica das cellulas, se estabelece communicação entre o canaliculo, de um lado, e o vaso sanguineo do lado opposto, o que facilita novos caminhos para a penetração da bile na torrente circulatoria. O pigmento, então, em vez de procurar a vesicula, desvia-se do seu roteiro habitual, creando-se, assim, uma especie de circulação paradoxal da bile, da periphéria para o centro do lobulo.

As ictericias mechanicas são mais facilmente comprehensíveis: interrompido, pela obstrução, o livre transito da bile, o entrave imposto ao polo biliar faz com que toda a secreção cellular remonte á circulação. Rompem-se os canaliculos e a bile retida alcança o sangue por via lymphatica, ou talvez, mesmo, directamente, como accêita Lepehene. (3)

A lithiase biliar e o cancer da cabeça do pancreas são os factores mais communs desse typo de ictericia.

A antiga *ictericia catarral* entrava tambem no grupo das ictericias mechanicas, emquanto se acreditava, sob o influxo de Virchow, na existencia de uma *rolha de muco* obstruindo o choledoco.

Hoje admite-se que na lesão da cellula hepatica é que reside a verdadeira causa dessa entidade clinica.

Eppinger defende o principio de que o edema hepatico responde pelo apparecimento de todas as ictericias catarraes. Quaesquer que sejam as suas origens, a *hepatite edematosa*, como a designa Loeper (4), seria sempre a lesão hepatica fundamental das ictericias em apreço.

O melhor conhecimento da etio-pathogenia da inflammação serosa, entrevista desde Virchow, mas encarecida sobretudo pelos estudos de Roessle, veio, por assim dizer, renovar a concepção da velha ictericia catarral.

A lesão inicial seria a transudação do plasma nos chamados espaços de Disse, espaços intersticiaes comprehendidos entre as paredes capillares e entramento epithelial do figado, virtuaes em con-

(1) Apud — F. Rosenthal — Doenças do figado e das vias biliares. Traducção do Dr. Vasco Azambuja — Edição da Livraria do Globo — Porto Alegre 1936.

(2) Sinval Lins — Estudo clinico da febre amarella, in Archivos de Hygiene, Anno III n.º 1.

(3) G. Lepehne — Affecções do figado e das vias biliares. Traducção dos Drs. H. Jobim e Raul Margarido. Editora Cia. Melhoramentos de São Paulo.

(4) Maurice Loeper — Les Hépatites. Masson et Cie. Éditeurs — Paris — 1937.

dições de normalidade glandular. Modificações dos capillares — espessamento das paredes endotheliaes — e consequentes disturbios da vida cellular devidos á deficiencia de oxygenação local, justificariam as desorganizações anatomo-pathologicas consecutivas.

A inflammação serosa do figado representaria o transtorno capital da circulação intra-hepatica, mas seria, ainda assim, consequencia e não o movel primeiro do processo morbido, porque o edema visceral resultaria sempre de más condições circulatorias gerais, como o collapso e o estado de choque, por sua vez desencadeiados pela acção de agentes toxicos. Na pathologia humana, o colapso circulatorio seria deflagrado pelas infecções e intoxicações diversas. O uso da carne deteriorada, constituiria, por exemplo, consoante Eppinger, um factor importante. Experimentalmente, elle conseguiu realizar, mediante injeções de *histamina* e de *allylamina*, edemas hepaticos de localizações diferentes — na zona periportal ou na centrolobular — conforme a substancia empregada, chegando á conclusão de que a ictericia catarral é um edema toxico do figado. E' que o choque que a histamina provoca, affectando a permeabilidade do endothelio dos capillares, dá em resultado a sahida de plasma para fóra dos vasos, com augmento do fluxo lymphatico no canal thoracico, augmento consequente do retorno á circulação do liquido albuminoso transudado anteriormente.

Em sua these de docencia, Ulhôa Cintra (5) poz em destaque esse determinismo physio-pathologico das ictericias, empregando materias corantes, em experiencias em que demonstrou que tanto os corantes como o pigmento biliar voltam á circulação mercê do contacto intimo que então se estabelece entre os canaliculos e os espaços lymphaticos e, em casos mais graves, até com capillares sanguineos.

A ictericia catarral inclue-se, desse modo, entre as *hepato-cellulares*, o que, aliás, tambem attesta a positividade das provas funcçionaes do figado.

* * *

Clinicamente, a *ictericia hemolytica*, como processo principalmente hematologico que é, tem uma symptomatologia hepatica modesta. A hyperhemolyse acarreta o augmento do baço, a bilirubinemia e o exaggero da eliminação do bilinogeno na urina e nas fezes (hyperbilinia fecal é urinaria.)

Apparece a urobilinuria mas não a bilirubinuria.

Hematologicamente, ha signaes de anemia regenerativa — anisocytose, polychromatophíla, globulos vermelhos com substancia granulo-filamentar. Em geral, a hemoglobina é abaixo do normal,

(5) A. B. de Ulhôa Cintra — Contribuição para o estudo da exploração funcional do figado. These de livre docencia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — 1940.

não sendo raro, no entanto, observar-se casos sem anemia, com crase sanguínea normal, e até com polyglobulia e valores hemoglobínicos normaes ou mesmo superiores á media, de accordo com affirmação de Greppi. (6)

Os dados hematologicos, porem, de maior especificidade são a microcytose e a deminuição da resistencia globular (fragilidade globular) em face de soluções hypotonicas de cloreto de sodio. A prova da fragilidade globular, para ter valor absoluto, é necessaria ser praticada côm hematias lavadas, desplasmalizadas, todas as vezes em que o sangue total não demonstre nitidamente o phenomeno.

Nas formas adquiridas da doença, a auto-agglutinação das hematias do sangue total dos vasos, a presença de hemolysinas no sero e o typo da depreciação da resistencia globular, verificada somente *in vitro* e, sobretudo, na ausencia do plasma, imprimem ás suas reacções biologicas algumas características proprias.

Nas *ictericias hepato-cellulares* domina a insufficiencia hepatica.

O urobilinogeno, presente normalmente na urina, ao passo que a urobilina só apparece ahi quando ha lesão da cellula hepatica, é formado á custa da bilirubina intestinal. A urobinuria confirma pois, á um tempo, a permeabilidade das vias de excreção biliar e o soffrimento da cellula hepatica. De facto, nas ictericias hepato-cellulares, encontram-se urobilinuria e ausencia da achólia fecal, o que accusa lesão do elemento nobre, com preservação das vias eliminadoras. A bilirubinemia é de verificação constante, mas a bilirubinuria é em geral escassa. O mesmo acontece aos saes biliares, presentes no sangue e quasi sempre ausentes na urina. Não ha, portanto, relação directa entre o gráo de concentração do pigmento no sangue e na urina. Mas onde essa opposição assume particular evidencia é no confronto entre as ictericias hemolyticas e mechanicas. Nas primeiras, as fezes são hypercoradas, existe intensa urobilinuria, a esplenomegalia é de regra; mas não existe a bilirubinuria, não obstante as altas cifras de bilirubina no sangue, isto é, não obstante a bilirubinemia, nem os symptomas — prurido, bradycardia — decorrentes da passagem dos acidos biliares na circulação.

Nas segundas, não se verificam, ao contrario, as reacções generalizadas dos systhemas sanguineo e reticulo-endothelial. Não ha hypermegalia, nem os signaes de hyperhemolyse. Dominam, ao revés, os signaes obstructivos: as fezes são acholicas, as urinas escuras, ricas de pigmento, bilirubinuricas; não existem a urobilogenuria e a urobilinuria, porque, cessado o accesso da bile ao intestino, cessa tambem a formação do urobilinogenio, que se faz normalmente á custa da bilirubina da bile. A presença dos acidos biliares no sangue explica o apparecimento do prurido e da bradycardia.

(6) Enrico Greppi — Ittero emolitico, in "Le Emopatie. Trattato de Ferrata", volume secondo — Parte I. Societé Editrice Libraia. Milano — 1934.

Neste typo icterico, a bilirubinuria é proporcional á bilirubine-mia, ao passo que no hemolytico não se dá a passagem do pigmento na urina, seja qual for o indice de concentração que elle alcance no sangue.

Chegamos agora ao ponto mais obscuro no estudo das ictericias: porque, em determinadas circumstancias, a bilirubina, existente embora em alto teor na circulação, não é eliminada pelas urinas, enquanto em outras eventualidades essa eliminação se faz obrigatoriamente?

A concepção de uma dualidade pigmentar foi sempre a que occorreu, para a interpretação do facto. As ictericias *hemapheica* e *bilepheica* de Gubler, *ortho* e *metapigmentares* de Hayem, não são mais do que a expressão doutrinaria da hypothese desse duplo mechanismo originario da bilirubina.

Para fins praticos, a reacção de van den Bergh, a despeito das criticas que lhe têm sido feitas, resolve parcialmente a velha contenda. A reacção permite reconhecer, nas suas tres modalidades, *immediata directa*, *immediata retardada* e *indirecta* — as tres situações clinicas correlatas, de ictericias mechanicas, parenchymatosas e hemolyticas. No primeiro caso obtem-se, com o reactivo diazoico, uma cor avermelhada, que attinge logo a sua tonalidade maxima; no segundo, só se observa o mesmo phenomeno após repouso prolongado e no terceiro mediante a precipitação do extracto do soro pelo alcohol.

Estudos recentes demonstraram que a *bilirubina dita de estase* (mechanica) e a *funcional* (hemolytica) coexistem sempre, sendo que a reacção apenas põe em evidencia a predominancia de uma dellas sobre a outra.

Ao lado da bilirubina franca, unica de origem hepatica, ha sempre outra dissimulada, de proveniencia diversa (baço, figado, tecidos), o que a technica de Weltmann e Jost permite reconhecer. Para estes autores, a bilirubina de adsorpção seria a mesma transformada pelos tecidos quando a bilirubigenia hepatica deminue ou quando, em outros casos, não se verifica mais o escoamento de bilirubina no sangue normalmente. Assim, se a bilirubinemia hepatica decresce, a percentagem da de adsorpção se eleva e, ao contrario, quando a bilirubina dos tecidos baixa, a hepatica augmenta.

Existe, pois, um determinismo regulador da biligenia, de dupla origem, hepatica e dos tecidos.

O que a reacção directa de van den Bergh destaca — escrevem Aussanaire e Albreux-Fernet — é tão somente a preponderancia da bilirubina hepatica nas ictericias mechanicas e da bilirubina dissimulada nas ictericias dynamicas, mas não a exclusão de uma em favor da outra. Em todo processo icterico existem as

(7) M. Aussanaire et Michel Albreux-Fernet. — Bilirubinemie, in "Congrès International de l'Insuffisance Hépatique" — Vichy, tomo II, A. Wallon Éd. Paris — 1937.

duas, uma em estado evidente e outra em estado que diríamos potencial, recondito.

Esta longa, mas necessaria digressão, vae nos servir para interpretarmos agora as variações de typo da curva cholemica do nosso doente.

Como vemos no graphico, transições subitas, de valor numerico e de modalidade reaccional, caracterizaram-lhe a evolução icterica. No que toca á quantidade, as cifras iniciaes — 12,1 mgrs.%, 8,2 mgrs.% de bilirubina no sangue — marcam uma bilirubinemia muito intensa. A reacção de van den Bergh dósa em unidades. Uma unidade é dada convencionalmente pela intensidade colorimetrica de uma solução de bilirubina calculada, a qual encerra um milligrammo de pigmento em 200 c.c. de liquido. Normalmente, a bilirubina existe no sero, sob a forma de traços, em quantidade de 1 a 1½ unidades. (Rosenthal). Uma unidade van den Bergh corresponde, portanto, a 5 milligrs. por litro. Temos dahi que a bilirubinemia normal deve ser de 5 a 7,50 mgrs., approximadamente, por litro. No nosso doente, tivemos 12,1 por % ou seja 121 milligrs., por 1.000, o que, traduzido na notação de van den Bergh, dá 24 unidades.

E quanto ao typo, de *directa* e *immediata* passou a *directa retardada* e por fim a *indirecta*. E' preciso notar, porem, que a primeira reacção praticada já apanhou o doente no quarto dia de enfermaria, nos primeiros de maio, (vide graphico), época em que elle apresentou os accidentes clinicos — tumor no hypochondrio, bradycardia, prurido, fezes acholicas — typicos das ictericias obstructivas. E' quasi certo que elle tenha tido, a essa altura, uma verdadeira colica obstructiva, lithiasica ou de outra origem. O passado do doente e as colicas hepaticas que elle soffreu ha 3 annos depõem no mesmo sentido, da interveniencia de um factor obstructivo, passageiro, na sua doença actual.

A reacção *directa retardada*, que se verificou em seguida, é a que especifica bem a natureza *hepato-cellular* da sua ictericia. Demais, a presença de pigmentos na urina, a coloração intensa das fezes e a positividade da prova da santonina não consentem duvidas a respeito.

A reacção *indirecta* observada ao termo da doença deve accusar a predominancia da bilirubina dos tecidos sobre a hepatica, no momento em que o pigmento começou a encontrar franca sahida pelas vias biliares. A facilidade com que se obtiveram as tres biles, A, B e C, parece trazer certo apoio a este ponto de vista. Realmente, a bile B veio antes mesmo da introdução do sulfato de magnesia e ao cabo de 8 minutos já se tinha a bile C.

A ausencia completa de todos os estygmas clinicos e hematologicos — baço grande, fragilidade globular, microcytose etc. — da ictericia hemolytica a afasta por completo das cogitações, não se podendo attribuir á *forma indirecta* da reacção de van den Bergh nenhuma significação hemolytica no presente caso.

Até aqui vimos a maneira de reconhecer-se pathogenicamente os processos ictericos.

A analyse dos elementos etiologicos que condicionam o apparecimento das differentes ictericias occupará de agora em diante a nossa attenção.

O problema, depois da exposição feita, se encontra simplificado.

Definida a natureza infecciosa e hepato-cellular da ictericia do doente e assignalados, como ficaram, os traços de sua symptomatologia, devemos cuidar agora de ajustar uma e outros a um agente causal que abranja todos os componentes clinicos — ictericia, dores musculares, azotemia, reacção meningéa — dentro de sua esphera de actuação. Ora tres doenças, sobretudo, estão nessas condições: a febre amarella, a septicemia colibacillar e a espirochetose de Inada e Ido.

A febre amarella é, como os outros dois estados morbidos citados, sobretudo, uma hepato-nephrite e como elles tambem se investe da singularidade de apresentar, após periodo febril de invasão, uma phase de apyrexia, eminentemente toxica e que causa, quasi sempre, a morte do paciente.

Mas se em certos casos o systema, nervoso é acomettido, segundo provam os symptomas — delirio, agitação e convulsões — os signaes meningeos são de extrema gravidade e estranhos ás formas habituaes da doença.

Na septicemia colibacillar pode concorrer uma triade symptomatica — ictericia, meningite, nephrite — que compõe um todo semelhante ao do nosso doente e a apyrexia é ahi tão constante que Hanot e Boix attribuiram ao colibacillo propriedades hypothermicas, opinião refutada por Widal e Lemierre (8), que correlacionaram o facto á insufficiencia hepato-renal, sempre existente na forma generalizada da infecção.

May e Boulin acompanharam um caso de ictericia grave com septicemia, simulando o quadro da espirochetose ictero-hemorrhagica, cuja etiologia colibacillar, no dizer de Pasteur Vallery-Radot, (9) ficou provada irrefutavelmente.

Em 1927 passou pelo nosso Serviço um caso mortal de septicemia colibacillar, a que dei então publicidade (10), com meningite, ictericia e apyrexia. Esses casos são, porem, de prognostico as mais das vezes lethal. Demais a hemocultura, a soro-agglutinação, a prova do desvio do complemento e a pesquisa do agente incriminado nas fezes e na urina, permittem, por via de regra, assentar a noção etiologica.

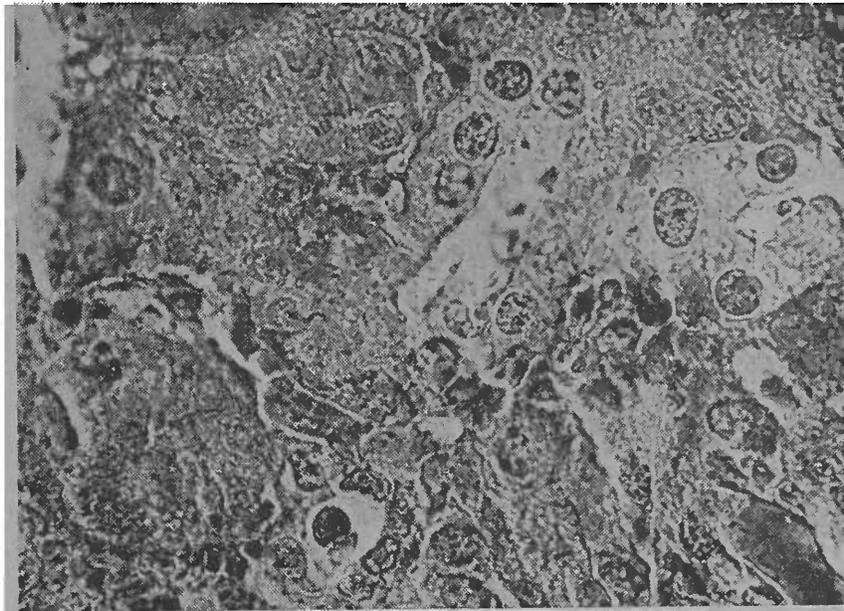
(8) F. Widal, Lemierre et Brodin — Quatre cas de septicemie colibacillaire — Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 Juillet — 1920 e F. Widal e A. Lemierre — Septicémies colibacillaires — Gazette des Hôpitaux, n.º 81 — 19 Juillet — 1904.

(9) Pasteur Vallery-Radot — Hépatonephrites aiguës. "Problèmes actuels de Pathologie Médicale" — Troisième série. Masson et Cie. Éditeurs — Paris — 1934.

(10) A. de Almeida Prado. Dois casos raros de meningite (De etiologia colibacillas e mixta: meningococcia em associação pyogenica). "Pathologia e Clinica". Editora Scientifica Brasileira — 1929.

Em todo caso, a pratica dos exames complementares attinentes á situação se impunha. Tocava ao laboratorio a vez de contribuir com o seu contingente ao esclarecimento diagnostico.

O Dr. Luiz de Salles Gomes, que se prontificou a fazer os exames, encontrou, ao ultramicroscopio, primeiro no sedimento urinario, elementos de aspecto do *Leptospira*, porem já sem movimentos. Repetidas as pesquisas, conseguiu, finalmente, pela inoculação de urina do doente em cobaia, resultados positivos de identificação do *espirocheta*. As cobaias morreram 7 dias depois da inoculação, com ictericia e nephrite. Em cortes dos rins dos animaes injectados, dos quaes juntamos uma microphotografia (Fig. 1), viam-se facilmente e com toda clareza os *espirochetas ictero-hemorrhagiae* de Inada e Ido.



(FIG. 1)

Descrevem-se, classicamente, tres periodos na espirochetose hepatica: de *incubação*, *pre-icterico* e de *ictericia*. O primeiro, logo após a contaminação, periodo clinicamente latente; o segundo, correspondente á invasão, de infecção propriamente dito, com dores em que predominam principalmente as myalgias, com reacção meningéa, — rigidez da nuca, signal de Kernig, rachialgia, vomitos — e com azotemia inicial; o terceiro de ictericia franca, phenomenos hemorrhagicos é complicações renaes de hepato-nephrite (urinas cheias de saes e de pigmentos biliares, oliguria, anuria, albuminuria, hematuria microscopica, cylindruria, azoturia e espirochéturia).

Depois installa-se uma phase de cura aparente — *periodo apyretico intermediario* — de 3 a 4 dias, approximadamente, em seguida ao qual a doença retoma o seu rythmo, com rapida reascensão

da temperatura e reaparecimento de todos os signaes de infecção — dores, symptomas nervosos, asthenia etc. — para finalizar por uma segunda crise, que se observa, em geral, ao cabo de 20 a 25 dias e que marca o fim da doença.

O nosso paciente apresentou, como vimos, toda essa symptomatologia, porem abreviada.

Os signaes de invasão, a rachialgia, as myalgias, a asthenia, a reacção meningéa, a azotemia (0,60 de uréa sanguinea), as urinas ricas de pigmentos, hematuricas microscopicamente, a cylindruria e a espirocheturia figuraram, como deveis estar lembrados, uma a uma, na integração do seu quadro clinico. Mas não se verificaram nem phenomenos hemorrhagicos, nem a crise interposta habitualmente no transcorrer da doença.

A tonalidade da ictericia tem igualmente importancia diagnostica. A colocação da face dos pacientes, longe de ter o amarello esverdeado proprio da ictericia commum, apresenta-se, como succedeu ao nosso doente, vermelho-alaranjada, numa gradação indecisa entre “o amarello da impregnação biliar e o vermelho da congestão, por vasodilatação cutanea”. É a ictericia “*flamboyant, grenade mûre*”, dos autores francezes, á qual se refere Ramond (11).

A evolução em tres phases, que ahi fica ligeiramente resumida, nem sempre se verifica. Ao lado dos casos paradigmaticos, ha outros em que a symptomatologia se restringe a uma ictericia infecciosa benigna — assim foi o nosso — e outros em que os symptomas apparecem dissociados de seus componentes fundamentaes. Troisier, (12), por exemplo, estudou a *meningite espirochética* isolada, sem ictericia, mas que reproduz na cobaia uma ictericia mortal, tal qual na forma *ictero-hemorrhagica* completa.

Hegler (13) diz que a ictericia pode faltar em 30 a 60% dos casos, sendo que os casos anictericos se distinguem pela benignidade evolutiva. Assim tambem o apparecimento da nephrite é defectivel. Walch-Sorgdrager, de Amsterdão, em 232 observações de molestia de Weil relata 41, ou seja 17,5%, em que não haviam signaes de nephrite (Hegler).

Porisso capitulei o nosso caso de *ictericia espirochética benigna*, denominação que me pareceu mais conforme á realidade. *Espirochetose ictero-hemorrhagica* não foi, porque faltaram os symptomas hemorrhagicos. Doença de Weil ou de Mathieu-Weil, respeitando-se a prioridade da descripção do autor francez, tambem não cabe, porque o que esses observadores assignalaram foi especialmente um typo

(11) L. Ramond — Spirochétose ictéro-hémorrhagique. “Conferénces de Clinique Médicale Pratique”. Neuvième série. Vigot Frères Editeurs — Paris — 1931.

(12) J. Troisier — La spirochetose méningée — in “Questions Cliniques d’Actualité” — 4.^a serie — Masson e Cie Éditeurs — Paris — 1934.

(13) C. Hegler — Ictericia infecciosa (Molestia de Weil) — Klinische Woch. n.º 46 — pag. 1461 — 18-XI-1939.

clínico característico, de longo percurso e com a recaída obrigatória, que não houve também no nosso doente. O que observamos foi uma forma, a bem dizer, abortada, da infecção.

Em compensação, ha outros casos em que a infecção se protrahe por muito tempo — mais de tres mezes na observação de Garnier e Reilly — constituindo a *espirochetose de forma prolongada* (Widal e May (14)).

De difficil entendimento é razão pathogenica da pausa intercalada entre o primeiro e o segundo surto da doença, phenomeno que se verifica egualmente na recrudescencia febril e dos signaes cerebraes na forma meningéa da espirochetose, e como nesta eventualidade não existe nem retenção de saes biliaries, nem azotemia, causas invocadas por certos autores para explicar o facto, força é recorrer-se a outras probabilidades pathogenicas. Troisier lembra a intervenção de nova espirochetemia ou o advento de uma reacção de sensibilização do organismo em face do virus espirochético. Para Chabrol (15), a propria evolução do parasita esclarece mais simplesmente e com maior fundamento o phenomeno. Tal como acontece na febre recorrente, cujo agente etiologico, o *espirillo de Obermeir*, mantém certo parentesco com elle, o *Leptospira ictero-hemorrhagiae* percorre no organismo humano um cyclo, predeterminado pelas suas characteristics biologicas e que confere o rythmo febril e infeccioso á doença. No primeiro periodo febril, é possivel encontrar-se o parasita na circulação, conforme provam os resultados positivos da hemocultura; já no periodo seguinte, de apyrexia e de eliminação renal, somente o producto da centrifugação urinaria é capaz de evidenciar-lhe a presença no sedimento. Demais, os differentes methodos empregados na pesquisa dos parasitas, tanto a procura *directa*, que põe á mostra os espirochetas nas urinas, no residuo de centrifugação urinaria ou, ainda, pela inoculação de urina, de sangue ou de liquido cephalo-racheano em cobaias, quanto os processos *indirectos*, que se assentam no sero-diagnostico e na prova das immunizinas, affirmam, pelas phases em que se succedem, que o parasita existe no sangue e no liquor somente no periodo infeccioso puro, verdadeiramente septicemico, em data do primeiro ao sexto dia. Depois, do sexto ao decimo dia, coincidindo com o inicio da phase clinica remissiva, ha um silencio completo nas provas de laboratorio. Do decimo ao decimo quarto dia, em pleno periodo de acalmia, começa a surgir a positividade das reacções de immunidade, parallelamente ao encontro dos espirochetas nas urinas.

O *sero-diagnostico*, ou melhor, a *espiro-agglutinação*, repousa nas mesmas bases da reacção de Widal para a febre typhoide.

(14) F. Widal e E. May — Spirochétose ictéro-hémorrhagique. — Pathologie du foie et des voies biliaries, in "Nouveau Traité de Médecine de Roger, Widal, Teissier" — fascicule XVI — Masson et Cie Éditeurs. — Paris — 1928.

(15) E. Chabrol — Les ictères infectieux — in "Problèmes Actuels de Pathologie Médicale". Masson e Cie Editeurs — Paris — 1931.

A prova das *immunizinas* ou *reação de immunização* consiste na protecção á cobaia, na qual se injecta o *leptospira*, á custa do soro de doentes, com 15 dias, pelo menos, de evolução. Se a prova é positiva, isto é, se se trata realmente da *espirochetose*, o soro do doente protege a cobaia, enquanto os animaes testemunhas (que não receberam o soro) succumbem; em caso contrario, a reacção deve ser interpretada como negativa, não confirmando, portanto, a existencia evolutiva de infecção espirochética.

No nosso doente, vimos que o parasita foi encontrado na urina, ja sem movimento, ao primeiro exame. Esse resultado, por si só, não significaria grande cousa, porque a passagem na urina dos espirochetas do smegma prepucial é capaz de desvirtuar o valor da verificação; mas a demonstração, feita pela prova da inoculação em cobaias, de que os leptospira, ahí encontrados, estavam em função pathogenica activa, e a presença dos parasitas em cortes do rim do animal, ratificam peremptoriamente a natureza espirochética da sua ictericia.

* * *

Resta a solução do problema epidemiologico.

Como teria se infectado o paciente?

O elemento causal da molestia de Weil — o *espirochéta ictero-hemorrhagico*, do genero *Leptospira* —, descoberto quasi simultaneamente por Inada e Ido nas minas do Japão e por Whlenhuth e Fromme, Hübener e Reiter durante a guerra de 1914 na Allemanha, é facilmente reconhecivel, cultivavel e transmissivel aos animaes de laboratorio, o que permittiu a reprodução experimental da doença e a comprehensão do contagio na especie humana.

O espirochéta é encontrado nos terrenos humidos e alagadiços (interiores de minas e de galerias de exgottos), nas aguas polluidas e onde quer que haja ratos, que são, como se sabe, os hospedadores intermediarios do virus. A espirochetose é uma doença primaria dos ratos, que conservam a infecção em estado latente, sem phenomenos morbidos de monta. O exame serologico de 29 ratos vivos dos caes de Hamburgo, praticado de junho a setembro de 1935, demonstrou a Graetz que 22 delles (72%) apresentavam agglutinação positiva para o *espirochéta ictero-hemorrhagiae*. (Hegler). O rato portador do virus inquina e pollue, por meio das urinas, as aguas, onde o homem, por sua vez, vae contrahir a infecção. O contagio interhumano é raro; conhecem-se, no emtanto, alguns casos em que elle se deu. Assim refere Hegler o caso de um medico militar que se infectou com a urina de doente. O contagio accidental, de laboratorio, tem sido assinalado excepcionalmente. Draisie, comtudo, cita numerosos casos de infecção em laboratorio (por jactos ou deglutição de material infeccioso). É interessante que Ruge (16), de quem tira-

(16) H. Ruge — Molestia de Weil. Die Medizinische Welt — n.º 49, pag. 1547 — 9-XII-1939.

mos a informação, admitindo que a infecção se dê pela penetração do virus através das mucosas (da conjunctiva, da bocca etc.) e de pequenas excoriações da pelle, e mesmo da pelle integra, mas não do tubo gastro-intestinal, porque o succo gastrico o destroe rapidamente, accete a possibilidade da via digestiva, no que concerne á infecção de laboratorio.

Do ponto de vista epidemiologico, dois são os fócios mais frequentes de contagio: os rios (*epidemias balnearias*) e os lugares em que existem ratos.

Ricardo Jorge observou uma epidemia devida á contaminação de agua potavel por urina de ratos (Fonte dos Anjos em Lisboa), com 126 casos e 33 mortes (Ruge).

Agua, ratos e agglomerações humanas constituem os pontos de partida das infecções epidemicas. Porisso a infecção é commum durante ás guerras e nos quarteis, sendo hoje considerada uma verdadeira doença militar.

O nosso paciente contrahiu a sua ictericia, seguramente, dos ratos com os quaes tem vivido ultimamente em constante contacto, conforme consta de sua historia anamnestic.

* * *

O prognostico, como se póde deprehender da presente explanação, é variavel de caso para caso: Ha-os gravissimos, rapidamente mortaes; ha formas abortivas, monosymptomaticas, e casos leves, quasi indignantaveis.

O exame serologico de 240 trabalhadores de exgotto, de Hamburg, deu 15 resultados positivos, em pessoas sãs, tidos como "*immunizações mudas*" (Hegler), por infecções que passaram despercebidas.

É o que acontecia, provavelmente, no Rio de Janeiro, ao tempo da febre amarella: os naturaes do lugar adquiriam immunidade á custa de surtos amarillicos fugazes, despresentidos, mas sufficientes para garantir a resistencia futura contra a doença.

* * *

O tratamento, finalmente: ha a therapeutica symptomatica e a especifica.

A primeira attende principalmente as reacções organicas em foco em cada caso: função cardiaca, eliminação urinaria, insufficiencia hepatica, estado meningeo etc.; a segunda se propõe atacar o virus.

São indicados, portanto, os cardio-tonicos, injeções de insulina, 10-15 unidades 2 vezes ao dia, glycose por via oral ou rectal, intu-

bação doudenal, opotherapia hepatica; em caso de chloropenia, clysteres salinos após previa sangria, regimen pobre em gorduras e proteínas e rico em hydratos de carbono de facil digestão. O pyramido ou a salypirina combatem efficazmente as myalgias, sobretudo a caracteristica dor nas pontorrilhas. Para alliviar os phenomenos meningiticos é aconselhavel a puncção.

Os preparados chimiotherapicos, arsenicaes, bismuthicos e outros, não deram resultados clinicos apreciaveis.

A therapeutica especifica é pouco usada, pelas difficuldades praticas, mas é de inegavel valor curativo. O soro de convalescentes, empregado precocemente e em altas doses, a transfusão sanguinea de doadores que tenham tido a infecção recentemente, são encarecidos por Hegler.

Whlenhuth recommenda calorosamente o soro de coelhos immunes, concentrado, de fabricação de "*Behring-Werke*", em doses de 20-50 c.c., por via intramuscular, repetidos, se necessario e possivel, antes do quarto dia de doença.

As *vaccinas polyvalentes* garantem a prophylaxia do mal. Segundo Ruge, graças a esse methodo, Wani conseguiu, em uma mina japoneza, reduzir a 0,13% (5 casos em 3.655 trabalhadores) a percentagem que em outra mina, sem vaccinação, foi de 1,12% (70 casos em 6,266 homens).