

hypotheses, que podem aventar-se sobre as intoxicações nos hepáticos.

A presença dos elementos da bilis no sangue não póde explicar a produção destes symptomas. Com effeito a intoxicação experimental pelos cholatos não resulta comparavel aos phenomenos da ictericia grave, podendo faltar naquella as intensas convulsões, a agitação e a febre. De resto observam-se estes symptomas em doenças quasi anictéricas, onde porém as cellulas hepáticas attingem o maximo de degenerescencia e de destruição, não sendo pois as condições favoraveis para a produção de grandes quantidades de cholatos. É a destruição das cellulas hepáticas que deve ter grande valór, sendo conhecidas as importantes e variadas funções do figado no metabolismo. Nalguns casos interveem ainda factores de ordem infecciosa; exemplifica Krehl com a atrophia amarella aguda do figado, que Meder e Marchand attribuem a processos bacterianos, e com a infecção das vias biliares na retenção biliar chronica. Taes sam algumas das eventualidades a considerar, não se tratando talvez de processos univocos.

Pelo que diz respeito aos estados hemorrhagicos tambem é manifesta a incongruencia entre a intensidade da ictericia e a presença de cholatos no sangue, por um lado, e a produção dos phenomenos hemorrhagicos por outro.

É de ha muito conhecido o facto de numerosos ictericos apresentarem grande tendencia para hemorrhagias, que, ou se produzem espontaneamente evolucionando sob o quadro duma diathese hemorrhagica, ou apparecem durante intervenções cirurgicas e por vezes como consequencia immediata destas. As hemorrhagias cholemicas dos hepáticos, rebeldes á therapeutica hemostatica apesar dos progressos incertos que neste sentido teem sido realizados, sam tanto mais delicadas na prática cirurgica que faltam por vezes, antes da operação, quaesquer signaes que levantem a suspeita duma hemophilia

icterica. A maior parte dos ictericos não apresenta com effeito manifestações algumas de diathese hemorrhagica, tendo sido notado que a tendencia para as hemorrhagias, tanto quanto se pôde concluir da experiencia clinica, de modo nenhum se revela com o seu maximo de intensidade naquelles doentes em que a ictericia mais se accentua; pelo contrario, bastante independente do grau de ictericia, tem-se manifestado aquella tendencia electivamente nos casos designados como de ictericia grave, cholemia da nomenclatura alemã. Esta designação de cholemia, como Quincke muito bem accentua na Encyclopedia de Nothnagel, presta-se a confusões; com effeito pôde considerar-se assente a noção de que o excesso de acidos biliares no sangue não é o factor unico, nem tam pouco decisivo, na producção deste complexo symptomatico, mas que um desvio funcional do figado determina a formação de productos toxicos, por emquanto desconhecidos, que promovem o estado morbido que a escola alemã tem designado sob o nome de cholemia. Dahi a substituição proposta por Quincke que preferiu designar este estado morbido por intoxicação hepatica.

As hemorrhagias cholemicas acompanham-se de lesões sanguineas que a litteratura francêsa geralmente reporta a um trabalho de Emile-Weil (1) que reconheceu o atraso da coagulação do sangue nos estados hemorrhagiparos, suppondo em causa perturbações funcçionaes ou alterações hepaticas primitivas ou secundarias.

Era porém aquisição scientifica antiga da escola

(1) Emile-Weil, *La coagulation du sang dans les états hémorrhagipares*. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXI, pag. 558. 8 de dezembro de 1906.

de Schmidt que os saes biliares retardam notavelmente a coagulação do sangue. Esses trabalhos fôram parcialmente confirmados por Morawitz e Bierich (1) que publicáram sobre a pathogenia das hemorrhagias cholemicas uma importante memoria elaborada na Clinica medica de Strassburgo, nesse tempo dirigida por Krehl.

Sam as seguintes as conclusões deste documento classico.

Em muitos ictericos, provavelmente na maioria, é normal a duração da coagulação do sangue, não ha tendencia para hemorrhagias. Nos cholemicos em que se revela uma tendencia para hemorrhagias, encontra-se fortemente diminuida o coagulabilidade do sangue, frequentemente de 3 vezes o normal. Este atraso da coagulação não póde reportar-se a uma acção directa dos saes biliares, porque, em primeiro logar, nem sempre se póde estabelecer uma coincidencia deste phenomeno com a intensidade da ictericia, e, em segundo logar, dá-se a acção anti-coagulante da bilis e dos cholatos apenas numa concentração tam elevada, como nunca se attinge no sangue. (O mecanismo do obstaculo á coagulação constituido pelos cholatos corresponde ao dos saes neutros, portanto, não a quantidade, mas a concentração dos cholatos é que se torna decisiva, dando-se em primeiro logar um obstaculo á produção do fibrinfermento).

O atraso da coagulação na cholemia tambem não resulta da falta de fibrinogenio, mas da produção lenta do fibrinfermento. Parece tratar-se especialmente duma falta de thrombokinese.

Para a explicação da diathese hemorrhagica dos ictericos é indispensavel admittir alterações vasculares. É provavel que exista uma dependencia, ainda desconhecida, entre a diminuição de coagulabilidade e lesões vasculares.

O atraso na coagulação consecutivo a desvio funcional do figado obedece a um mecanismo diverso daquelle que se realiza

(1) Morawitz e Bierich, *Ueber die Pathogenese der cholämischen Blutungen*. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 56, pag. 115, 22 de novembro de 1906.

na coagulação retardada dos cholemicos. É portanto provavelmente indirecta a relação entre as affecções hepaticas e a diathese hemorrhagica e atraso de coagulação nos cholemicos.

Embora a causa do impedimento relativo da coagulação se não possa procurar directamente nos cholatos, é porém possível que a intensidade ou a duração da ictericia influa por alteração do sangue ou dos vasos na produção das hemorrhagias cholemicas.

Regeitada a supposta cholemia physiologica da escola de Gilbert, analysada a cholemimetria de Gilbert, Herscher e Posternak, a substituir com vantagem pela technica de Hamel-Posselt nos casos raros em que se torne necessario confirmar pelo laboratorio o diagnostico clinico da presença de elementos biliares no sangue (1), e apresentado o conceito de cholemia segundo a nomenclatura alemã, analysemos a noção da cholemia simples familiar, que, pretendendo explicar toda a pathologia hepatica, a pouco ou nada se reduz sob esse ponto de vista.

Gilbert, desejando tudo abranger na sua concepção proteiforme da cholemia simples familiar, que é afinal tudo quanto ha de mais complexo, vae a ponto de attribuir tambem ao grau immediato de cholemia, à ictericia chronica simples, uma grande importancia para as determinações morbidas do figado.

Ora succede, como veremos, que Chauffard (2) deu a demonstração pathogenica do character hemolytico dalgumas ictericias anatomo-pathologicamente

(1) Como não aceito a cholemia physiologica, inutil será acrescentar a este respeito, como se lê sempre nos trabalhos da escola de Gilbert, cholemia pathologica.

(2) Chauffard, *Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte*. Semaine Médicale, 1907, pag. 25 a 29.

descriptas por Minkowski (1), Vaquez e Giroux (2), e comprehendidas sob a rubrica ictericia chronica simples, uma das hypercholemias de Gilbert.

Dahi resultou que Gilbert, talvez para conservar a unidade das suas hypercholemias, passou a admittir para ambas uma hyperhemolyse como seductora hypothese, abandonando assim a sua primitiva opiniao segundo a qual a cholemia familiar e a ictericia chronica simples teriam por causa uma menor vitalidade dos ductos biliares, uma tendencia para formas ligeiras de angiocholite chronica, e talvez ainda um desvio congenito na funcção do parenchyma hepatico.

Suppõe-se num artigo de Starkiewicz (3), de janeiro deste anno, que Gilbert ainda se circum-screve á sua opiniao inicial, pois se diz: — «Quant à l'étiologie de leurs observations, M. M. Gilbert et Lereboullet tendent vers la théorie de Hayem-Lévy, infection légère de fines voies biliaires, assez forte pour provoquer la cholémie, mais pas suffisante pour causer la cholurie» —.

Mas a verdade é que Gilbert tem admittido desde 1907 (4), como hypothese pathogenica, a hemolyse e a tendencia hereditaria congenita para uma excessiva

(1) Minkowski, *Ueber eine eigentümliche hereditäre Form von Splenomegalie mit chronischem Ikterus*. Verhandlungen des 18. Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1900. Semaine médicale, 1900, pag. 149.

(2) Vaquez et Giroux, *Ictère chronique acholurique avec splénomégalie; ses relations avec l'anémie hémolytique*. Semaine médicale, 1907, pag. 551.

(3) Starkiewicz, *Sur la pathogénie de l'ictère acholurique congénital*. Revue de Médecine. Paris, 10 de janeiro 1909, pag. 68.

(4) Gilbert, *Les trois cholémies congénitales*. Soc. méd. des hopit. 15 de novembro 1907. Semaine Médicale, 1907, pag. 563.

destruição sanguínea e resultante hyperprodução biliar. A estados hyperhemolyticos graduados corresponderia primeiro a cholemia familiar, depois a ictericia chronica simples, que apparece para Gilbert como exagero em dois graus do supposto estado physiologico.

Ora Chauffard affirma num artigo recente (1) que a theoria hemolytica não abrange a cholemia familiar, cuja pretendida autonomia clinica o autor de resto acceta.

Nestas condições, o que pensará actualmente Gilbert, como conceito pathogenico, da sua cholemia familiar?

Voltou muito simplesmente á sua primitiva opinião, como deprehendo dum relatorio recente (2), no qual a cholemia simples familiar reaparece como constituindo o terreno por excellencia da diathese de auto-infecção, admittindo-se a eventualidade da cholemia simples familiar ser a expressão duma auto-infecção já realizada.

Tanta fluctuação de opiniões não depõe muito, a meu vêr, a favor dum typo clinico cuja autonomia se pretende affirmar, um pouco *a priori*.

De resto, assim como a pathogenia dissociou o supposto bloco — cholemia simples familiar e ictericia chronica simples — desfazendo tambem, como veremos, a supposta unidade nosologica desta ultima, assim tambem tenho a impressão de que a clinica

(1) Chauffard, *Les ictères hémolytiques*. Semaine médicale, 1908, pag. 52.

(2) Gilbert, Carnot e Jomier, *Traitement de la lithiase biliaire*. Congrès français de Médecine. Dixième session. Rapports. pag. 174, Genebra, setembro de 1908.

promove o desmembramento do hybridó conceito que a cholemia simples familiar representa.

Neste desmembramento, que no estado actual julgo poder esboçar, e que de futuro, com toda a probabilidade, se ha-de confirmar, figuram, a meu vêr, tambem os estados hemorrhagiparos, cujo estudo se inicia, merecendo as geraes attenções de clinicos e experimentadores.

E assim, se a escola de Gilbert inscreve no quadro da cholemia simples familiar, como dissemos (pag. 107), uma tendencia especial para as hemorrhagias, e aventa a hypothese de que muitas fórmas de hemophilia, pathogenicamente quasi desconhecida até ha pouco, deveriam antes ser consideradas como casos de cholemia familiar de fórma hemorrhagica, deve oppôr-se a estas considerações — por um lado a noção clinica e experimental da incongruencia entre a intensidade da ictericia e a diathese hemorrhagica, que frequentemente tambem complica a cholelithiase, sendo portanto encontrada na supposta cholemia simples, e — por outro lado a conclusão de que trabalhos modernos deixam antever a pathogenia da hemophilia, que parece sahir do estreito ambito duma doença do sangue para constituir não um episodio da cholemia simples familiar, mas uma anomalia commum a todos os tecidos do organismo, e que consistiria num desvio da actividade chimica e fermentativa do protoplasma.

Com effeito, um trabalho recente de Morawitz e Lossen (1) da Clinica medica (Krehl) e da Clinica

(1) Morawitz e Lossen, *Ueber Hämophilie*. Deutsches Archiv

pediátrica (Feer) de Heidelberg, apresenta elementos importantes para o estudo deste delicado problema, que tem sido bastante prejudicado pelo desconhecimento exacto do mechanismo da coagulação normal do sangue, apesar das acquisições scientificas de Schmidt, Hammarsten, Arthus, Fulde e Spiro, e Morawitz.

Fõram os recentes trabalhos de Sahli (1) e de Weil (2), mas especialmente os de Sahli, que iniciáram os progressos na pathogenese da hemophilia, reconhecendo-se em casos typicos de hemophilia hereditaria o atraso da coagulação do sangue.

Sahli formulou a suspeita de que a menor coagulabilidade do sangue na hemophilia resulta de anomalias na producção do fibrinfermento. Por exclusão de partes, admittiu Sahli a hypothese de que, entre os factores necessarios para a formação de fermento, apenas a thrombokinase (substancias zymoplasticas de Alexandre Schmidt) fornecida pelas cellulas, se produz na hemophilia com excessiva lentidão ou em quantidade insufficiente; embora formule outras eventualidades é esta a hypothese que considera mais provavel.

Weil suppõe porém que uma parte das manifestações, especialmente a coagulação retardada, depende da presença no sangue de substancias que se oppõem á coagulação.

Dahi o interesse do citado trabalho de Morawitz e Lossen sobre a conhecida familia Mampel de Kirchheim (arrebaldes de Heidelberg), que desde 1827 tem sido objecto de investigações sobre a hemophilia.

für klinische Medizin. 94. Band. 1. u. 2 Heft., pag. 110.— 15 de setembro de 1908. Desenvolvimento duma communicação anterior: Morawitz e Lossen (Heidelberg), *Untersuchungen an einem hereditären Bluter*. Verhandlungen des 25. Kongresses für innere Medizin, pag. 552.— Vienna d'Austria, abril de 1908.

(1) Sahli, *Ueber das Wesen der Hämophilie*. Zeitschrift für klinische Medizin. 56. pag. 264 (citado por Morawitz).

(2) Weil, Société médicale des hopitaux de Paris. 26 de outubro de 1906 e 18 de janeiro de 1907.

A recente memoria de Morawitz e Lossen insere, com effeito, a confirmação experimental da hypothese inicialmente emittida por Sahli, de que na hemophilia se dá um obstaculo á produção de fibrinfermento por falta de thrombokinese. Trata-se por tanto, em principio, da mesma lesão que Morawitz e Bierich, num trabalho já citado (pag. 127), reconhecêram na diathese hemorrhagica dos cholemicos. Lá, como aqui, levanta-se o problema de saber se esta anomalia do sangue é a causa unica da hemophilia ou se não haverá paralelamente alteração vascular.

Embora se não possa afirmar por emquanto que a falta de thrombokinese no sangue dos hemophilicos é a causa unica da hemophilia, parece comtudo que se trata do factor o mais importante na pathogenese da hemophilia. Este dado é de toda a importancia, pois que a thrombokinese ou as substancias de acção semelhante não se encontram sómente no sangue, mas representam tambem productos protoplasmaticos geraes, tendo sido encontrados em todos os tecidos onde a sua investigação tem sido feita (Rauschenbach, Morawitz, Nolf).

Ha portanto na hemophilia um desvio chimico (fermentativo) hereditario do protoplasma dos elementos figurados do sangue, mas talvez tambem das cellulas de todo o organismo. Esta viciação traduz-se por um enfraquecimento da acção coagulante das cellulas (falta de thrombokinese). As substancias que retardam a coagulação não desempenham papel algum na pathogenese da hemophilia; inclusivamente parece que faltam ou que se encontram diminuidas no sangue dos hemophilicos as substancias, normalmente existentes, que retardam a coagulação.

A incerteza da synthese nosologica de Gilbert, que estamos analysando, decorre evidente da seguinte noção á qual nos referimos (pag. 104) traçando o quadro da cholemia simples familiar.

Segundo Lereboullet, poderia a cholemia pathologica excepcionalmente faltar ou conservar-se minima, em consequencia de certas condições, taes como a tuberculose, a acção do tratamento e finalmente a insufficiencia hepatica, que determinaria um grau mais ou menos accentuado de acholia pigmentar; a

cholemia poderia tambem por vezes ser intermitente.

Portanto, se na cholemia simples familiar pôde faltar o unico symptoma que tem sido considerado constante — a cholemia, se a cholemia simples familiar é a expressão concreta do terreno hepatico de Glénard (como pretende Ridnick), e se é a condição clinica que precede a cholelithiase, a cirrhose, o carcinoma e o kysto hydatico do figado, mais ampla se torna a noção nosologica em analyse.

Consideremos successivamente estes diversos aspectos.

Ha uma critica, em parte exagerada, de Gautrelet com a qual não posso concordar completamente. O conhecido analysta de Vichy escreve (1): — «La réaction analytique: coloration bleue de l'urine en présence d'acide nitrique nitreux a, en effet, prêté à une confusion regrettable.

Elle a fait édifier au professeur Gilbert toute une théorie pathogénique qui, à mon sens, pêche absolument par la base; je veux parler de la cholémie familiale.

Pour le professeur Gilbert tout individu offrant dans son sang ou dans son urine une coloration bleue en présence de l'acide nitrique nitreux fait de l'ictère, qui est acholurique si cette réaction se manifeste seulement dans le sang et non dans l'urine.

Eh! bien, pour moi, l'ictère acholurique n'existe pas!

Toutes les fois que la coloration verte seule

(1) Emile Gautrelet, *Physiologie urosémiologique*. Paris, 1906, pag. 132.

caractéristique des pigments biliaires en présence de l'acide nitrique nitreux est trouvée dans le sang, on la retrouve aussi dans l'urine».

Apesar da consideração que me merecem os trabalhos de Gautrelet, não posso concordar com estes dois ultimos periodos, poisque varias vezes tive occasião de verificar o contrario. Assim, por exemplo, num caso de cholelithiase antiga, da clinica do sr. Prof. Daniel de Mattos, foi possivel constatar por um lado a ausencia de pigmentos biliares na urina (1), e por outro lado a presença da coloração verde, typica da reacção de Gmelin, no sôro do sangue, correspondendo até a cholemia neste caso á elevada concentração relativa de 21% ou 1 para 1.900 de concentração absoluta (technica de Gilbert e Herscher) e a uma coloração icterica muito accentuada nos tubos centrifugados (technica de Posselt).

Existe portanto a chamada ictericia acholorica, e a escola de Gilbert teve o merito de chamar a attenção para a sua frequencia, embora creando a discutivel entidade nosologica cholemia simples familiar.

É tambem apenas parcialmente verdadeira a apreciação clinica que Gautrelet faz da ictericia familiar.

Com effeito, diz Gautrelet, que a leitura do conjuncto dos diagrammas dos diversos autores, que teem escripto sobre a cholemia familiar, revela não só congestão hepato-esplenica, mas tambem

(1) Analyse completa praticada pelo sr. Charles Lepierre, Chefe do Laboratorio de Microbiologia e Chimica biologica.

augmento de volume do baço incidindo especialmente sobre a sua extensão em altura.

Gautrelet, considerando com Bianchi este ultimo signal como pathognomonic da syphilis, conclue nos seguintes termos: — «Pour moi, donc, l'ictère familial serait un trouble fonctionnel hepato-splénique d'origine syphilitique par hérédité, puisqu'on le trouve chez de tous jeunes enfants».

Embora convencido de que muitas observações, em que tem sido feito o diagnostico de cholemia simples familiar, não passam de casos de syphilis congenita, não aceito, porém, de modo algum a identificação entre a syphilis e a cholemia familiar, complexo clinico que comprehende varios outros estados morbidos.

Assim, por exemplo, não só por syphilis hereditaria, mas tambem por anomalias congenitas, por vezes familiares, das vias biliares tem sido descriptas formas familiares de ictericia congenita, nas quaes a necropsia tem permittido reconhecer: angiocholecystite, obliteração do choledoco e do hepatico, dilatação das vias biliares, cirrhose biliar secundaria.

Menciona casos antigos dessa ordem uma estatistica de Courvoisier (1), em que sam incluidos 17 com obliteração congenita do choledoco, 15 do hepatico na sua maioria com oclusão do choledoco. Casos semelhantes se encontram em Harley (2) e numa recente observação de Glaister relativa a uma

(1) Courvoisier, *Zur Pathologie und Chirurgie der Gallenwege*, Leipzig, 1890.

(2) Harley, *Die Leberkrankheiten*, Leipzig, 1883.

familia, na qual entre 8 creanças morreram 5 por occlusão congenita do choledoco, sem que na familia houvesse syphilis.

Mathieu (1) dedica uma interessante memoria a estas anomalias congenitas, e Würtz (2), referindo um caso de fórma hemorrhagica, conclue, com Beneke (3) que a atresia das vias biliares principaes não é uma determinação heredo-syphilitica, mas uma anomalia congenita.

Mas, a meu vêr, grande numero de observações da chamada cholemia simples familiar sam casos nitidos de cholelithiase, isto é, de cholecystite com ou sem angiocholite, pois que, como veremos, é insubsistente a distincção entre lithiase septica e lithiase aseptica.

Antecipando conclusões, reconheço com effeito que a cholecystite pôde determinar a cholelithiase e esta, por seu lado, produzir novamente cholecystite recidivante.

Os dois conceitos, cholecystite e cholelithiase, combinam-se por tal fórma que a inflammação primitiva da vesicula biliar pôde ser clinicamente indifferençavel da cholecystite calculosa, embora esta possa, por vezes, diagnosticar-se pelas colicas biliares anteriores.

Na grande maioria dos casos parece tratar-se de

(1) Mathieu, *Rétrécissemens non néoplasiques des voies biliaires principales*. Revue de Chirurgie 1908, tome XXXVII, n.º 1.

(2) Würtz, *Eine Missbildung als Ursache unstillbarer Blutung beim Neugeborenen*. Medizinische Klinik, 27 de dezembro de 1908.

(3) Beneke, *Die Entstehung der kongen. Atresie der grossen Gallengänge*. Marburg 1907.

cholecystite calculosa, mas a cholecystite e a angiocholite sem lithiase tendem a perder muito da sua supposta raridade, como parece resultar, por exemplo, de dois trabalhos da Clinica cirurgica de Riedel (1), um de junho de 1908 e outro de ha poucos dias. Aos ultimos 65 operados de Riedel com lithiase biliar, contrapõem-se no mesmo periodo 11 doentes com cholecystite acompanhada ou não de angiocholite mas sem concreções; destes 11 doentes soffriam 5 de cholecystite, 6 simultaneamente tambem de angiocholite, mas nestes ultimos ha dois não operados, faltando portanto a respectiva confirmação do diagnostico.

A leitura das observações clinicas e do quadro nosologico traçado pela escola de Gilbert auctoriza-me a formular, ácerca das relações entre a cholemia e a cholelithiase, a enunciada conclusão, que as ideias pathogenicas da propria escola tambem confirmam, como se vê pela seguinte passagem de Lereboullet: «a cholemia familiar é a manifestação provavel duma infecção das vias biliares, embora minima», falando-se noutros trechos em angiocholite chronica como conceito pathogenico.

Sendo na minha opinião a cholemia familiar ge-

(1) Riedel, *Ueber Cholecystitis und Cholangitis sine concremento*. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 19. Band. Heft 1 (junho de 1908).—*Neue Erfahrungen ueber Cholecystitis und Cholangitis sine concremento*. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 29. Band. Heft 2 (maio de 1909). — Riedel lembra porém que é necessario apreciar com reserva os primeiros casos. Assim, houve tempo em que, no abdomen, tudo quanto fosse susceptivel de torção se torcia: ansas intestinaes, appendices epiploicos, kystos de ovario, etc; agora só estes é que se torcem.

ralmente uma cholecystite ou uma angiocholite, é claro que não passará duma phantasia considerar, com a escola de Gilbert, a cholemia familiar como o substractum dum supposito terreno hepatico no qual a cholelithiase se desenvolveria.

Se Lereboullet pode afirmar, como dissemos (pag. 106), uma relação entre a appendicite e a cholemia simples familiar, é porque esta ultima abrange, como temos dito, no seu conjuncto de syndromas, numerosos casos de cholelithiase constituída. Ora a coexistencia duma cholecystite e duma appendicite, a cholecysto-appendicite, é por tal fôrma frequente, que se não pôde considerar como casual a associação destas lesões.

Embora tivessem sido descriptos alguns casos de cholecystite sob a fôrma de appendicite, é certo que tinham passado despercebidas as relações entre estas duas localizações infecciosas, assim como a sua associação num mesmo doente.

Parece que Tripier e Paviot (1) fôram os primeiros a mostrar a frequencia e a origem das alterações simultaneas da vesicula e do appendice.

Depois, foi esta interessante questão clinica estudada em França por Dieulafoy (2) e na Alemanha por Becker (3), que reuniu 34 casos de Müller,

(1) Tripier et Paviot, *Peritonite sous-hépatique*, Paris.

(2) Dieulafoy, *Communication sur l'association de l'appendicite et de la cholécystite*. Académie de Médecine, Séance du 17 juin 1903. — *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1906, 7^e leçon. — *Manuel de pathologie interne*, 1908, tome deuxième, pag. 957.

(3) Becker, *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, janeiro de 1903.

Kehr, Riedel, Czerny, Retter, Sonnenburg, Beck, etc. No anno immediato dedica Levy (1), em these inaugural, um estudo de conjuncto a este importante problema clinico.

Accumulam-se nas revistas scientificas novos casos desta associação morbida, que nada tem de excepcional.

Na minha pequena serie de observações de cholelithiase, inscrevi ha dias um interessante caso de cholecysto-appendicite com evolução alternativa das manifestações vesiculares e appendiculares.

Reservando a analyse pathogenica e semiologica da cholecysto-appendicite para o estudo das complicações da lithiase biliar, limito-me aqui a estas summarias considerações que a aproximação estabelecida pela escola de Gilbert entre a appendicite e a cholemia simples familiar me suggeriu.

Nas mesmas condições desta relação entre a cholemia e a appendicite, tambem não tem valor a affirmação de que a cholemia simples familiar representa o terreno hepatico em que o carcinoma electivameute se produz.

Com effeito, por um lado, numerosos doentes comprehendidos sob o diagnostico de cholemia simples familiar não passam de arthriticos. Ora as relações entre o arthritismo e o carcinoma sam demasiado conhecidas para que seja necessario insistir nellas.

Por outro lado, numerosos cholemicos familiares de Gilbert sam infectados chronicos das vias biliares,

(1) Lévy, *Essai sur la cholecysto-appendicite; association de la cholecystite et l'appendicite*. These de Nancy, 1904.

e sam conhecidas as relações, que já foram enunciadas na pag. 7 sobre a rubrica 19, entre a cholelithiase e o carcinoma.

O cancro das vias biliares attinge de preferencia os doentes que já teem soffrido de lithiase, e a coexistencia das duas affecções tem-se affirmado com tal frequencia, que a maior parte dos autores modernos considera o neoplasma como uma complicação dos calculos.

Assim, por exemplo, relativamente ao cancro da vesicula, sam bastante elucidativos os seguintes numeros da these de Cotte :

Courvoisier:	em 103 casos de cancos,	calculos em 90 casos
Zenker:	» 48 » » »	» » 47 »
Heddacus:	» 24 » » »	» » 21 »
Fleig:	» 107 » » »	» » 100 »
Schubert:	» 17 » » »	» » 16 »
Zanowsky:	» 41 » » »	» » 40 »

Goldammer, da Clinica de Kummell, reconhece que a proporção de carcinomas secundarios á lithiase é de 61,5 0/0, ao passo que Brat apresenta a percentagem de 95 0/0

Tem-se levantado a objecção de que os calculos poderiam ser consecutivos ao tumôr e resultarem do obstaculo ao curso da bilis, causado pelo neoplasma. Mas, segundo Berthold, que se occupou recentemente deste ponto numa dissertação inaugural de Munich, encontram-se calculos em 95 0/0 dos casos de carcinomas primitivos da vesicula, ao passô que esta percentagem é apenas de 15 0/0 aproximadamente nos carcinomas secundarios. Ora, se os calculos fossem consecutivos á lithiase, dever-se-hiam encontrar em proporção igual em ambos os casos.

O terreno hepatico, definido, segundo a escola de Gilbert, pela cholemia simples familiar seria ainda um terreno hydatico.

A referida these de Ridnick, enuncia, com effeito, como dissemos (pag. 111), que os kystos hydaticos do figado não se desenvolvem muitas vezes senão em individuos anteriormente predispostos pela cholemia familiar.

Não me parece que se possa ligar valor a semelhante hypothese.

Diz-se, por exemplo (pag. 73 da these): — «malgré la fréquence relative des causes de contamination, les kystes hydatiques sont dans nos pays relativement rares» — e pretende-se explicar a producção dos kystos, invocando um terreno especial tam frequente que delle se diz (pag. 8): — «Ils (Gilbert et Lereboullet) ont, à ce propos (terrain biliaire), insisté sur l'extrême fréquence de la cholémie simple familiale».

Tambem me não parece demonstrativa a affirmacão (pag. 73) de que tem sido reconhecida a existencia de signaes de cholemia familiar anteriores aos primeiros symptomas do kysto hydatico do figado, pois que se escreve (pag. 15) que os kystos hydaticos exigem por vezes muitos annos para o seu desenvolvimento, e que esta longa latencia explica em parte a raridade do kysto em individuos novos. Como se pôde portanto assegurar que não existia já o kysto na epocha em que se descrevem os symptomas cholemicos, que podem muito bem ser secundarios ao kysto?

Nada mais natural do que a producção de symptomas dessa ordem pela compressão que o kysto realiza, favorecendo tambem esta circumstancia a infecção biliar com todas as suas consequencias;

cholecystite, angiocholite, cholelithiase propriamente dita, cirrhose biliar e carcinoma. Dahi tambem as frequentes combinações entre o kysto hydatico e estas affecções que, a seu turno, quando inicialmente determinadas, tambem podem, é claro, crear por vezes uma predisposição para a echinococcose, enfraquecendo o orgão alvejado, o que é diverso do que admittir um terreno hydatico tendó por base a cholemia simples familiar.

Não é muito accentuada a cholemia destes doentes. Assim, por exemplo, numa doente operada, ha mēses, na Clinica cirurgica escolar, por um antigo e volumoso kysto hydatico do figado, reconheci uma concentração absoluta da bilirubina de 1 para 11.400, ou 3,5% de concentração relativa (technica de Gilbert, Herscher e Posternak).

Se a escola de Gilbert invoca a cholemia simples familiar para definir um terreno hepatico favoravel á producção duma cirrhose, é porque se estabeleceu uma confusão deploravel.

Não me refiro a algumas cirrroses por infecção, que, relacionadas com processos de angiocholite ou de lithiase, sam complicações desses processos inflammatorios, em que a cholemia, em maior ou menor grau, é um frequente episodio da doença.

Tenho em vista o conjuncto de cirrroses hepaticas para as quaes Gilbert e os seus discipulos julgam dever apresentar a cholemia familiar como factor predisponente, tanto cirrroses biliares, como cirrroses chamadas alcoolicas designação a substituir com vantagem pela de cirrroses toxi-alimentares na nomenclatura de Emile Boix.

A confusão que se estabeleceu foi a seguinte. Como muitos cholemicos de Gilbert sam arthriticos,

que, tanto em França como entre nós, se encontram em grande numero, chegou-se a ponto de considerar a noção de cholemia familiar como a expressão do terreno hepatico concebido por Glenard no estudo do arthritismo, e subordinou-se a cholemia familiar ao arthritismo.

Esta ultima hypothese não é porém accetavel, embora muitos cholemicos sejam arthriticos.

Com effeito o hepatismo de Glenard (1), considerado como desvio chronico da nutrição, que tanto pôde ser hereditario como adquirido, reveste, segundo alguns (2), dois aspectos diversos: 1) a fôrma cholemica, e sob esta rubrica tem sido inscripta a cholemia simplès familiar de Gilbert e Liereboullet, e 2) a fôrma uricemica, que corresponde ao arthritismo dos autores francêses e á antiga lithemia de Murchison (3).

(1) Glénard, *Les ptoses viscérales*, Paris 1899.

(2) Rolleston, *Diseases of the liver, gall-bladder and bile-ducts*. Philadelphia, Nova York, Londres, 1905, pag. 39.

(3) O conceito da lithemia de Murchison (*Croonian Lectures*; Royal College of Physicians, 1874. *Diseases of the Liver*, 1877), admittia um estado de deficiencia congenita, muitas vezes hereditaria, da capacidade hepatica, em virtude da qual as suas funcções estariam sujeitas a perturbações por desvios de regimen. Como resultado desta insufficiencia hepatica produzir-se-hia no figado acido urico, em lugar de urêa, sendo aquelle lançado no sangue. Como consequencias da lithemia, enumerava Murchison estados diversos como dypepsia, constipação, gotta, calculos urinarios, calculos biliares e doencas renaes agudas e chronicas. Esta theoria, inadmissivel no estado actual, tem comtudo aspectos interessantes, como as relações entre o figado e a gotta. É com effeito conhecida a importancia do metabolismo intermediario na gotta e a interferencia do figado no metabolismo intermediario (Bickel und Wohlgemuth, *Die Rolle der Leber in intermediären Erweisstoffwechsel*. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Wiesbaden, 1908).

A cholemia familiar e o arthritismo sam portanto apresentados como entidades nosologicas differentes, embora se não possa excluir a eventual combinação do arthritismo com o syndroma cholemico.

Estabelecida aquella supposta relação, comprehende-se pois como a cholemia familiar tambem foi invocada especialmente na pathogenia das cirrroses biliares, como diathese de infecção biliar, devida a uma fraqueza congenita do epithelio dos canaes excretorios da bilis, embora, na phrase de Emile Boix, pareça que na pathogenia das cirrroses tudo depende antes da propria cellula hepatica.

É que, dum modo geral, as cirrroses hepaticas teem sido consideradas como produzindo-se nos arthriticos, admittindo Hanot, a caracterizar a diathese, uma vulnerabilidade maior do tecido conjunctivo com tendencia para a hyperplasia, para a transformação fibrosa, vulnerabilidade geralmente congenita, mas por vezes adquirida, como o proprio arthritismo.

Ao lado do arthritismo e da hypothetica diathese de Gilbert figura o interessante conceito de Gioranni que assignala nos cirrhoticos um desenvolvimento anormal da linha xypho-ombilical em relação á linha ombilico-pubica, e que incrimina, na pathogenia das cirrroses, os intensos phenomenos congestivos do figado, quando se realiza este desenvolvimento exagerado do abdomen superior, assim como o chamado lymphatismo hepatico.

Conclue-se pois que faltam por completo elementos para que a cholemia simples familiar possa ser considerada como a expressão clinica dum terreno hepatico no qual tão variadas affecções se manifestariam.

Alguns processos morbidos enunciados pela escola de Gilbert desenvolvem-se de preferencia em terreno arthritico, outros, como a ictericia catarrhal, como a cholelithiase, como numerosas cirrhosos biliars, não precisam de modo algum, para se produzirem, de ter por base qualquer diathese familiar, nem a supposta diathese biliar, restaurada pela escola de Gilbert sob o moderno rotulo de cholemia simples familiar, nem, como veremos, a diathese arthritica.

Por outro lado, não me parece de modo algum accetivel a pretendida autonomia clinica da cholemia simples familiar, nem tam pouco da hypercholemia immediata, a ictericia chronica simples.

Os chamados symptomas secundarios comprehendem elementos clinicos dos mais heterogeneos, alguns dos quaes sam duma origem biliar mais do que duvidosa, tendo-se até invadido os dominios da pathologia mental e nervosa.

A cholemia simples familiar, não passa dum complexo conjuncto clinico, no qual nem sequer a cholemia seria constante, e que se desmembra, a meu vêr, em casos de arthritismo, cholelithiase, estados hemorrhagiparos, syphilis hereditaria, anomalias congenitas, por vezes familiares, das vias biliars, ictericias acholuricas congenitas, das quaes algumas hemolyticas (Minkowski e Chauffard) e fórmas familiares de cirrhose de Hanot atypica (Staples e Rosenfeld), além doutras affecções, porque a clinica progride dissociando as preconcebidas syntheses nosologicas.

Estes ultimos casos de ictericia familiar sam designados na nomenclatura de Gilbert sob a rubrica

de ictericia chronica simples, grau hypercholemico immediatamente superior á cholemia simples familiar.

A leitura do quadro clinico correspondente, na interessante these de Vaury (1), inspirada por Gilbert e Lereboullet, não me permittiu encontrar symptoma algum clinico, que comporte uma distincção nitida entre esta ictericia simples e a cholemia simples dos mesmos autores.

Parece apenas uma differença de grau de cholemia como, de resto, a propria escola de Gilbert dá a entender.

Assim Gilbert, na sua communicação (2) sobre as tres cholemiás congenitas (cholemia physiologica, cholemia familiar e ictericia chronica simples), diz que se podem distinguir tres typos de cholemia congenita, correspondentes a tres graus do mesmo estado.

Vaury tambem diz (pag. 16 da sua these) que os dados cholemimetricos (3) sam importantes, pois contribuem para mostrar o logar que se deve attribuir ás ictericias chronicas simples em pathologia biliar. Ao passo que nas cirrhoses biliares a percentagem média da bilirubina contida no sôro seria de 1 para 3.000, seria de 1 para 6.700 na ictericia chronica simples e de 1 para 17.000 na cholemia familiar, o que, segundo Vaury, mostra bem que as ictericias

(1) Vaury, *Contribution à l'étude du foie dans la goutte. Ictère chronique simple et goutte*. These, Paris, 1907.

(2) Gilbert, *Les trois cholémies congénitales*. Société Médicale des Hopitaux. (Sessão de 15 de novembro de 1907). Semaine Médicale, 1907, pag. 563.

(3) Gilbert et Lereboullet, *Bulletin de la Société de Biologie*. (3, 10, 17, 24 de junho de 1905, 1 de julho de 1905).

crônicas estabelecem a transição entre as duas affecções.

Num artigo recente Starkiewicz (1), referindo-se á cholemia simples, emite a opinião de que as conclusões de Gilbert e Lereboullet precisam ainda uma detalhada verificação; em todo o caso, considera como um merito de Gilbert e Lereboullet, o terem chamado a attenção para os estados de cholemia minima, que poderiam ser considerados como o periodo inicial ou a fórma abortiva da ictericia hemolytica de Minkowski. Na 5.^a conclusão diz tambem Starkiewicz que, ao lado das fórmas typicas de ictericia hemolytica de Minkowski, se encontram typos aproximados, e que as investigações ulteriores devem constatar se a doença descripta por Gilbert, Castaigne e Lereboullet, sob o nome de cholemia simples familiar, não representará uma fórma abortiva da ictericia de Minkowski.

De facto já a propria escola de Gilbert fez esta aproximação, pois que a these de Vaury, por um lado, denomina de ictericia chronica simples os classicos casos de ictericia de Minkowski, Bettmann, Kramhals, etc. e, por outro lado, affirma que as ictericias chronicas simples estabelecem a transição entre a cholemia simples familiar e a cirrhose biliar.

Se Starkiewicz, partidario da doutrina hemolytica na concepção pathogenica da ictericia de Minkowski, pretende significar nas suas referidas passagens que talvez de futuro a cholemia familiar possa ser considerada como pathogenicamente dependente de phenomenos de hemolyse, não parece verosimil

(1) Starkiewicz, *Ictère acholurique congénital*. Revue de Médecine, 10 de janeiro de 1909.

semelhante hypothèse, pois Chauffard (1), cujas investigações sobre hemolyse sam universalmente consideradas, não encontrando as características do typo hemolytico, emittiu anteriormente, a este respeito, a seguinte opinião: — «Ce que l'on est également, je crois, en droit de dire, c'est que la cholémie familiale si bien décrite par M. Gilbert (2) et par ses élèves n'est pas absorbée par la théorie hémolytique; elle conserve toute son autonomie clinique, et, pour ma part, j'ai observé des cas indiscutables de cholémie familiale du type Gilbert, dans lesquels on ne pouvait constater ni fragilité globulaire ni hématies granuleuses.» —

Pathogenicamente, porém, a these de Vaury acceita ainda, apesar da sua data recente (1907), pontos de vista que nem mesmo Gilbert, desde 1907, admitte para algumas ictericias chronicas simples, isto é, para as ictericias hemolyticas. Nas pagg. 18 e 19 diz-se com effeito: — «No ponto de vista anatomico, podem distinguir-se dois graus de lesões, conforme ha angiocholite pura, embryonaria ou esclerosada, ou angiocholite com espaço-portite secundaria. No ponto de vista pathogenico, relacionam-se estas ictericias chronicas intimamente, por um lado com a cholemia familiar, por outro lado com as cirrroses biliares. Como ellas, teem provavelmente por origem uma infecção biliar ascendente. A physiologia

(1) Chauffard, *Les ictères hémolytiques*. Semaine Médicale, 1908, pag. 49.

(2) A. Gilbert, P. Lereboullet et M. Herscher, *Les trois cholémies congénitales*. (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôpit. de Paris, séance du 15 nov. 1907, p. 1203, et Semaine Médicale, 1907, p. 563). — Ce mémoire est suivi de la liste des travaux publiés sur ce sujet par M. Gilbert et ses élèves. (Nota de Chauffard).

pathologica dos symptomas descriptos pôde reduzir-se a quatro elementos: a cholemia cõsecutiva á viciação da circulação biliar; a hypertensão portal devida á viciação da circulação sanguinea; o desvio funcional do figado; e finalmente a toxi-infecção biliar e as auto-infecções simultaneas, taes sam as causas que concorrem a produzir os diversos symptomas das ictericias chronicas simples.» —

Este conceito pathogenico de Vaury não é admittivel no estado actual para todas as chamadas ictericias chronicas simples, tornando-se necessario fazer algumas considerações geraes sobre este ponto, pelas suas relações com a cholemia simples por um lado, e com a cholelithiase por outro, assim como pela sua importancia clinica, porque as ictericias hemolyticas constituem um *noli me tangere* na pratica cirurgica.

Por outro lado tambem os aspectos anatomopathologicos mencionados por Vaury, que descreve sempre lesões de angiocholite, não correspondem rigorosamente ás detalhadas descripções que encontro nas memorias alemãs, por exemplo na de Rosenfeld, e que se referem, em parte, aos mesmos casos clinicos considerados por Vaury, como por exemplo á classica observação de Minkowski, apresentada ao Congresso alemão de Medicina interna em 1900 (1). Com effeito nestas ictericias, quasi sempre congenitas, manteem-se em geral regularmente as funcções chemicas da cellula hepatica, excepto em fórmias graves

(1) Minkowski, *Ueber eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Ikterus etc. verlaufende Affektion*. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, 1900. Semaine Médicale, 1900, pag. 149.

que confinam com a anemia perniciosa de fôrma icterica de Chauffard e Laederich (1). Esta integridade funcional explica-se pelo facto de que estes figados hemolyticos não evolucionam para a infecção angiocholitica nem para cirrhose. É o que resulta das duas unicas autopsias conhecidas, a do referido caso de Minkowski e a de Vaquez e Giroux (2). Em ambos os casos se observou a ausencia de angiocholite e de cirrhose, ao passo que a infiltração pigmentar hepatica era enorme. A siderose renal, reconhecida por Minkowski (3) e a siderose hepatica, sobre a qual especialmente Castaigne (4) insistiu, documentam o processo hemolytico que produz estes estados morbidos.

Chama Chauffard a atenção para uma interessante consequencia destes phenomenos de hemolyse, segundo a qual poderiam produzir-se phenomenos de lithiase. É com effeito sabido que, nestas ictericias hemolyticas, a destruição em massa dos globulos vermelhos modifica o estado da bilis, tornando-a espessa, muito carregada de materias pigmentares, pleiochromica segundo a expressão de Stadelmann. Dahi uma resorpção intra-hepatica desta bilis, assim modificada, tendo a ictericia por origem phenomenos

(1) Chauffard e Laederich, *Etude sur quelques formes cliniques de l'anémie pernicieuse*. Revue de Médecine, setembro 1905.

(2) Vaquez e Giroux, *Ictère chronique acholurique avec splénomégalie*. Soc. Med. des hôpit. 8 de novembro de 1907. Semaine Médicale, 1907, pag. 551.

(3) Minkowski pode extrahir da cinza dum rim meio gramma de ferro.

(4) Castaigne, *Les ictères hémolytiques avec sidérose pigmentaire du foie*. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôpit. de Paris. Sessão de 15 de novembro de 1907, pag. 1211.

de hemolyse e um processo secundario de retenção biliar relativa (1). Nestas condições, insiste Chauffard em que o espessamento e a infiltração pigmentar da bilis pôdem, secundariamente, arrastar a formação duma especie de lodo biliar ou de calculos pigmentares, com crises dolorosas muito analogas á colica hepatica. É o que tem sido especialmente observado nas ictericias congenitas do adulto.

Estes casos de cholelithiase, como por exemplo a historica observação de Minkowski com um calculo pigmentar na vesicula, teem todo o interesse embora pathogenicamente nada pareçam significar de angiocholítico.

A pathogenese por hemolyse parece-me perfeitamente aceitavel para uma parte pelo menos destas ictericias chronicas simples, que, com a cholemia familiar, constituem o supposto terreno das hypercholemias de Gilbert, sobre o qual — «evolucionam habitualmente não só as doenças das vias biliares, mas tambem as doenças proprias do figado (2)». —

Como Gilbert distingue nas suas ictericias chro-

(1) Sam as conclusões que se deprehendem das numerosas provas experimentaes das ictericias hemolyticas: injeção de agua nas veias (Hayem), inhalações de hydrogenio asseniado (Naunyn, Stadelmann), e finalmente as experiencias feitas com o veneno icterigenico por excellencia, a toluyelena-diamina, e devidas a Schmiedeberg, Afanassiev e Vast.

Clinicamente, porém, deve-se a Chauffard (*Pathogénie de l'ictère congenital de l'adulte*. Semaine Médicale, 1907, pag. 25 a 29) a primeira demonstração duma ictericia de origem hemolytica, com extrema fragilidade globular, reacção sanguinea inversa daquella que se observa nas ictericias devidas a retenção.

(2) Gilbert, *Les trois cholémies congénitales*. Semaine Médicale, 1907, pag. 563.

nicas simples: uma fôrma pura, sem modificações apreciáveis no fígado e no baço, uma fôrma esplenomegalica, uma fôrma hepatomegalica e uma fôrma hepato-esplenomegalica, — com uma symptomatologia que se confunde com a descripta na cholemia simples, não se pôde é claro affirmar dum modo seguro que todos estes estados morbidos traduzam processos hemolyticos, como Gilbert (1), numa dada altura, chegou a admittir, como dissemos (pag. 129), tornando até a hypothese extensiva á propria cholemia familiar.

Com effeito, por exemplo, Widal e Ravant (2) publicaram ha annos um caso de subictericia congenita do adulto em que a resistencia globular era e se manteve normal.

Assim tambem, por exemplo, os casos recentes de Rosenfeld (3) com ictericia acholurica, e interpretados como fôrma familiar de cirrhose d'Hanot atypica, tam pouco apresentavam alteração na resistencia globular; e approximo deste facto a interessante nota de Chauffard (4) quando este diz que, não sendo a ictericia hemolytica esclerogenica, não será provavelmente por esse lado que se deverá procurar a explicação desta doença duma pathogenia ainda tam duvidosa, a cirrhose biliar hypertrophica de Hanot.

Grande numero de casos de ictericia chronica

(1) Gilbert, *Les trois cholémies congénitales*. Semaine Médicale, 1907, pag. 563.

(2) Widal e Ravant, *Ictère chronique acholurique congénital*. Semaine Médicale, 1902, pag. 392.

(3) Rosenfeld, *Ueber familiären Ikterus*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 8 de abril de 1909, pag. 619.

(4) Chauffard, *Les ictères hémolytiques*. Semaine Médicale, 1908, pag. 51.

simples dependem de phenomenos de hemolyse. Já Minkowski, na sua observação classica, admittia que se tratava duma anomalia na destruição do pigmento sanguineo, talvez subordinada a uma lesão primitiva do baço. Bettmann (1), no mesmo anno, admittia para a sua observação clinica uma origem sanguinea por hemolyse de origem esplenica e pleiochromia biliar. Creado o typo clinico com os seus symptomas, a sua evolução, a sua pathogenia, veio mais tarde a confirmar-se a concepção pathogenica destas ictericias, geralmente familiares (2), por esplenohemolyse.

Abstrahindo de quaesquer theorias, distingue Chauffard duas relações possiveis entre a hemolyse e a hypertrophia do baço.

Numa primeira serie de factos, é a esplenomegalia certamente secundaria, sendo apenas a consequencia de destruições globulares subordinadas a lesões do plasma. É o que acontece, por exemplo, nos accessos de hemoglobinuria paroxysmica, depois das injeções de agua distillada, de séros globulicidas, de venenos chimicos do sangue. Este processo seria indicado pela designação de esplenomegalias post-hemolyticas.

Se pelo contrario se observa a integridade do plasma e do soro, e caso venha a confirmar-se a existencia de lesões histologicas analogas ás descriptas na observação de Vaquez e Giroux, pôde admittir-se

(1) Bettmann, *Ueber eine besondere Form des chronischen Ikterus*. Muenchener medizinische Wochenschrift, 15 de junho de 1900.

(2) Sam excepçoes os casos isolados; por exemplo o de Bettmann e os dois seguintes, o de Strauss, *Ueber erworbene Formen des chronischen acholurischen Ikterus* Berliner klinische Wochenschrift, 1906, n.º 50 e o de Möller, *Berliner klinische Wochenschrift*, 1908, n.º 36.

que se trata de esplenomegalias hemolysantes, sendo a ictericia congenita do adulto o typo mais completo desta segunda serie de factos.

No ponto de vista hematologico, toda a ictericia que se acompanha de diminuição notavel da resistencia globular, de hematias granulosas attingindo no sangue uma percentagem de 10% pelo menos, e muitas vezes tambem de microcytemia (casos de maior duração) deve ser considerada como uma ictericia hemolytica. A retenção biliar acompanha-se duma fórmula sanguinea inversa: resistencia globular frequentemente augmentada, macrocytemia, e ausencia de hematias granulosas.

Clinicamente tambem a ictericia hemolytica não é uma ictericia do typo de retenção.

A bilis continua a lançar-se no intestino, as materias fecaes não sam descoradas e póde reconhecer-se nellas a presença de urobilina e do seu chromogenio. As fezes podem até ser escuras, carregadas de materias corantes, suppondo Chauffard que será no grupo das ictericias pleiochromicas de Stadelmann que, de futuro, se ha-de encontrar o maior numero de casos de ictericia hemolytica.

Em consequencia desta falta de verdadeira retenção biliar, não se produz geralmente o prurido nem a bradycardia.

O soro encontra-se mais ou menos córado e contém bilirubina; as urinas carregam-se de urobilina, mas a reacção de Gmelin é geralmente negativa, excepto por vezes nos momentos em que a ictericia mais se accentua.

O figado conservaria, segundo Chauffard, um volume normal ou ligeiramente augmentado, e a sua superficie, quando exploravel, não parece endurecida.

O baço, pelo contrario, revela-se hypertrophico, ultrapassa as falsas costellas, apresentando-se facilmente á palpação bimanual; o seu diametro vertical na linha axillar attinge frequentemente 15 centimetros. A esplenomegalia é tanto mais pronunciada quanto mais antiga fôr a ictericia, attingindo portanto as maiores proporções nas ictericias congenitas do adulto e na ictericia chronica esplenomegalica de Hayem.

Completa este eschema de Chauffard uma referencia á habitual integridade funcional da cellula hepatica, aspecto da questão que anteriormente (pag. 150) ficou considerado.

Além deste quadro geral, convém mencionar algumas das differenças apontadas nestas diversas ictericias hemolyticas.

Assim, por exemplo, os ictericos congenitos sam antes ictericos do que pallidos, podendo a coloração da pelle e das conjunctivas attingir o amarello de ouro, mas, não se alcançando, ao que parece, os tons esverdeados ou bronzeados.

Pelo contrario, nos portadores de ictericias hemolyticas adquiridas, fôrmas graves descriptas por Widal e Abrami, sobreleva a pallidez á ictericia, apresentando estes doentes o aspecto de grandes anemicos com sub-ictericia da pelle e das conjunctivas. A ictericia fica como que em segundo plano, destacando a pallidez por vezes quasi cachectica dos tegumentos.

Nos seus casos de 1907 (1), hoje classicos, reconheceu Chauffard a ictericia congenita acompanhada

(1) Chauffard, *Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte*. Semaine Médicale, 1907, pag. 25 a 29.

de diminuição de resistencia dos erythrocytos. A technica empregada, modificação de Ribierre (1) do processo de Hamburger para o estudo dos erythrocytos em solutos hypotonicos, permittiu constatar a fragilidade globular. Affirmou-se tambem a mycrocytemia, reconhecendo trabalhos ulteriores (2) a significação semiologica das hematias granulosas nas ictericias hemolyticas, mero caso particular no estudo complexo das granulações basophilas dos globulos vermelhos, e se, em França, poucos trabalhos teem sido consagrados a este estudo, basta lèr o artigo de Askanazy (3) para reconhecer a riqueza da litteratura alemã sobre o assumpto. Chauffard, que faz estas judiciosas considerações, commenta dizendo que tanto os autores alemães nas suas investigações sobre os ictericos, como os autores francêses nos seus trabalhos sobre a resistencia globular, só encontrâram casos negativos, ictericias catarrhaes ou por lithiase, ictericias das cirrhoses, dos cancrios biliares, etc. — Desse acaso resultou a falsa conclusão da não existencia de hematias granulosas nos ictericos.

Actualmente a situação é completamente differente, e a investigação das hematias granulosas constitue um methodo clinico muito seguro, precioso

(1) Ribierre, *L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire*. Paris, 1903.

(2) Chauffard e Fiessinger, *Ictère congénital hémolytique avec lésions globulaires*. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris. (Séance du 8 nov. 1907), pag. 1169. Semaine Médicale, 1907, pag. 551.

(3) Askanazy, *Ueber die Körnung der roten Blutkörperchen bei anämischen Zuständen*. Zeitschrift für klinische Medizin, 1907, LXIV, 3-4.

pela sua simplicidade, pela nitidez dos resultados que fornece (Chauffard) (1). O simples exame dumã preparação bem feita orienta rapidamente. Se não ha hematias granulosas, tambem a ictericia não é de origem hemolytica; se forem numerosas, por exemplo a 15 0/0, será a ictericia hemolytica, revelando o exame da resistencia a fragilidade globular (Chauffard).

A importancia prática deste assumpto, pelas contraindições cirurgicas que se levantam, pois ainda se não conseguiu consolidar os globulos frageis, a sua subordinação á ictericia chronica simples de Gilbert, as suas relações com a cholelithiase, sam outras tantas razões que justificam estas linhas, em que summariamente me referi a algumas ictericias hemolyticas, que estão na ordem do dia.

Ha pouco ainda, em 25 de maio, uma revista alemã (2) inseria um novo caso sob varios pontos de vista devéras interessante, pois se afasta do esquema clinico estabelecido por Chauffard.

Com effeito, ao passo que nos casos de Chauffard o figado se mantém sensivelmente normal, apparecem no caso de Blum symptomas hepaticos nitidos: colicas de lithiase biliar, augmento de volume da vesicula biliar.

Este doente tem tido ictericia congenita com pigmentos biliars na urina; embora estes desapparecessem, persistiu a ictericia. No sangue numerosos

(1) Chauffard, *Les icteres hémolytiques*. Semaine Médicale, 1908, pag. 52.

(2) Blum, *Ueber hämolytischen Ikterus* Muenchener medizinische Wochenschrift. 25 de maio de 1909, pag. 1103.

normoblastos e myelocytos, fragilidade dos erythrocytos, microcytemia, granulação; hemoglobina apenas 50%. Grande esplenomegalia.

Parece portanto que se affirmam as relações entre a cholelithiase e as ictericias hemolyticas. Mas estas representam apenas uma parte da supposta unidade nosologica descripta por Gilbert sob a rubrica de ictericia chronica simples, como grau de hypercholemia immediato á cholemia simples familiar.

Ha finalmente a esse respeito um aspecto da questão, devéras interessante para nós. Refiro-me ás relações entre a cholelithiase e o sezonismo cuja importancia em Portugal desnecessario se torna accentuar.

Á primeira vista deslocado, é este comtudo o logar para se fazer uma referencia ao assumpto, pois que o syndroma espleno-hepatico do impaludismo agudo é muito semelhante ao syndroma das ictericias hemolyticas.

Com effeito, Sacquépée (1) estudou recentemente dois doentes nos quaes, durante a evolução do impaludismo agudo, se revelou uma verdadeira ictericia hemolytica adquirida, com os seus caracteres habituaes: «anemia globular pronunciada, presença de hematias granulosas, diminuição da resistencia globular, especialmente accentuada nas hematias desplasmatisadas; ausencia de microglobulia. No ponto de vista clinico: ictericia acholorica, com esplenomegalia, sem descoloração das fezes».

(1) Sacquépée, *Ictères hémolytiques d'origine paludéenne*. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris (Séance du 23 octobre 1908) pag. 361. — Semaine Médicale, 1908, pag. 527.

Chauffard (1) publicou, em janeiro ultimo, resultados semelhantes, com os caracteres duma ictericia ligeira por hemolyse fraca, passageira como a duração da acção pathogenica, curavel por uma medicação especifica como a infecção de que procede.

O estudo clinico que Chauffard dedica, no mesmo artigo, ao syndroma espleno-hepatico no impaludismo agudo, revela, com nitidez, o figado palustre como um dos mais interessantes exemplos das reacções hepaticas de origem esplenica.

Quando o syndroma espleno-hepatico de Chauffard, — variação volumetrica inversa do baço e do figado, apresentando este uma hypertrophia temporaria no momento em que a esplenomegalia decresce, — se não produz como episodio isolado, mas com a intensidade e frequencia dos países palustres, estabelece-se no figado, parenchyma efferente do baço, duplamente distendido na sua rede vascular pelos materiaes de origem esplenica e pela reacção congestiva que os acompanha, um estado de surmenage funcional e de predisposição morbida, quando não se estabelecem tambem as lesões hepaticas palustres de Kelsch e Kiener. E assim, para Chauffard, pôde a malaria abrir, com excessiva frequencia, a porta de entrada ao abscesso dysenterico.

Estas relações nosologicas afiguram-se-me de toda a importancia, pelo estado de imminencia morbida que no figado se constitue em resultado do impaludismo, e porque tambem me não parece de modo algum indifferente para a pathogenia da

(1) Chauffard, *Le syndrome spleno-hépatique dans le paludisme aigu*. Semaine Médicale, 1909, pag. 25.

lithiase biliar a existencia dum virulento ou frequente sezonismo anterior.

Se este aspecto não resulta das estatisticas alemãs, averiguando-se raras vezes a malaria nos antecedentes pessoas dos cholelithiacos, por exemplo apenas duas vezes numa recente serie (289 casos) de Kehr (1), outro tanto não deve succeder nos países onde o sezonismo é endemico, e nos quaes a determinação hepatica palustre pôde frequentemente preceder a lithiase biliar, de resto favorecida na sua determinação por condições doutra ordem, como a falta de hygiene e especialmente a inquinação das aguas.

É um facto de observação clinica, que numa pequena serie de casos pessoas de cholelithiase já tenho tido occasião de constatar varias vezes.

Por outro lado não julgo demonstrada, nem sequer provavel, a subordinação etiologica da cholelithiase ao arthritismo. Alguns autores affirmam esta relação etiologica sem a menor analyse; tem sido uma especie de postulado, do qual nem sequer Gilbert se emancipou, apesar das brilhantes acquisições scientificas com que este professor contribuiu para a doutrina infecciosa na pathogenia da cholelithiase.

Com effeito, ainda num trabalho recente (2) dá Gilbert todo o valor ao temperamento: — «La lithiase biliaire n'est pas seulement favorisée par les

(1) Kehr, Liebold e Neuling, *Drei Jahre Gallensteinchirurgie*. Munich, 1908, pag. 552.

(2) Gilbert, Carnot e Jomier, *Traitement de la lithiase biliaire*. Congrès français de Médecine. Dixième session. Rapports pag. 171. Genebra, setembro de 1908.

conditions d'âge et de sexe; le tempérament exerce aussi sur elle une action certaine de prédisposition».

Fundamenta-se no relatorio esta doutrina, geralmente considerada classica, pelas opiniões de Bouchard sobre o arthritismo, de Glénard sobre o hepatismo, e de Gilbert e Lereboullet sobre a cholemia simples familiar como terreno favoravel ao desenvolvimento da lithiase biliar.

Dissemos o bastante deste ultimo ponto de vista para não termos que considerá-lo novamente neste logar.

Glénard attribuiu á lithiase biliar certas affinidades morbidas, particularmente com a dyspepsia, a obesidade e a diabetes. As relações que ligam entre si estas differentes doenças explicam-se, segundo este autor, por uma diathese commum, que teria a sua origem na perturbação persistentê das funcções do figado, e que Glénard, por este motivo, designa sob o nome de hepatismo.

Ora este hepatismo é, como dissemos (pag. 144), sob um dos seus aspectos, o arthritismo doutros autores. Apert (1), por exemplo, diz: — «O substratum anatomophysiologico do arthritismo é-nos ainda incompletamente conhecido, embora numerosos indices provem que a perturbação primordial reside no intestino e nas glandulas annexas (figado, pancreas). É uma concepção deste genero que levou Glénard a substituir a denominação de arthritismo pela de hepatismo. Pouco importa esta modificação de palavra que o uso de resto não consagrou; nada altera ao fundo das coisas».

(1) Apert, *Traité des maladies familiales et des maladies congénitales*. Paris, 1907, pag. 347.

Sem entrar em apreciações sobre o arthritismo, do qual apenas direi que já se encontra autonomo pelo menos o rheumatismo articular agudo, que foi em tempo o eixo da diathese arthritica, vejamos que valor pôde ter a affirmação de Bouchard para quem a lithiase biliar evoluciona sobre o terreno do arthritismo, diathese que o autor caracteriza, certamente por fôrma muito incompleta, pela bradytrophia.

Bouchard deduziu, desde 1879, pelas suas estatísticas, numerosas afinidades morbidas da lithiase biliar, dizendo, numa passagem reproduzida por Gilbert, que: — «L'affection est le lot de ceux qui ont, ou qui ont eu, ou qui sont destinés à avoir des maladies qu'on voit associées aux calculs biliaires deux fois, trois fois, neuf fois plus souvent qu'aux autres maladies: l'obésité, le diabète, l'eczéma, la bronchite sibilante, le rhumatisme articulaire chronique, le rhumatisme d'Heberden surtout, l'asthme, les névrites, ce qu'on a appelé, ce qu'on appellera encore, les maladies arthritiques».

Reconhecer determinações arthriticas posteriores á lithiase biliar, como parte deste trecho dá a entender, não é porém uma subordinação etiologica da cholelithiase ao arthritismo, e traduz uma eventualidade clinica que se tem realizado. É o que pôde succeder em especial com a gotta, como já tive occasião de observar em dois doentes, nos quaes o rheumatismo caracterizadamente gottoso acaba de associar-se á cholelithiase, em ambos os casos muito antiga.

Mas suppôr necessario o terreno neuroarthritico para a producção duma lithiase biliar, é um conceito muito diverso que importa discutir.

Conheço os interessantes argumentos de Le

Gendre, quando elle diz: — «Admittindo que a presença de microbios na vesicula ahi se torne necessaria para provocar uma cholecystite e a precipitação da cholesterina, o papel da predisposição diathesica, hereditaria ou adquirida pelo modo de vida, explica que todos os individuos cuja bilis foi infectada se não tornem lithiacos»; — e quando accrescenta que a lithiase se encontra nos individuos que teem — «contrariedades, preoccupações, tudo que perturbe a nutrição em geral, e, em particular, a do systema nervoso».

Não pretendo, é claro, negar a influencia do systema nervoso sobre o figado, e tenho até, a esse respeito, observação pessoal dum doente muito nervoso, no qual as colicas hepaticas teem sido sempre provocadas por fortes irritações, havendo tambem no passado deste doente a significativa febre typhoide anterior á cholelithiase declarada.

Mas, salvo coincidencias isoladas e como taes sem valor demonstrativo, não me parece que a cholelithiase exija um terreno neuro-arthritico anterior, sendo conduzido a esta conclusão por varias razões.

Assim, por exemplo, sendo a França a patria dos arthriticos de Bazin, donde temos importado tambem largamente os herpeticos de Lancereaux, os neurasthenicos de Beard, os dilatados de Bouchard, os dyspepticos de Hayem, as enteroptoses de Glénard, não se refere em França, nem tam pouco entre nós, aquelle grande numero de casos de cholelithiase que tanto arthritismo faria prevèr, em harmonia com a concepção de Bouchard.

Sam os proprios trabalhos francêses, por exemplo, a recente these de Cotte, que dizem, embora

com exagero, que a lithiase biliar é muito menos frequente nas raças anglo-saxonias do que nas raças latinas.

Ora na Alemanha, por exemplo, onde tantos casos de lithiase biliar se encontram, não ha positivamente a percentagem de neuroarthriticos da França e de Portugal, a ponto de ser frequente os alemães encarregarem autores francêses dos artigos sobre o arthritismo em revistas e annuarios de Medicina de edição alemã.

Entre as concepções pathogenicas desta ordem, a de Glaser (1) é uma das mais curiosas. Este clinico suiso declara-se tambem partidario da theoria da hereditariedade da diathese cholelithiaca, e vê na lithiase biliar uma anomalia de constituição; na sua opinião, a cholelithiase depende inicialmente duma doença do pneumogastrico.

Exprime-se à esse respeito da seguinte fórma: — «Quasi sem excepção, contam-me estes doentes espontaneamente que a sua doença começou com incomodos de estomago (por vezes espasmos de estomago sem causa demonstravel) e que fôram considerados e tratados durante menses e annos pelos mais habeis medicos como uma affecção puramente nervosa. Não é facil suppôr que tantos medicos experimentados se tivessem habitualmente enganado, a ponto de considerarem, durante annos, como nervosa uma doença não nervosa, mas inflammatoria. E o que a todos sempre se tem afigurado como uma affecção nervosa do estomago, é realmente em

(1) Glaser, Wiener medizinische Wochenschrift, 1905 (citado por Kehr).

principio uma affecção nervosa, um estado irritativo dos ramos gastricos do nervo vago.

É apenas de surprehender que em taes casos se contentassem com o diagnostico propriamente pouco satisfactorio de — espasmos gastricos nervosos — e se não indagasse mais frequentemente qual seria a causa que podesse determinar nos nervos gastricos estas funcções anormaes espasmogenicas».

Acompanhemos Kehr (1) nas instructivas considerações criticas que esta hypothese de Glaser sugere.

Concorda Kehr completamente com Glaser quando este affirma que os espasmos de estomago sam diagnosticados e tratados pelos mais abalisados clinicos, durante mêses e annos, como uma affecção exclusivamente nervosa. Mas ao passo que Glaser, cuja deferencia para com os collegas é, na phrase de Kehr, com franqueza commovente, não concebe facilmente um erro da parte destes medicos, affirma Kehr, tomando por base as operações, que constituem o melhor controle dos diagnosticos previamente formulados, que precisamente na cholelithiase sam muito frequentes os erros de diagnostico, mesmo por parte de autoridades medicas, e que todos estes espasmos nervosos do estomago não teem, quasi sem excepção, coisa alguma que vêr com uma simples irritação nervosa, mas que dependem de processos inflammatorios e infecciosos com séde na vesicula biliar.

Glaser parece ter da cholelithiase apenas um conceito theorico. Póde ter observado cuidadosamente

(1) Kehr, *Die interne und chirurgische Behandlung der Gallensteinkrankheit*. Munich, 1906, pag. 62.

os seus 236 doentes na sua Casa de saúde e ter autopsiado com rigor os seus cinco casos mortaes, se não tiver feito verificações no vivo, — e o seu modo de escrever e de pensar diria que não, — desconhece a doença. Kehr operou bastantes vezes na chamada phase nervosa de Glaser (1), encontrando sempre na vesicula biliar processos inflammatorios, que eram com effeito tam pouco accentuados que podiam muito bem simular um estado nervoso. Se Glaser tivesse occasião de examinar uma vez ao microscopio uma vesicula biliar depois dum accesso, dando especial attenção ao cystico e ao collo da vesicula, reconheceria que a sua phase nervosa está nas mesmas condições da sua cura pelo chologen. Não reflecte Glaser em que quasi todos os doentes com uma cholecystite, uma appendicite ou um ileo, sentem sempre as suas dôres a principio sómente no estomago, embora o estomago e os seus nervos se encontrem perfeitamente sãos. Kehr refere ter operado muitos cholelithiacos, que durante mêses mal teriam tomado qualquer coisa que não fosse agua, vinho e leite, porque sempre reagiam a uma refeição mais abundante com os peores espasmos de estomago.

(1) Glaser distingue duas phases na cholelithiase, uma phase inicial nervosa e uma phase inflammatoria, a phase da infecção. Este modo de vêr é absolutamente inaceitavel. Sam numerosos os casos em que os doentes sam surprehendidos, sem quaesquer symptomas anteriores dos chamados nervosos, por uma grave crise, que na operação se apresenta como inflamação phlegmonosa aguda da vesicula biliar. Kehr extrahe um calculo do tamanho duma noz do collo da vesicula; este calculo encontrava-se ali havia muitos annos, sem provocar um espasmo nervoso de estomago ou qualquer outro phenomeno nervoso; o primeiro espasmo nervoso de estomago que se produziu foi uma suppuração da vesicula biliar. E os casos desta ordem apparecem muitas vezes.

Mas quando pela operação se acháram livres dos seus calculos, já oito dias depois podiam comer carne de pôrco com salada de batatas. O estomago em si, mucosa, systema vascular, lymphatico e nervoso, encontra-se geralmente são na cholelithiase, mas a dôr da cholecystite é sentida como gastralgia, e assim os cholelithiacos consideram-se muitas vezes como doentes de estomago e julgam dever resguardá-lo com todo o cuidado. Semelhantes doentes sam apoiados no seu modo de vêr por muitos medicos, que tambem não reconhecem sempre bem o verdadeiro ponto de partida das dôres, não podendo reconhecerê-lo por falta de experiencia a este respeito (Kehr).

Além das considerações criticas que estabeleci na pag. 164 contra a subordinação etiologica da cholelithiase ao neuro-arthritisimo, e além desta analyse de Kehr á hypothese de Glaser, ha uma serie de argumentos apresentados por Kehr (1) contra a doutrina classica da diathese calculosa.

Se a cholelithiase fosse uma doença constitucio-nal, deveria a formação dos calculos nos ductos hepaticos e no canal choledoco ser muito mais frequente do que é de facto.

Por outro lado depõe contra a theoria da diathese uma observação feita quasi regularmente na cholecystectomy; a sondagem do côto do cystico deixa vêr bilis côr de ouro claro sahindo do choledoco, ao passo que a vesicula biliar contém bilis turva ou purulenta. Conjunctamente encontra-se quasi sempre

(1) Kehr, *Die interne und chirurgische Behandlung der Gallensteinkrankheit*. Munich, 1906, pag. 5.

um limite nitido entre a mucosa pathologica, inflamada, do collo da vesicula e a mucosa sã, delicada, do canal cystico.

Finalmente, admittindo-se uma doença de constituição, deveriam as verdadeiras recidivas depois das operações por cholelithiase ser muito mais frequentes do que até agora tem sido observado.

É assim Kehr conduzido á convicção de que a calculose depende de condições puramente locaes.

Oppõe-se o eminente cirurgião tambem ao modo de vêr, exposto por exemplo por Krauss, segundo o qual a cholelithiase affectaria especialmente as pessoas ricas, o que a experiencia de modo nenhum confirma, como dissemoç de passagem (pag. 11) na introduccão, assim como não está averiguada qualquer influencia especial que uma alimentação forte ou os abusos alcoolicos possam porventura exercer a este respeito.

Mas julgo poder oppôr ainda outras razões á subordinação da cholelithiase ao arthritismo.

Com effeito, o arthritismo, uma vez constituido, herda-se. Embora esta herança, ao contrario do que succede com as doenças familiares, não seja rigorosamente similar, mas polymorpha, seria extraordinario que a lithiase biliar se transmittisse tam caprichosamente que se não possa affirmar a respectiva hereditariedade.

O proprio Bouchard apenas encontrou 5 vezes a cholelithiase nas familias de 100 doentes com lithiase biliar (1).

(1) Nesta mesma serie de Bouchard, citada por Apert (*Traité des maladies familiales et des maladies congénitales*. Paris, 1907,

Em 1892 dividiam-se ainda as opiniões a este respeito, considerando uns, Riedel (1) por exemplo, indispensavel uma predisposição herdada para a lithogenese, não attribuindo outros, com Naunyn (2), influencia especial á hereditariedade. Mas a tendencia das mais modernas acquisições scientificas é neste ultimo sentido.

Assim por exemplo Neuling (3) dá, a este respeito, no ultimo trabalho da Clinica de Kehr, as seguintes informações sobre as doenças dos paes e irmãos de doentes por cholelithiase.

Investigadas as taras hereditarias em todos os casos desta serie clinica, resultou do inquerito feito sobre os 289 operados que, em 221 casos, não havia herança morbida alguma, revelando-se doenças na familia em 68 casos. Havia em 9 doentes taras bilateraes, de modo que se reconheceu uma hereditariedade morbida ao todo 77 vezes, isto é em 26,6% dos casos.

Como doenças que podessem ser tomadas em linha de conta para a cholelithiase, referiram estes doentes: lithiase biliar, affecções hepaticas e de estomago, neoformações malignas, gotta e diabetes, não

pag. 346), inscreve-se o reumatismo articular 45 vezes, o reumatismo articular chronico 20, a diabetes 40, a obesidade 35, a gotta 30, a asthma 20, a lithiase urinaria 15, as nevralgias 10, a enxaqueca e o eczema 5 vezes. Embora algumas destas affecções sejam de character arthritico, nada se póde concluir dada a frequencia do arthritismo em França.

(1) Riedel, *Erfahrungen über die Gallensteinkrankheit*. Berlin, 1892.

(2) Naunyn, *Klinik der Cholelithiasis*. Leipzig, 1892.

(3) Kehr, Liebold e Neuling, *Drei Jahre Gallensteinchirurgie*. Munich. 1908.

accusando os doentes quaesquer outras doenças de importancia.

Os elementos da hereditariedade morbida distribuem-se da seguinte fórma:

	Pae	Mãe	Irmão	Irmã	Tios
Gotta.....	1	1	-	-	-
Diabetes.....	3	1	-	-	-
Lithiase biliar.....	9	13	2	11	5
Affecções hepaticas sem mais indicação.....	2	5	-	-	-
Cancro hepatico.....	2	4	-	-	-
Doenças do estomago, espasmos do estomago	2	3	1	-	-
Cancro do estomago....	6	4	-	-	-
Cancro do seio.....	-	2	-	-	-
Total....	25	33	3	11	5 = 77 vezes

Deprehende-se desta tabella que não se pôde ligar grande valôr á hereditariedade na cholelithiase, como de resto tambem se nota nas importantes investigações de Fink (Karlsbad), que tende a restringir o papel da predisposição hereditaria á qual antigamente dava grande importancia.

Na recente monographia de Schwarz (1), averigua-se que, num material de 146 doentes, apenas 17 referem cholelithiase dos ascendentes, em 11 casos na mãe e em 6 no pae, o que dá em 11,6% dos casos uma herança morbida, se assim se lhe pôde chamar.

(1) Schwarz, *Ein Beitrag zur Diagnose und Therapie der Cholelithiasis*. Würzburg, 1908.

oito doentes informáram vagamente ácerca de affecções hepaticas dos paes; noutros 6 casos mencionam-se espasmos do estomago nos ascendentes. Mesmo comprehendendo todos estes casos seria uma predisposição hereditaria em cerca de 20% dos casos. Lithiase biliar nos parentes proximos, exceptuando os paes, 9 vezes na mesma serie.

Mas tratando-se duma doença tam vulgar como a cholelithiase, não se póde de modo algum falar em hereditariedade, embora varios membros duma mesma familia soffram de lithiase biliar, o que, a meu vêr, resulta em parte da semelhança de condições de vida e das mesmas eventualidades de infecção.

Apenas a hereditariedade maligna dum cholelithiaco tem importancia pratica, pois que nessas condições se estabelece mais precocemente a indicação duma operação radical.

Considerando finalmente os antecedentes morbidos pessoas dos portadores de cholelithiase tambem se não encontram elementos que autorizem a subordinar a lithiase biliar á diathese arthritica, revelando-se porém doenças cuja influencia pathogenica sobre a cholelithiase teremos occasião de assignalar. É o que succede por exemplo com a febre typhoide, cuja relação com a lithiase biliar não póde ser posta em duvida.

Para dar ideia da distribuição relativa das doenças anteriores podemos reportar-nos ás percentagens publicadas nos 289 operadores de Kehr do periodo 1904 a 1906.

Sam referidas em grande numero as doenças infecciosas, cujo interesse resulta de eventualidades como as seguintes: infecção directa pelo intestino, infecção da bilis por agentes morbidos vehiculados

pelo sangue etc. Enumeram-se nesta serie as seguintes doenças infecciosas :

Typho abdominal.....	em 20 casos
Influenza.....	» 12 »
Rheumatismo articular.....	» 13 »
Dysenteria.....	» 2 »
Malaria.....	» 2 »
Syphilis.....	» 4 »
Peritonite.....	» 1 »

Não menciona esta serie caso algum de pneumonia, embora, como veremos ao apreciar as infecções vesiculares, o pneumo-bacillo de Friedländer tenha sido encontrado em cultura pura em suppurações pericholecysticas.

Enumera tambem a serie de Kehr affecções do aparelho digestivo que, já por infecção de origem intestinal, já pela formação de cicatrizes e adherencias á vesicula biliar, podem provocar perturbações diversas e colicas. Estam nestas condições :

Catarrhos gastro-intestinaes...	em 7 casos
Uulcera do estomago ou do duodeno e hematemeses....	» 10 »
Appendicite.....	» 14 »

É interessante notar o apparecimento da cholelithiase em gottosos, apenas em 5 casos numa serie de 289, não dando Naunyn, por exemplo, tambem valor algum a este antecedente morbido. A lithiase renal pôde acompanhar a cholelithiase como num caso desta serie, associação morbida que tambem já tive occasião de observar.

Ha finalmente neste grande grupo de observações

clínicas seis casos, nos quaes um traumatismo contra a região hepática, interessando o fígado e a vesícula biliar, despertou a cholelithiase da sua phase de latencia para a actual. É possível que num destes casos (n.º 94) o traumatismo fosse a causa directa da doença, pois que se produziu primitivamente uma peritonite local donde resultáram adherencias; é possível que estas adherencias, com origem numa pericholecystite traumática, favoreçam a estase biliar, contribuindo assim para a formação de calculos. Nos restantes, teria a cholelithiase evolucionado silenciosamente, sendo as determinações actuaes apenas provocadas pelo traumatismo

Tem-se também reconhecido que o traumatismo tem sido a causa ocasional de cholecystites, sem calculose, operatoriamente confirmadas.

Estes factos pódem ser invocados na applicação de quaesquer regulamentos sobre os accidentes de trabalho, ou em questões medico-legaes, cuja eventualidade, de passagem, enunciei na pag. 3.

Nestas considerações sobre o estado anterior dos cholelithiacos, destaca pela sua importancia a gravidez.

A gravidez, assim como o parto e o puerperio, exerce com effeito na pathogenese da lithiase biliar uma influencia decisiva.

O facto clinico resulta de numerosas observações, sendo a cholelithiase electivamente mais frequente nas mulheres que tiveram filhos. Assim, por exemplo, na referida serie de Kehr encontram-se 196 doentes do sexo feminino: 175 casadas, 21 solteiras; entre as primeiras, 5 não tiveram filhos, restando portanto 170 mulheres com filhos. Destas 52, isto é 30%, relacionavam os seus padecimentos com a gravidez.

Os incómodos ou as colicas biliares tinham-se iniciado, parte durante a gravidez, parte no puerperio ou pouco depois.

No recente relatorio de Gilbert ao Congresso de Genebra, explica-se o papel occasional desempenhado pela gravidez perante a lithiase biliar, pelo desenvolvimento do globo uterino, que póde comprimir e deformar as vias biliares, produzir assim a estase biliar e favorecer a infecção.

Ha porém, outras razões. Assim o utero gravido limita os movimentos respiratorios do diaphragma (Naunyn), ós quaes, segundo Heidenhain, impulsio-nam o curso da bilis por pressão sobre o figado.

Por outro lado a gravidez, pela flacidez abdominal que determina, favorece tambem a hepatoptose, que frequentemente se observa nas operadas por cholelithiase.

Será tambem indifferente para a resistencia hepatica a toxicose gravidica, mais ou menos accentuada, com o correspondente figado gravidico? Supponho que não, e que a imminencia morbida, occasionalmente estabelecida, poderá tambem ter influencia na determinação da cholelithiase. Assim, por exemplo, interrogando uma doente, que tem tido crises intensas de cholecystite, ácerca da epocha em que começou a soffrer, reconheço que a doença se declarou poucos dias depois dum parto complicado de eclampsia.

Caso intervenham infecções puerperaes, tambem estas não podem ser indifferentes para a eventualidade duma infecção vesicular.

É portanto fundamental o papel da gravidez na etiologia da lithiase biliar, especialmente como elemento que favorece a lithogenese pelo impedimento ao curso regular da bilis e pela estase biliar dahi resultante.

Estas relações entre a gravidez e a cholelithiase constituem um dos aspectos a considerar no estudo da distribuição da cholelithiase entre os dois sexos.

É, com effeito, a gravidez um dos elementos que tem sido sempre invocados para explicar a muito maior percentagem de mulheres do que de homens entre os cholelithiacos.

Sabe-se, de ha muito, que a lithiase biliar tem uma predilecção accentuada pelo sexo feminino. Assim, por exemplo, a estatistica clinica de Bouchard include as mulheres na proporção de 77,4% dos casos. Os exames necropsicos de Schroeder registam a cholelithiase na mulher 20,6 vezes por 100 autopsias, no homem apenas 4,4. A mesma influencia do sexo se faz sentir na velhice. Naunyn encontrou-a 25 vezes em 100 velhas e só 10 vezes em 100 velhos.

O material de clinica cirurgica comporta conclusões semelhantes como decorre immediatamente dalgumas estatisticas que ficaram archivadas no primeiro capitulo, com a indicação do sexo dos operados.

Assim, por exemplo, a tabella de Kehr (pag. 42) include 113 homens e 269 mulheres. O material de 1904 a 1906 do mesmo cirurgião comprehende apenas um terço de homens para dois terços de mulheres.

Entre nós tambem esta desproporção parece verificar-se.

Assim as 22 observações colligidas pelo sr. Prof. Francisco Gentil, e ás quaes nos referimos (pag. 89), mencionam 19 mulheres e apenas 3 homens.

Mas a estatistica organizada sobre 646 autopsias praticadas no Laboratorio de Analyse Clinica do Hospital de S. José, e que mencionámos (nota da

pag. 13), abrange em 22 casos de lithiase biliar 12 mulheres e 10 homens, não sendo portanto muito sensível a differença entre os dois sexos neste material necropsico.

Esta questão não tem com effeito a simplicidade que á primeira vista poderia suppôr-se, e que lhe tem sido attribuída.

Acceita-se, como noção incontestavel, o predomínio da cholelithiase entre as mulheres, e explica-se o facto pela estase biliar, dependente da gravidez, como dissemos, do espartilho, em más condições ou demasiadamente apertado, das ptoses visceraes, que, assim como os tumores abdominaes, tem sido constatadas por vezes na origem dos accidentes cholelithiacos, e que se encontram de preferencia na mulher (Gilbert).

Alguns acrescentam ainda a incontestavel influencia da vida sedentaria.

Finalmente as recentes investigações de Chvostek (1), revelando uma frequente hyperemia hepatica menstrual, suggerem-me a ideia de que talvez essas repetidas determinações hepaticas, caso venham a confirmar-se, não sejam indifferentes para a maior ou menor resistencia do figado, podendo assim ter qualquer influencia, embora indirecta, sobre a lithiase biliar.

O facto atrás referido (introducção pag. 4 e 5), de as mulheres constituirem a maior parte dos portadores de bacillos de Eberth, não póde ser invocado

(1) Chvostek, *Die menstruelle Leberhyperämie* (Wiener Klinische Wochenschrift. 1909, n.º 9) citado por Fellner, *Menstruelle Leberhyperämie-Schwangerschaftsleber*. Medizinische klinik, 1909, n.º 21, 23 de maio de 1909.

como explicação da maior frequência da lithiase na mulher, o que apenas equivaleria a deslocar o problema, tanto mais que estes infectados vesiculares ou sam cholelithiacos, ou candidatos á lithiase biliar.

Mas apparecem excepções a esta consagrada distribuição da lithiase biliar entre os dois sexos. É o que succede por exemplo na serie necropsica dos referidos 22 casos de Lisbôa. O sr. Dr. Moniz observa a respeito da sua serie: «Certamente ainda por ser limitado o numero de casos, não é tão accentuada a differença como vejo nalguns auctores». Mas é muito possivel que o facto resulte de differenças de quaesquer habitos entre as mulheres que constituem esta serie necropsica e as mulheres incluídas na referida serie cirurgica, circumstancia esta que de modo nenhum é indifferente.

Assim, com effeito, por exemplo o vestuario da mulher no Japão exclue todo e qualquer aperto na cintura. Pois no Japão a cholelithiase ataca menos as mulheres do que os homens. Este interessante ensinamento, que vae contra a opinião emittida em todos os livros que conheço, deve-se a Mizokuchi assistente da clinica cirurgica de Fukuoka (Japão), que, em 70 operações de Ohmori no systema biliar, menciona 26 mulheres e 40 homens, considerando apenas os casos de lithiase e de cholecystite simples. O autor, no seu interessante e documentado artigo em alemão (1) não se julga habilitado a explicar o facto, aventando comtudo as hypotheses duma differente situação geographica, da diver-

(1) Mizokuchi, *Ueber Operationen an den Gallenwegen*. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 96 Band, 4-6 Heft, pag. 427. Dezembro de 1908.

sidade no modo de vida, e do amplo vestuario das japonesas.

Não ha só uma influencia do sexo, mas tambem da idade na cholelithiase.

É rara a affecção até aos 20 annos. Na referida serie de Kehr (289 operados) encontra-se um unico caso nestas condições; tinha-se tratado dum empyema vesicular sem calculo, consecutivo a um grave typho abdominal, isto é, duma cholecystite typhica; teve então uma cholecystostomia em Veneza, sendo operado por Kehr 2 annos depois por fistula biliar.

A frequencia da doença augmenta a partir dos 20 annos, sendo o maximo dos casos que se apresentam para intervenções entre os 30 e os 50. Nestas idades predomina a calculose propriamente dita, ao passo que as perturbações até aos 30 dependem antes de adherencias, ulcerações, pancreatite chronica, etc. Assim, por exemplo, havia naquella mesma serie, até aos 29 annos inclusive, 3 homens e 7 mulheres solteiras (para 22 casadas); das 7 mulheres só uma tinha calculos, dos homens nenhum.

Entre os 50 e 60 annos ainda apparece um numero importante de casos, mas já em menor quantidade. Supponho portanto que Gilbert, dizendo que a lithiase se torna particularmente frequente depois dos 60 annos (Schroeder), se refere a dados necropsicos e não ás observações clinicas.

Só depois dos 40 é que geralmente apparecem as complicações malignas.

No ponto de vista pathogenico, admite-se, com Naunyn, que se produz um obstaculo ao curso da bilis, resultante do facto de as fibras musculares lisas das vias biliares, que entram em jogo na excreção

da bilis, se encontrarem nas idades avançadas num estado mais ou menos atrophico.

Favorecida a estase biliar e portanto a infecção vesicular, realizam-se as duas condições fundamentaes da pathogenia da cholelithiase.

Como esboçamos na pag. 137, combinam-se os dois conceitos — cholecystite e cholelithiase — numa tam estreita affinidade clinica, que importa consideralos conjunctamente. É o que tambem pathogenicamente teremos que fazer.

O estudos das infecções vesiculares levanta algumas questões cuja consideração se impõe.

Assim, estando as vias biliares em livre communição com o intestino, rico em bacterias, occorre analysar quaes sejam as condições que physiologicamente se oppõem á producção duma cholecystite. Haverá por ventura um microbismo normal da vesicula? ou, quer haja, quer não, quaes sam os factores em causa nas determinações infecciosas da vesicula biliar?

Os trabalhos experimentaes de Netter, Gilbert e Girode, Naunyn, Leubuscher, etc. teem divulgado a conclusão unanime de que os diversos departamentos da arvore biliar se encontram isentos de germens; apenas o terço inferior do choledoco se encontraria, segundo Duclaux, «habitualmente» contaminado por infecção ascendente.

Era de esperar que no homem succedesse outro tanto. Naunyn obteve bilis humana esteril, por punção no vivo, e por analyses necropsicas, ao passo que outros reconheceram que a bilis cadaverica, embora desacompanhada de lesões vesiculares, pôde revelar-se contaminada numa percentagem maior ou menor dos casos. Mas semelhantes investigações no

cadaver não comportam conclusões seguras e applicaveis aos seres vivos, pois que se póde tratar de infecções *post mortem*. Só naquelles casos, em que na bilis cadaverica se encontram culturas puras de agentes infecciosos especificos, do bacillo typhico por exemplo, é que se póde concluir com segurança a existencia duma infecção já realizada durante a vida.

Sam especialmente demonstrativas as observações feitas sobre bilis recolhida, no vivo, duma vesicula biliar aparentemente sã. Mas o material nestas condições é muito limitado, pois raras vezes se offerece occasião de punccionar uma vesicula biliar sã.

Se Naunyn reconheceu no vivo a esterilidade da bilis em dois casos, sam mais importantes as observações de Mieczkowski, que, na Clinica de v. Mickulicz punccionou varias vesiculas biliares sãs em individuos laparotomizados por diversas indicações. Decorre das analyses deste cirurgião que a bilis humana, recentemente recolhida duma vesicula sã, se revela esteril, á semelhança do que varios experimentadores reconheceram nos animaes, ao passo que outras investigações rigorosamente conduzidas mostram a possivel existencia de germens na bilis, permanente ou intermittenemente, sem consequencias apreciaveis.

Mesmo que a bilis, em condições normaes, fosse rigorosamente esteril, e veremos as duvidas que a este respeito se levantam, ha sempre o perigo duma infecção ascendente pela proximidade do intestino contaminado e pela infecção habitual da parte inferior do choledoco, que a analogia com os animaes torna provavel.

Aventou-se a hypothese de que o organismo se defendia contra a eventualidade desta infecção ascendente por uma acção bactericida da bilis, como

parecia resultar das experiencias de Mosse. Repetindo e modificando os trabalhos de Mosse, poude Mieczkowski constatar que a bilis dos bovideos, como o mercado a fornece em preparado secco, tem de facto um forte poder bactericida, que falta porém á bilis dos animaes e do homem, recentemente recolhida.

Dum modo geral, resulta até de numerosas experiencias que a bilis recente é um bom meio de cultura para varios germens, como o colibacillo. Embora a bilis não seja o melhor meio de cultura para alguns germens, mostráram as experiencias de Leubuscher que as culturas em meios aos quaes se junte bilis sam geralmente favorecidas no seu desenvolvimento: é o que succede com o colibacillo, o estaphylocócco, aureo e branco, e particularmente com o bacillo de Eberth.

Estas propriedades favorecedoras da bilis, reconhecidas pelas culturas laboratoriae, e pela conhecida noção clinica e experimental de que o bacillo de Eberth póde viver durante muito tempo e em optimas condições de multiplicação no interior da vesicula biliar, constituiram a ideia directriz, da qual resultou o methodo de Kayser para a hemo-cultura do bacillo typhico em bilis. Foi este valioso meio diagnostico, entre nós confirmado num interessante e recente trabalho dos srs. Drs. Nicolau Bettencourt e Garcia Regalla (1), e no qual, em 45 casos de febre typhoide foi possivel isolar 37 vezes o bacillo typhico do sangue, ou sejam 82,2 % de resultados positivos.

(1) Nicolau Bettencourt e Garcia Regalla, *O diagnostico da febre typhoide pela hemo-cultura em bilis*. Gazeta dos Hospitaes do Porto, 1908, pag. 41.

Não sendo pois a bilis bactericida, como se aventou, constituindo pelo contrario um excellente meio de cultura, outro factor haverá que se oppo- nha á infecção da bilis normal, ou ás possiveis complicações, caso esta venha a contaminar-se. Esse elemento que intervem, é a permanente irrigação das vias biliares pela bilis, e só quando se produzam phenomenos de estase, é que pôde installar-se a infecção ascendente, ou manifestar-se uma determinação infecciosa das vias biliares já preexistente, realizada por bacterias que tenham alcançado a bilis, por exemplo por via sanguinea.

Tem sido invocada como paralelo a secreção renal, onde a infecção retrograda por germens pre- existentes presuppõe a estase.

Encontra-se experimentalmente averiguada a im- portancia da estase biliar na invasão de micro-orga- nismos e na etiologia da cholecystite. Charcot e Gombault mostráram, em coelhos e cobaias, como a laqueação do choledoco provoca inflammação das vias biliares e alterações cirrhoticas no figado. Netter, laqueando o choledoco immediatamente acima da empola de Vater, encontrou bacterias na bilis, o que indicaria uma infecção ascendente com ponto de par- tida no terço inferior do choledoco normalmente con- taminado. A bilis conserva-se, pelo contrario, esteril pela laqueação do cystico, e até injectando directame- mente microorganismos na vesicula não se produz, em regra, infecção biliar.

Deve-se a Naunyn o ensinamento de que a conta- minação vesicular pelo colibacillo resulta inoffensiva, acabando por desaparecer, quando se não proceda simultaneamente á laqueação do cholédoco. As bac- terias injectadas na vesicula podem ser obtidas na

bilis, durante muito tempo, em cultura pura, sem que se produzam alterações cholecystiticas apreciaveis, caso não haja obstaculo ao curso da bilis.

Conclue-se portanto que, infectadas as vias biliares, ficam as manifestações dependentes duma estase biliar concommittante.

Esta circumstancia explica a apparente contradição de importantes trabalhos doutros autores, segundo os quaes a bilis se póde revelar contaminada nos animaes, numa importante percentagem de casos, sem perturbações pathologicas ou clinicas.

Assim Létienne encontrou a bilis frequentemente infectada em cobaias apparentemente sãs.

Ehret e Stolz (1), numa importante investigação experimental em animaes, concluíram, ha muito, que a bilis em cobaias, cães e bovideos se revela muitas vezes infectada, mesmo em condições normaes, especialmente quando a vesicula biliar se encontra muito repleta, o que tambem poderia significar uma estase biliar embora apenas passageira.

Contra a doutrina classica que tem considerado como esteril tanto a vesicula como o resto da arvore biliar, tambem se oppõem as mais recentes investigações de Gilbert e Lippmann (2) que confirmam o microbismo normal da vesicula anteriormente conhecido, por exemplo, pelo citado trabalho de Ehret e Stolz.

(1) Ehret e Stolz. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Bd. 6, pag. 350 (citado por Förderl. Ueber Cholezystitis. Medizinische Klinik, 30 de maio de 1909).

(2) Gilbert e Lippmann, Du microbisme biliaire normal. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1903, pag. 158.

Teem comtudo estes trabalhos de Gilbert e Lippmann um novo aspecto que os torna interessantes. É que os autores investigaram tambem as culturas em meios anaerobios, o que se torna tanto mais importante, que outro trabalho de Gilbert e Lippmann (1) parece ter mostrado no interior dos calculos biliares do homem grande frequencia de microbios anaerobios, da mesma natureza daquelles que teem sido reconhecidos como habitando normalmente a vesicula.

Gilbert e Lippmann (2), effectuando culturas parallelamente em meios anaerobios e em meios aerobios, distinguiram nas vias biliares cinco zonas distinctas no ponto de vista bacteriologico.

A primeira zona comprehende a empola de Vater e o terço inferior do choledoco; é a séde duma infecção mixta aero-anaerobia, muito accentuada. É esta a zona que muitos autores teem considerado como sendo a unica habitada pelos microbios.

Limita-se a segunda zona ao terço medio do choledoco; os aerobios tornam-se gradualmente mais raros de baixo para cima. É uma zona de transição entre a precedente e a immediata.

A terceira zona comprehende o terço superior do choledoco, o canal cystico e a vesicula biliar. Os aerobios teriam ahi desaparecido, dominando os anaerobios; excepcionalmente todavia podem encon-

(1) Gilbert e Lippmann, *Contribution à l'étude bacteriologique des calculs biliaires, rôle des microbes anaérobies*. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1907.

(2) Gilbert e Lippmann. Trabalhos citados, e Gilbert, Carnot e Jomier, *Le traitement de la lithiase biliaire*. Congrès français de Médecine. Dixième session. Rapports, pag. 168, Genebra, setembro de 1908.

trar-se germens aerobios nesta zona; mas apresentariam então, nesse caso, caracteres culturaes que os aproximam muito mais dos anaerobios do que dos microbios aerobios.

A quarta zona corresponde ao canal hepatico e aos seus ramos de subdivisão. Os anaerobios vam rareando para desaparecerem na quinta zona.

Esta abrange todas as vias biliares intrahepaticas. Seria a zona de esterilidade absoluta.

Todos estes microbios aerobios ou anaerobios representam, em regra, as especies que habitam normalmente o tubo digestivo—colibacillo, enterocócco, *b. funduliformis*, *b. perfringens*, *b. fragilis*, *b. ramosus*, *b. radiiformis*.

Conclue-se portanto dos trabalhos de Létienne, Ehret e Stolz, Gilbert e Lippmann, que a vesicula biliar é, no estado normal, a séde duma infecção discreta, tendo os dois ultimos autores chamado a attenção para o papel dos microbios anaerobios nestas determinações infecciosas.

Quando sobrem um obstaculo temporario ao curso da bilis, pôde accentuar-se na vesicula a invasão microbiana, que não produz necessariamente graves lesões anatomicas quando a virulencia é ligeira ou quando pouco se accentua a duração e a intensidade da estase biliar. Por outro lado, pôde uma cholecystite iniciada, ou já declarada, ceder assim que se restabelece o curso normal da bilis, embora a bilis da vesicula possa continuar infectada.

A experimentação laboratorial, geralmente com injeções intravenosas em cobaias, mostrou finalmente que a bilis tambem pôde contaminar-se por infecção descendente, por intermedio da circulação sanguinea, sem que necessariamente se produza

infecção da bilis, quando não houver estase biliar. Num trabalho de Lartigan (1), sobre as relações entre as bacterias e a lithogenese, insiste-se em que as bacterias podem attingir a vesicula biliar por quatro vias diversas:

1. Do intestino para o canal choledoco e cystico.
2. Do intestino pela veia porta.
4. Pelo sangue.
4. Do peritoneu pela parede da vesicula.

O laboratorio ensina portanto que a estase biliar é uma condição prévia para a cholecystite. Sem alteração no curso da bilis, não se produz necessariamente perturbação apreciavel, por muito virulentos que sejam os microorganismos invasores. E assim considera-se a integridade da função como a principal defesa contra os processos infecciosos.

A experiencia clinica e anatomo-pathologica confirma tambem os dados laboratoriaes.

Aqui, como no laboratorio, tambem se encontra realizada a infecção ascendente e descendente, directamente do intestino ou indirectamente por via lymphatica ou sanguinea.

Aos diversos methodos experimentaes para provocar a estase biliar, corresponde, em pathologia humana, o catarrho duodenal propagando-se á empola de Vater, a obliteração do canal cystico, a penetração de vermes e principalmente a cholelithiase como condição favoravel á estase da bilis; os cal-

(1) Lartigan, *Relation of bacteria to the development of gall-stones*. California State. Journ. Med. 1906. 4 (citado in *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie*. Wiesbaden, 1908, pag. 349).

culos em si não comportam uma explicação para a cholecystite, embora Riedel aceitasse uma inflamação em volta dos calculos como corpos extranhos.

Para as infecções descendentes da vesicula biliar invocam-se as doenças infecciosas, inclusivamente no mais amplo ponto de vista cirurgico: suppurações e inflamações em departamentos distantes do organismo, otite média, erysipela, phlegmão, periostite, infecção puerperal, etc. Qualquer que seja a via de infecção, supponho poder incluir sob estes pontos de vista alguns casos de cholecysto-appendicite, á qual me referi (pag. 139). Assim por exemplo num caso, da clinica do sr. Dr. Azevedo Leitão, que ha pouco tive occasião de observar, estabeleceu-se depois da 5.ª crise de appendicite uma cholecystite que já se complica de angiocholite; se no meu caso (pag. 140) ha cholecystite chronica anterior á primeira crise de appendicite, outro tanto não succede neste caso no qual a anamnese e a idade do doente (14 annos) permitem excluir uma cholelithiase anterior, devendo considerar-se a cholecystite como uma determinação secundaria com origem no appendice ileo-cecal.

Favorecida a estase biliar, póde a infecção determinar um processo inflammatorio que, ou se limita á vesicula, ou se propaga ás vias biliares principaes constituindo uma angiocholite, ou se estende ainda ás finas ramificações biliares estabelecendo uma angiocholite diffusa, em phases successivas vesicular, canalicular, e hepatica.

A intensidade da cholecystite determina uma escala de lesões que permite distinguir inflamações da vesicula biliar de varios typos: seroso, fibrinoso, purulento, hemorrhagico, etc., a mencionar adeante em esboço anatomo-pathologico.

Não é frequente a cholecystite agudissima capaz de produzir rapidamente uma peritonite septicã por propagação phlegmonosa em continuidade.

Em todas estas eventualidades, que acabamos de figurar, é fundamental, além da virulencia dos germens, o maior ou menor obstaculo ao curso da bilis, e como a cholelithiase constitue o factor que mais frequentemente intervem neste sentido, comprehende-se como a cholecystite sem lithiase se manifesta muito mais raras vezes do que acompanhando a cholelithiase.

A natureza dos germens não parece influir no character catarrhal ou purulento da inflammação.

Nas cholecystites por infecção ascendente tem sido descriptos os germens da flora bacteriana intestinal, especialmente o colibacillo, para o qual a bilis constitue um excellente meio de cultura; foi o colibacillo que, por exemplo, Berger (1), nas investigações bacteriologicas da Clinica de Kehr, encontrou na maioria dos casos estudados sob este ponto de vista. Menciona-se tambem o estaphylocócoco tanto o pyogenico, como o branco e aureo, além das infecções mixtas. Muller (2), que estudou a pathologia da cholecystite, refere uma serie de 144 casos, uns pessoas, outros colligidos da litteratura, em que fôram feitas investigações bacteriologicas. O colibacillo foi encontrado 78 vezes, isto é, em 73% dos casos, o

(1) Kehr, Liebold, Neuling, *Drei Jahre Gallensteinchirurgie*. Munich, 1908, pag. 552.

(2) Muller, *Pathology of Cholecystitis*. Brooklyn Med. Journ. 1905. 19 (citado in *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie*. Wiesbaden, 1908).

bacillo typhico 6 vezes, o estaphylocócco 7 vezes, o estreptocócco e o colibacillo 4 vezes, o estaphylocócco e o colibacillo 8 vezes, o estreptocócco isolado 1 vez e o estreptocócco com outras bacterias 3 vezes.

A infecção hematogena tambem assenta já em numerosos dados, não só experimentaes, mas tambem clinicos e anatomicos.

Assim Föderl (1), que ha dias se occupou deste assumpto numa conferencia onde colhi valiosos subsidios de estudo, colligiu numerosos casos de infecção hematogena por bacillo do mormo (Ferraresi e Guarnieri), bacillo typhico (Chiari), vibrião cholericico (Nicati), estaphylocócco, pneumocócco, bacillos de Friedländer, da pustula maligna, do cholera e typhico (Nicati, Corrado, Oreste, Oemler, Strauss e Chamberland, Pernice e Alessi, Bernabei), bacillo de Koch (Fränkel e Kraus) etc.

Entre estas differentes infecções revestem particular interesse clinico as do bacillo de Eberth e do pneumo-bacillo de Friedländer, porquanto a cholecystite dahi resultante pôde sobrevir como complicação no decurso duma febre typhoide ou duma pneumonia.

A cholecystite devida ao pneumobacillo de Friedländer, embora não seja frequente, tem comtudo particular interesse clinico.

Tanto aquelle germen como outras bacterias capsuladas teem sido encontradas em cholecystites, abscessos hepaticos e peritonites circumscriptas da região hepatica. Aos casos de Canon, Etienne-Netter,

(1) Föderl, *Ueber Cholezystitis*. Medizinische Klinik de 30 de maio de 1909.

Kockel, Wicklein e Kreibich, adicionou Clairmont uma observação de pericholecystite e angiocholite, na qual se encontrou no pus o pneumobacillo de Friedländer, que tambem poude ser reconhecido á superficie da mucosa bronchica inflammada.

Não é sempre possivel averiguar se a infecção se dá por via ascendente ou descendente. Parece resultar dos trabalhos de Frickes que as condições de existencia do pneumobacillo de Friedländer no intestino estam subordinadas á inflamação local por augmento de transsudação e alterações chemicas do conteúdo intestinal. No caso de Clairmont havia um catarrho duodenal chronico, sendo portanto possivel uma infecção ascendente. Canon encontrou o bacillo de Friedländer em abscessos hepaticos e no sangue.

Föderl, no trabalho citado, refere da segunda secção cirurgica do «Rudolf-Stiftung» de Vienna d'Austria, com relação aos ultimos cinco annos, um caso de cholecystite e pericholecystite com bacillos de Friedländer em cultura pura, e tres casos de cholecystite com bacillos capsulados sem mais classificação, tratando-se nos casos restantes duma cholecystite typhica, da invasão pelo colibacillo ou de infecções mixtas com estrepto- e estaphylocóccos. No primeiro caso, no qual se encontrou o bacillo de Friedländer em cultura pura no pus pericholecystico, tinha-se constatado um mês antes da operação uma pneumonia com exsudado pleural bilateral. Nas tres restantes observações de infecção por bacillo capsulado, só uma vez, num caso de cholecystite recidivante (calculo solitario), é que na anamnese se averiguou uma pneumonia 12 annos antes, ao passo que nos outros dois casos, acompanhados de cholelithiase, não havia noticia de qualquer grave affecção pulmonar anterior. Em nenhum

destes casos havia qualquer gastroenterite á qual se podesse attribuir uma infecção ascendente.

A cholecystite typhica é de observação relativamente frequente no decurso duma febre typhoide ou como determinação tardia.

Deve-se deduzir dos trabalhos experimentaes que esta infecção não é de origem intestinal, mas do typo hematogeno. Ás investigações negativas de Miyakes, contrapõem-se com effeito os resultados positivos de infecção hematogena de Dörr, Cushing, Ehret e Stolz, Forster e Kayser.

Já em 1901 colligiram Ehret e Stolz 32 casos de cholecystite typhica, tendo esta serie augmentado muito de então para cá com os casos de Blumenthal, Findlay e Buchanan, Forster e Kayser, etc.

A cholecystite typhica póde evolucionar para uma grave angiocholite suppurada ou entrar em regressão; embora os bacillos desapareçam das vias biliares, é aquisição scientifica averiguada a importante noção de que o bacillo de Eberth póde ser encontrado durante annos na vesicula biliar.

Relaciona-se este facto com o interessante problema clinico e hygienico dos excretores e portadores de bacillo typhico, noções estas que definimos (nota da pag. 5), e que teem sido particularmente estudadas desde 1905 por Forster e Kayser (1).

O alcance epidemiologico e clinico deste problema, cujo estudo, por assim dizer, apenas se inicia,

(1) Forster e Kayser, *Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Galle von Typhuskranken und «Typhusbazillenträgern»*. Muenchener medizinische Wochenschrift, 1905, n.º 31.

decorre evidentemente da frequencia (1) dos portadores de bacillos, e dos perigos incontestaveis dahi resultantes, pois é facto averiguado que os bacillos pódem conservar a sua virulencia durante muito tempo; dahi o perigo para a sociedade, e assim affirma Kayser (2), num artigo de ha dias, que, ácerca de 28 portadores de bacillos em Strasburgo, poudé averiguar com segurança que 11 origináram novos casos de febre typhoide, sendo provavel que outro tanto succedesse com 9, e não havendo motivo para admittir esse effeito nos 8 restantes. Segundo Schneider (3), dependem duma infecção por contacto, por portadores de bacillos, 5,01 % de todos os casos de febre typhoide, cuja origem poudé ser averiguada com alguma segurança. As investigações de Forster (4) da escola de

(1) Segundo Kamm (adeante citado), affirmou Schneider, de Berlim, que como commissario regio na lucta contra a febre typhoide, colligiú grande material, que 3% de todos os doentes com febre typhoide se tornam portadores de bacillos; as investigações de Kayser (*Ueber Untersuchungen bei Personen, die vor Jahren Typhus durchgemacht haben, und die Gefährlichkeit von Bazillenträgern*. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte, 1907, Bd. 25, H. 1) elevam esta percentagem a 5%, attingindo até 6% as de Park (*Journal of the American medical Association*, 1908, n.º 12 citado na Deutsche medizinische Wochenschrift, 1908).

(2) Kayser, *Ueber die Art der Typhusausbreitung in einer Stadt (nach Strassburger Beobachtungen)*. Muenchener medizinische Wochenschrift de 1 de junho de 1909.

(3) Schneider, *Moderne Typhusbekämpfung*. XIV Internationaler Kongress für Hygiene und Demographie. Berlim. Setembro 1907.

(4) Forster, *Ueber die Beziehung des Typhus und Paratyphus zu den Gallenwegen*. Muenchener medizinische Wochenschrift, 1908, n.º 1.

Strassburgo elevam aquella percentagem até 20 e 27%. São já muito numerosos os trabalhos que chamam particularmente a atenção para o perigo que constituem aquelles portadores de bacillos, que em especial se occupam da venda de generos alimenticios.

Outro aspecto da questão, não menos interessante, embora quasi por completo descurado até agora, refere-se ao perigo em que incorrem os proprios portadores de bacillos.

Este ponto de vista, do qual a cholelithiase metatypica é um simples caso particular, acaba de ser analysado por Kamm (1), do Instituto de Hygiene de Forster, que, entre outros, apresenta o seguinte caso interessante; trata-se duma alienada de 60 annos, portadora de bacillos em consequencia duma febre typhoide e que morre 7 annos depois, dum insulto apopletico; a autopsia revela, além dum foco de amolecimento cerebral, cholecystite com calculose, e carcinoma vesicular e hepatico, reconhecendo-se bacteriologicamente o bacillo de Eberth em quasi todos os orgãos interiores.

É um caso completo com as successivas phases: infecção typhica da vesicula biliar, cholecystite chronica, cholelithiase, carcinoma vesicular e com uma bacteriemia typhica como episodio terminal, que não póde ser considerado como uma simples invasão dos bacillos num organismo sem resistencia, pois que, em casos semelhantes, os bacillos de Eberth se conservam na vesicula biliar, seu habitat usual.

(1) Kamm, *Gefährdung des Typhusbazillenträgers durch die eigenen Typhusbazillen*. Muenchener medizinische Wochenschrift de 18 de maio de 1909.

Os trabalhos de Chiari, Forster, Kayser, Dörr (1) etc. auctorizam a admittir que, em continuidade com a febre typhoide, se podem produzir as primeiras determinações na vesicula biliar, inicialmente agudas e em seguida chronicas. No decurso de alguns annos podem então produzir-se os calculos, e, como complicação ulterior, o carcinoma da vesicula biliar e do figado. Dá-se tambem a eventualidade dum completo silencio symptomatico consecutivamente á febre typhoide, sobrevindo muitos annos depois estados clinicos de alta gravidade, especialmente provocados pela estase biliar.

O bacillo typhico póde com effeito existir na vesicula biliar, sem inconveniente de maior quando á infecção não sobrevier uma estase biliar. Alguns até, como Ehret e Stolz, quando uma cholecystite se estabelece primitivamente acompanhando a infecção inicial sem calculose, procuram as condições que favorecem a estase biliar na propria febre typhoide, que exerceria influencia sobre a contractilidade da vesicula e das vias biliares, assim como tambem actua sobre o intestino paralyzando-o.

A cholecystite sem calculos, incontestavelmente reconhecida pelas experiencias laboratorias e por numerosas observações clinicas, apresenta-se comtudo na maioria dos casos combinada com a lithiase biliar sob o aspecto de cholecystite calculosa, na qual os dados clinicos apenas deixam suspeitar a natureza do agente infeccioso em causa, a febre ty-

(1) Dörr, *Experimentelle Untersuchungen ueber das Fortwuchern von Typhusbazillen in der Gallenblase*. Zentralblatt für Bakteriologie. I. Abtheilung. Bd. 39, H. 5, pag. 624.

phoide, a pneumonia e as affecções inflammatorias primitivas.

Corpos extranhos, asepticamente introduzidos na vesicula biliar, não provocam em geral cholecystite alguma; portanto os cálculos interveem apenas secundariamente na producção da cholecystite calculosa, promovendo e accentuando a estase biliar, que pôde, por um lado, assegurar o exito duma invasão por microorganismos e, por outro, se os germens já existiam, collocar o processo infeccioso em condições de se manifestar.

Os calculos podem tambem influir no desenvolvimento duma cholecystite sem que se produza obstaculo directo ao curso da bilis. Ehret e Stolz accentuam, com effeito, que a bilis adhire aos calculos deslocando-se apenas fracções minimas desta camada capillar pelas contracções da vesicula e pelo repetido affluxo de bilis. Nesta camada capillar constituida por bilis antiga, podem installar-se microorganismos; os proprios calculos, em consequencia da sua porosidade, teem sido encontrados impregnados por germens hypervirulentos.

Ensinando a experimentação que a vesicula biliar rapidamente se desembaraça dos agentes infecciosos directamente introduzidos, caso não haja estase biliar, deduz-se do que ficou dito que a bilis na cholelithiase se deve encontrar geralmente infectada. E de facto assim é, como tem sido confirmado por muitos autores, e entre elles por Miyakes, que investigou o material clinico de von Mikulicz e por Fraenkel e Kraus, que estudaram a bacteriologia necropsica nas primeiras 24 horas, para que as conclusões tivessem applicação no vivo.

A riqueza de germens na camada capillar que envolve os calculos, e nos proprios calculos, dá a

ideia de como na cholelithiase póde sobrevir uma inflamação da vesicula biliar, na qual é frequente a falta de concordancia entre os phenomenos clinicos e o processo infeccioso, e de como na cholelithiase se podem produzir recidivas de cholecystite, embora se não dê necessariamente uma reinfeccção:

Neste interessante problema das recidivas interveem tambem, na autorizada opinião de Kehr (1), os canaliculos de Luschka, que importa definir.

A parede vesicular normal compõe-se de quatro camadas — a mucosa, a muscular, a fibrosa e a serosa.

A mucosa, que se apresenta normalmente ás pregas, tem um epithelio cylindrico duma só camada; as cellulas epitheliaes revelam processos secretores, producção de muco, e por outro lado processos de resorpção, como a resorpção de gordura já descripta por Virchow.

A camada muscular não é uma formação continua de fasciculos musculares lisos como no intestino, sendo antes um complexo de fasciculos musculares e de cordões de tecido conjunctivo em disposição irregular; reconhecem-se especialmente nesta camada muscular espaços vasculares.

A tunica fibrosa conduz os grandes vasos sanguineos e lymphaticos e não adhere muito intimamente á serosa, isto é, ao revestimento peritoneal da vesicula biliar; nesta camada fibrosa encontram-se por vezes nodulos lymphaticos.

Na mucosa existem normalmente glandulas iso-

(1) Kehr, Liebold, Neuling, *Drei Jahre Gallensteinchirurgie*. Munich, 1908, pag. 541.

ladas. Segundo Luschka, haveria no collo da vesicula biliar 6 a 15 glandulas mucosas. Kehr encontrou-as isoladas e dispersas em vesiculas biliares sãs, e Aschoff estudou-as ultimamente com rigor. Além destas glandulas mucosas ha uns golfos da mucosa, os chamados canaes de Luschka, que partindo da mucosa attingem lacunas da camada muscular.

Analysando vesiculas biliares de cholelithiacos, histologicamente fixadas immediatamente a seguir á operação, para impedir a maceração da mucosa que rapidamente se estabelece, reconhece-se então, em regra, que os elementos glandulares da mucosa se revelam muito mais numerosos do que no estado normal. Mas sam especialmente os canaes de Luschka que se apresentam mais numerosos, proliferados; attingem estes canaes muitas vezes o revestimento peritoneal da vesicula biliar passando através das camadas muscular e fibrosa.

Ora estes canaes de Luschka sam a séde da inflammção, e nelles se encontram, além de muco aglomerado, productos inflammatorios e occasionalmente tambem pequenas concreções biliares.

Os canaes de Luschka teem, segundo Kehr, um papel importante na etiologia das recidivas, assim como na das pseudo-recidivas depois de operações por lithiase biliar.

Se num caso se reconhece um calculo solitario numa vesicula biliar não espessada, quasi não alterada macroscopicamente, é quasi certo, que o operador não dá attenção aos pequenos pontos negros na parede vesicular e se satisfaz com a ablação do calculo solitario; ou sutura immediatamente a vesicula (cystostomia ideal), ou estabelece uma cystostomia que em breve deixa cicatrizar. Ficam

portanto os productos inflammatorios neste recesso da mucosa, e tambem lá subsistem os minusculos calculos biliares.

Preveem-se as consequencias. Os calculos pequenos crescem e forma-se uma concreção que irrompe para o interior da vesicula biliar. Admitte-se que muitas ulcerações da mucosa vesicular, aparentemente devidas aos calculos, devem ser consideradas, com a maior probabilidade, como perfuração dum desses calculos dos recessos da mucosa; Kehr considera este modo de vêr demonstrado pelas suas observações. Assim poderia, portanto, produzir-se uma verdadeira recidiva de calculos.

As pseudo-recidivas comportam uma expliação analogá. Se nos recessos da mucosa não ficam concreções mas sim focos inflammatorios, dá-se nos canaliculos biliares uma compressão de bilis mais rica em muco, e facilmente infectada, e nestas condições pôdem produzir-se colicas typicas. Se num caso destes se faz nova laparotomia, depara-se com um aspecto normal. A bilis revela-se clara, aparentemente inalterada, a pequena rolha mucosa no canaliculo biliar é claro que se não vê, e fecha-se o abdomen com a desagradavel impressão de ter submettido o doente a uma operação inutil, a não ser que se prefira proceder desta vez á extirpação da vesicula (Kehr).

É um facto incontestavel que os calculos entreteem na vesicula biliar um estado infeccioso que bruscamente se pôde revelar numa grave crise de cholecystite. Por outro lado a experiencia e a clinica affirmam que a cholecystite exerce uma indiscutivel acção lithogenica, de modo que se estabelece um circulo vicioso entre a cholecystite e a cholelithiase.

Foi Galippe (1) o primeiro que relacionou a lithiase biliar com uma causa inflammatoria, infecciosa. Fôram porém os trabalhos classicos de Naunyn (2) que fizeram abandonar os antigos conceitos da hereditariedade, anomalias de constituição, diathese, e alimentação como causas da lithiase biliar, baseando a pathogenia da cholelithiase em determinações infecciosas que podem originar o catarrho lithogenico da vesicula biliar.

Assim como a albumina precipita os saes calcareos dos solutos, tambem Naunyn julga provavel que processos semelhantes favoreçam a lithogenese na vesicula biliar, produzindo o catarrho a descamação do epithelio, que, por um lado libertaria cholesterina, e, por outro, precipitaria pelas suas albuminas a cal, ambas necessarias para a formação do calculo.

Os trabalhos de Naunyn fôram pouco depois confirmados por trabalhos experimentaes importantes.

Assim no anno immediato, em 1893, conseguiram Gilbert e Dominici uma angiocholite typhica e cholecystite com concreções verdes, por injeção do bacillo de Eberth na vesicula biliar do coelho.

Mignot e Miyake obtiveram tambem concreções experimentaes contaminando a vesicula biliar.

Como accentuámos na pathogenia da cholecystite, não é a invasão dos microorganismos sufficiente para produzir uma infecção da vesicula biliar, que rapidamente pode desembaraçar-se das bacterias;

(1) Galippe, *Journal des connaissances médicales*, 1886.

(2) Naunyn, *Klinik der Cholelithiasis*, Leipzig, 1892, e *Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin*, 1892.

nestas condições deve presuppôr-se para o catarrho lithogenico a estase biliar e o impedimento na contractilidade da vesicula.

Segundo a experimentação nos animaes, sam especialmente as inflammações ligeiras que favorecem a lithogenese. As infecções de alta virulencia, as graves cholecystites purulentas, não produzem concreções, como se deprehênde das experiencias de Mignot, Cushing e Miyake.

A doutrina da origem bacteriana da cholelithiase documenta-se, não só nestes dados laboratorias, mas tambem na experiencia clinica e anatomo-pathologica.

Assim, embora a lithogenese não pareça dependente de determinadas especies microbianas, é manifesta a influencia, por exemplo, do bacillo typhico na pathogenia da cholelithiase.

Deixamos expostos nas paginas anteriores alguns elementos relativos a este factor etiologico de toda a importancia, como o que ficou dito ácerca dos antecedentes pessoas dos cholelithiacos (pag. 173) e sobre os portadores de bacillos de Eberth (pag. 192) a proposito da cholecystite typhica.

É tambem interessante notar que nos casos de Curschmann, publicados na Encyclopédia de Nothnagel, ha em 31 % dos casos de cholelithiase uma febre typhoide anterior

Ereth e Stolz colligiram em tempo 32 casos de cholecystite typhica, em 20 dos quaes a autopsia ou a intervenção cirurgica tinha revelado a presença de calculos. Este facto não era interpretado pelos autores como sendo a cholecystite typhica a causa dos calculos, considerando, pelo contrario, estes ultimos como constituindo condições favoraveis á fixação e

ao desenvolvimento dos bacillos de Eberth e portanto á producção da cholecystite typhica. A critica judiciousa, que a este modo de vêr tem sido feita, assignala porém que entre os 12 casos de cholecystite sem calculos, fôram 9 casos examinados já nas primeiras seis semanas da febre typhoide, faltando referencia á epocha nos outros 3; as crises de cholecystite acompanhadas de lithiase biliar sam, pelo contrario, geralmente mais antigas; 2 casos apenas fôram observados já na segunda e terceira semana, 4 casos na quinta e sexta semana, mas todos os outros mêses ou annos depois.

Quanto ao mecanismo segundo o qual a infecção lithogenica produz a concreção calculosa, não ha apenas a considerar a inflammação parietal da vesicula, expressa na referida doutrina do catarrho lithogenico de Naunyn.

Os trabalhos recentes *in vitro* teem com effeito permittido considerar novos aspectos de ordem chimica sobre a precipitação da cholesterina.

Já Thudichum (1) disse em tempo que os microorganismos não só produzem o catarrho em causa na lithogenese, mas tambem decompõem de per si a bilis, produzindo-se assim as concreções directamente pelos productos da decomposição biliar.

O modo de vêr de Thudichum confirmou-se por uma serie de trabalhos recentes de Gerard (2) e Kramer (3) e até certo ponto tambem pelas investi-

(1) Thudichum, British medical Journal, 1892.

(2) Gérard, Comptes rendus de la Société de Biologie, 1905.

(3) Kramer, Journal of experimental Medecine, 9 de março de 1907.

gações ainda mais recentes de Lichtwitz (1) e Bacmeister (2), que apresentam comtudo uma interpretação diversa.

Attribue Bacmeister um papel importante á decomposição autolytica, esteril, da bilis na precipitação da cholesterina; esta autolyse pôde ser augmentada por substancias ricas em protoplasma (epithelios) assim como pela invasão de microorganismos.

Lichtwitz invoca processos physico-chimicos para a formação das concreções. Tanto este autor como Porges e Neubauer concluem que a cholesterina se encontra na bilis em suspensão colloidal, de modo que a sua precipitação se realiza em harmonia com as leis da chimica das substancias colloides, segundo as quaes a precipitação pôde resultar do encontro de dois colloides differentemente carregados.

Segundo as investigações destes autores teria a cholesterina uma carga anodica e como os restantes colloides em suspensão na bilis estam carregados com o mesmo signal, mantem-se reciprocamente em solução.

Os meios bacterianos seriam comparaveis pela sua acção ás soluções colloidaes, e como segundo Gerard e Kramer a contaminação da bilis por bacterias pôde precipitar a cholesterina, deveriam ahi ser procurados, assim como nas albuminas que o catarrho lança na bilis, os agentes precipitantes de carga cathodica.

(1) Lichtwitz, Muenchener medizinische Wochenschrift, 1908, n.º 12.

(2) Bacmeister, Muenchener medizinische Wochenschrift, 1908, n.ºs 5, 6, 7 e o numero da mesma revista de 11 de maio de 1909.

Gerard mostrou com effeito, em 1905, que o colibacillo é capaz de precipitar a cholesterina duma solução de saes biliare saturada desta substancia.

Kramer obteve *in vitro* resultados analogos fazendo actuar sobre a bilis microbios variados.

Numa recente these de Duranton (1), diz-se (pag. 14) a este respeito: «parece pois, segundo estes autores, que é unicamente por modificações chemicas, produzidas pelos microbios, que a cholesterina se precipita». Mas o qualificativo de unicamente não passa duma affirmacão gratuita, como vamos vêr ao analysar, daqui a pouco, a ultima conclusão desta these de Duranton.

Segundo este interessante trabalho, a cholesterina, lipode aphosphorado, não é apenas uma excreção normal ou pathologica; attribuem-se com effeito á cholesterina tambem propriedades anti-toxicas e antihemolyticas, aspecto da questão mais recentemente estudado por Phisalix, Vincent, Sal-kowski, Iscovesco além doutros.

In vitro é a cholesterina precipitada pela maioria dos microbios aerobios. As toxinas microbianas tambem a precipitam.

Esta precipitação da cholesterina é precedida por uma precipitação de saes biliare; a bilis fica alcalina.

Bouchard suppunha que a precipitação devia ser attribuida a uma modificação do meio alcalino que se tornaria acido.

Duranton (pag. 45 da sua these) não encontrou porém reacção acida ao tornesol em tubo algum.

(1) Duranton, *La cholestérine et ses conditions de précipitation*. These de Paris, novembro de 1908, pag. 57.

Investigou se a alcalinidade da bilis tinha sido modificada pela presença dos microbios. Doseando com um soluto de acido sulfurico decinormal, constatou que a alcalinidade se não tinha modificado com o paratyphico A e o colibacillo, depois de sessenta dias de estufa; que tinha diminuido muito ligeiramente com os bacillos typhico e diphtherico e que tinha augmentado consideravelmente com o pyocyanico.

A acção dos microbios não se exerce, pois, por transformação do meio alcalino em meio acido.

Esta precipitação subordina-se a uma diminuição dos saes biliares na bilis. Gerard, citado por Duranton, tinha obtido glyocola, proveniente do desdobramento do acido glyocolico, nas suas culturas de colibacillo em solução de saes biliares saturada de cholesterina, e concluia «que o apparecimento do colibacillo na bilis diminue a percentagem deste liquido em saes biliares, os quaes já se não encontram em quantidade sufficiente para dissolver a cholesterina que se deposita e que se torna o ponto de partida para um calculo».

Duranton reconheceu tambem nos seus tubos um deposito que precedia a precipitação da cholesterina e que dava a reacção de Pettenkoffer para os acidos biliares.

O resultado da infecção biliar seria portanto uma decomposição dos saes biliares, acompanhando-se dum desdobramento dos acidos biliares. A bilis, faltando-lhe uma quantidade de saes biliares sufficiente para manter a cholesterina dissolvida, faculta assim a precipitação desta.

Diz Duranton, que teria sido interessante investigar experimentalmente a influencia da diminuição

da quantidade de saes biliars em bilis filtrada e esteril, mas que a difficuldade destas investigações lhe não permittiu emprehendê-las in vitro.

Semelhante investigação não tem comtudo o interesse que Duranton lhe attribue, porque já a esse tempo tinha sido realizada por Exner e Heyrovsky, cuja communicação apresentada ao 37.º Congresso alemão de Cirurgia (Berlim, 21 a 24 de abril, 1908) foi resumida nas revistas scientificas francêsas muito anteriormente á these de Duranton, que porém não cita este trabalho na extensa bibliographia da sua these, o que dá uma apparente novidade ás suas conclusões sobre o papel dos saes biliars na precipitação da cholesterina.

Exner e Heyrovsky confirmáram com effeito, num trabalho importante, que se justifica a antiga theoria de Thudichum, segundo a qual a cholesterina necessaria á edificação dos cálculos seria mantida em solução pelos saes dos acidos biliars.

Conseguiram Exner e Heyrovsky demonstrar que as bacterias, e especialmente o grupo do typhico e do colibacillo, decompõem os saes biliars em bilis e em caldos; dali resulta uma forte diminuição no poder dissolvente da bilis sobre a cholesterina; esta precipita-se e inicia a lithogenese.

Constatáram Exner e Heyrovsky, por outro lado, que na bilis esteril tambem se dá, embora em ligeiro grau, uma decomposição dos saes biliars, de modo que, havendo estase na vesicula, podem os saes biliars desaparecer com o tempo, resultando sem participação de bacterias uma lithogenese por precipitação da cholesterina em bilis esteril.

Aschoff e Bacmeister, discipulo daquelle conhecido anatomo-pathologista, teem tambem publicado uma serie de importantes trabalhos, o ultimo dos

quaes de ha poucos dias (1), sobre o papel da decomposição autolytica da bilis esteril na precipitação da cholesterina.

Importa distinguir duas eventualidades differentes para a lithogenese e accentuar correspondentemente um facto que tem passado bastante despercebido.

E que existem tambem duas especies de calculos de cholesterina, distinctas pela diversidade da sua composição chimica e das lesões anatomo-patholicas concomittantes por parte da vesicula biliar.

Para a escola de Aschoff, não ha uma pathogenia univoca da lithogenese.

O calculo de cholesterina constituido em crystal segundo o typo chamado radiado, que apenas contém pequenos vestigios de cal, parece dever contrapôr-se a todos os outros calculos.

Enunciando a conclusão sob alguma reserva, — por não encontrar referencias á pesquisa de germens anaerobios, que poderiam talvez estar em causa duma infecção biliar, embora minima, sem lesão vesicular apreciavel, — direi que Bacmeister reconheceu a formação do calculo de cholesterina chamado radiado na vesicula biliar não inflammada, apenas com phenomenos de estase, por crystallização no liquido, sem que se torne necessaria uma concomittante modificação parietal; o material em cholesterina deriva da propria bilis. A segunda conclusão de Exner e Heyrovsky, que ficou enunciada, sobre a decomposição dos saes biliarees em bilis

(1) Bacmeister, *Die Bedeutung des radiären Cholesterinstein für die entzündliche Gallensteinkrankheit*. Muenchener medizinische Wochenschrift, de 11 de maio de 1909.

esteril, pôde tambem ser invocada em abono deste modo de ver de Bacmeister.

Todos os outros calculos teem uma percentagem de cal muito mais importante. A maior parte da cal é fornecida pela mucosa e pela parede da vesicula biliar. Até onde pôde affirmar-se no estado actual, parece que é quasi sempre a inflamação que determina esta anomala producção de cal. Em contraste com o calculo radiado de cholesterina, devem provavelmente todos os outros calculos biliares a sua formação aos processos inflammatorios (1). Estes calculos constituídos por infecção comprehendem tambem os calculos estratificados de cholesterina, cuja superficie e secção ainda apresentam um aspecto crystallino, mas que já teem uniformemente distribuidas pequenas quantidades de cal, circumstancia esta que a sua estratificação concentrica tambem exprime.

(1) O crescimento dos calculos tambem depende da infecção da bilis em estase e da inflamação vesicular. Não havendo estase, desembaraça-se a vesicula de quaesquer agentes infecciosos, de modo que a decomposição dos saes biliares pelos microorganismos não attinge a duração e intensidade sufficiente para, com a continua irrigação biliar, a cholesterina poder precipitar-se. Havendo porém concreções na vesicula biliar, já as bacterias ahi se podem demorar mesmo sem phenomenos de estase. A bilis espessa adhire aos calculos, dando-se portanto nesta camada contigua ás concreções uma deficiente renovação da bilis; dahi resulta, nesta zona, uma accumulacão de bacterias que, decompondo os saes biliares, podem precipitar a cholesterina embora em pequena quantidade, de harmonia com o pouco material.

Portanto os microorganismos, que se encontram nos calculos, podem não ter penetrado em virtude da porosidade de quaesquer concreções, mas podem tambem ter sido incluidos pela cholesterina que se precipita da camada capillar de adhesão da bilis aos calculos.

O calculo radiado de cholesterina póde inicialmente encontrar-se na vesicula sem inconveniente momentaneo, pois que parece ser sufficiente para a sua producção uma estase prolongada. É geralmente reconhecido como calculo solitario, accumulando-se a cholesterina lenta e gradualmente, precipitada em volta dum só nucleo que vae crescendo por apposição de novas massas. O seu crescimento é muito lento. Suppõe Bacmeister que sam provavelmente precisos annos afim de se produzir um calculo radiado de cholesterina com as dimensões duma cereja. Não sobrevindo complicação alguma, tambem este calculo se não revela clinicamente, apparecendo por accidentê numa autopsia, installado numa vesicula biliar não inflammada.

Poderia assim haver na lithogenese biliar, em casos especiaes, um periodo não inflammatorio, correspondente á formação do calculo radiado de cholesterina na bilis em estase, symptomaticamente silencioso e podendo conservar-se nestas condições até á morte do individuo.

Mas nem sempre assim succede. Além de complicações doutra ordem, como num caso recente de apoplexia pancreatica estudado por Bacmeister e no qual se reconheceu como causa determinante um destes calculos radiados, tambem estes calculos de cholesterina estabelecem condições mechanicas, que favorecem a infecção, de resto imminente sobre a vesicula em consequencia da estase biliar. E assim se affirma tambem a importancia clinica destes calculos radiados. Podem provocar uma infecção secundaria e iniciar um segundo periodo inflammatorio, a cholelithiase inflammatoria. O calculo de cholesterina, no decurso dos phenomenos inflammatorios que vam desenrolar-se, adquire, com limi-

tação nitida, novas camadas estratificadas, muito ricas em cal, e produzem-se geralmente novas gerações de calculos do typo mixto.

Mas, sendo os calculos puramente de cholesterina, ou com ligeira percentagem de cal, raros em relação aos calculos mixtos, podem considerar-se as concreções biliares na maioria dos casos como sendo de origem inflammatoria, decompondo as bacterias os saes biliares, o que diminue a solubilidade da cholesterina na bilis, e havendo participação das paredes vesiculares inflammadas na lithogenese.

Estas considerações sobre o mechanismo da lithogenese revelam, portanto, novos e importantes pontos de vista, que ampliaram os nossos conhecimentos sobre esta discutida questão, mas, como da leitura se depreheende, de modo nenhum os trabalhos modernos invalidáram a interferencia da inflammção parietal enunciada no antigo conceito pathogenico de Naunyn.

Até, pelo contrario, os trabalhos de Kehr, noutra passagem (pag. 198) referidos a proposito dos canaes de Luschka na pathogenia das recidivas, confirmam tambem, como algumas das considerações que acabam de ser feitas, a intervenção da parede vesicular inflammada na constituição dos calculos.

O que equivale a dizer que não concordo com a segunda parte duma conclusão da referida these de Durantou (1) segundo a qual: «*In vivo*, a estase e a infecção desempenham o papel principal, ao passo

(1) Durantou, *La cholestérine et ses conditions de précipitation*. These de Paris, novembro de 1908.

que o epithelio biliar parece ter um papel completamente secundario na precipitação da cholesterina». Noutra passagem (pag. 56) enuncia de modo semelhante: «Julgamos que, *in vivo* como *in vitro*, a lithiase pôde ser o resultado de transformações chemicas causadas pela presença e pelo desenvolvimento de microbios na bilis. As cellulas epitheliaes cahidas na bilis, e provenientes da mucosa biliar que apresenta lesões de cholecystite, desempenham o papel de centro de precipitação para a formação dos calculos».

Basea-se este modo de vêr do autor em argumentos negativos. Com effeito, transcrevendo umas conclusões histo-pathologicas de Cornil, Mignot, Harley e Barratt, conclue dizendo (pag. 56): «É-nos difficil concluir a favor do papel activo do epithelio biliar segundo estas lesões encontradas pelos differentes autores», e passa a emittir a opinião enunciada ácerca da pathogenia da lithiase.

Embora reconheça (pag. 53) que: «É certo que, no estado normal, a cholesterina é fornecida em parte pelo epithelio vesicular», e aceite um augmento desta secreção no estado pathologico, recorda que este augmento se pôde produzir sem que resulte necessariamente a precipitação da cholesterina, pois Naunyn mostrou que a quantidade de saes biliares é sufficiente para dissolver uma maior quantidade de cholesterina do que aquella que a bilis contém normalmente.

Quanto á cal que se encontra na quasi totalidade dos calculos e que provém, como dissemos, fundamentalmente, da inflammação vesicular, pelos processos exsudativos que se desenvolvem, apenas encontro a seguinte passagem (pag. 49), que de resto aceito como verdadeira: «Vamos eliminar imme-

diatamente a influencia que a alimentação pôde exercer sobre esta precipitação. Admitte Bouchard com effeito «que a cholesterina pôde precipitar-se se fôr introduzida ou produzida em excesso, se não fôr queimada no organismo, se, por conseguinte, chegar em proporção demasiadamente forte ao liquido biliar». Desde 1891, mostrou Naunyn a constancia da quantidade de cholesterina e de cal na bilis qualquer que seja o modo de alimentação».

Não ha outra referencia á cal; ora se Durantou tinha em vista apenas a cholesterina, não podia concluir, como faz na passagem da pag. 56 que transcrevi, referindo-se á lithiase.

E até relativamente á propria cholesterina ainda ha, além dos mencionados, muitos novos aspectos cujo estudo se inicia.

Assim um recente trabalho de Adami (1), ha dias publicado em resumo no British Medical Journal, enuncia que os globulos myeloides no epithelio vesicular e a cholesterina amorpha de Naunyn sam essencialmente oleato de cholesterylo que normalmente passa em solução para a bilis, mas que, em certas condições e na vesicula biliar, é posto em liberdade no estado solido, tendendo a agglomerar-se em flocos, ao passo que noutras condições se dá a precipitação de cholesterina crystallina.

Com a dissociação das cellulas é posto em liberdade o oleato de cholesterylo, que, sob a acção dos alcalis na bilis, se dissocia, precipitando-se a cholesterina, e convertendo-se o acido gordo em sabões que tendem a ser absorvidos.

(1) Adami, *Gall Stones and their Cholesterin Constituents*. Western Canada Medical Journal. Janeiro 1909 (citado in The British Medical Journal de 5 de junho de 1909).

A cholesterina poderia existir no organismo em combinação definida com ácidos gordos e substancias lipoides, e seria excretada na bilis sob a fórma deste composto facilmente soluvel; uma vez na bilis póde dissociar-se, ou dissolvendo-se na presença de gorduras, sabões etc., ou precipitando-se e fazendo parte integrante de calculos biliares.

Justificam todas estas considerações pathogenicas o papel da infecção na lithiase biliar.

Mas não é só a infecção da bilis, é tambem a inflammação vesicular, que importa considerar nas suas principaes determinações anatomo-pathologicas.

Algumas referencias feitas, como a participação das paredes vesiculares no mechanismo da lithogenese, e como o papel a attribuir aos canaes de Luschka nas recidivas, deixam entrever a importancia das lesões que se installam nos tecidos onde os phenomenos de lithiase se produzem.

É a falta de inflammação e de infecção que explica as lithiases reveladas por autopsias, sem que em vida se declarassem quaesquer symptomas.

Os calculos, com effeito, não perturbam, e realizam uma phase de latencia, segundo a nomenclatura consagrada, emquanto se mantêm a permeabilidade do cystico e o curso normal da bilis, e emquanto faltar a inflammação e a infecção. Só quando o canal cystico se tumefaz ou se oblitera por calculose, é que se produzem symptomas que revelam um doente no portador de calculos. Não suppõem autores da competencia de Kehr que exista dôr causada por contracção da parede vesicular não inflammada; se tal houvesse deveriamos, como Kehr acrescenta, sentir sempre as contracções da vesícula quando

esta impulsiona a bilis para o choledoco. Ora as investigações numerosas daquelle cirurgiaão teem verificado que, em especial, o collo da vesiculas e encontra anatomo-pathologicamente vulnerado na cholelithiase vesicular. Ahi se encontra muitas vezes, com inflamação serosa ou purulenta da vesicula, um calculo que provoca o edema e o espessamento das camadas mucosa, muscular e serosa, e que se oppõe á eliminação das secreções inflammatorias em estase na vesicula biliar. Affirma Kehr ter observado que a oclusão do cystico, quando gradualmente produzida, não é necessariamente dolorosa, como por exemplo succede com o cancro do cystico; por outro lado tambem uma infecção do conteúdo vesicular sem oclusão do cystico quasi não dá reacção.

A subita oclusão do cystico, mas com infecção simultanea do conteúdo vesicular, determina a cholecystite, mais ou menos grave, conforme o typo da infecção e a quantidade dos germens infectantes. Não ha cholecystite sem infecção; se nalguns casos, após as operações, se não teem encontrado bacterias, deve o facto resultar quer das deficiencias dos methodos de investigação, — e depõem neste sentido os trabalhos da escola de Gilbert sobre os germens anaerobios — quer de se tratar duma infecção já extincta quando se deu a intervenção cirurgica.

A cholecystite pôde ser serosa ou purulenta, menos frequentemente hemorrhagica, podendo tornar-se saniosa ou revistir character diphtherico ou necrotico e gangrenoso. Thromboses vasculares podem produzir gangrena da vesicula biliar, apesar da intensa irrigação sanguinea, por um lado pela arteria cystica, por outro lado pelos vasos que se lançam do leito vesicular sobre a vesicula.

O aspecto e a fórma da vesicula modificam-se

consideravelmente com estas diferentes gradações das determinações inflammatorias.

Póde uma vesicula parecer quasi normal e, apesar disso, ter sido pouco antes a séde duma infecção grave. Quasi que se não encontram signaes de inflamação nas intervenções cirurgicas em phase de latencia.

Não é raro que as operações, durante o ataque, surprehendam a vesicula constituindo uma tumefacção cystica dum vermelho azulado, gravemente inflammada, do tamanho duma cabeça de feto, tendo à superficie abundantes depositos fibrinosos e na mucosa ulcerações profundas e em varios pontos signaes de necrose incipiente. É frequente as camadas serosa e muscular augmentarem intensamente de espessura, de modo que as camadas vesiculares, habitualmente delgadas, podem, segundo Kehr, attingir uma espessura de um centimetro a um centimetre e meio.

As considerações estabelecidas na pag. 198, a proposito da pathogenia das recidivas, dam ideia da interferencia dos canaes de Luschka nestas importantes determinações histo-pathologicas.

Nada tem de extraordinario que, á semelhança do que succede na appendicite, o processo inflammatorio, inicialmente limitado ao interior da vesicula biliar, attinja as suas camadas externas. Produz-se então uma peritonite local, uma pericholecystite, geralmente serofibrinosa, e raras vezes purulenta. O exsudado póde ser reabsorvido ou encapsular-se; como residuos da inflamação ficam porém em toda a volta adherencias, que ligam a vesicula com os orgãos vizinhos e podem constituir nova origem de symptomas, conformè se dispõem em cordões, em ligamentos ou em superficie. Neste ultimo caso, fal-

tariam frequentemente quaesquer incommodos, na autorizada opinião de Kehr; mas com as adherencias em cordões podem produzir-se colicas, que quasi se não distinguem das colicas cholelithiaticas typicas.

As adherencias estabelecem-se entre a vesicula biliar por um lado, e o peritoneo parietal, o colon, o epiploon, o duodeno, o pyloro e o estomago por outro lado. Podem criar uma dilatação gastrica e uma estenose pylorica por tracções do duodeno para cima e por fixação do pyloro; e assim revela-se num cholelithiaco um doente do estomago, que já não pôde ser curado apenas por uma operação contra a lithiase, mas no qual se devem eliminar as consequencias incuraveis da estenose pylorica por meio duma gastroenterostomia. Era por exemplo esse o caso numa observação historica de Kehr, no seu primeiro operado (maio, 1890); tratava-se com effeito duma estenose pylorica devida a um empyema da vesicula biliar.

É muito frequente que uma cholecystite, embora violenta, se torne espontaneamente silenciosa de symptomas, podendo tambem curar. Cessando a tensão da vesicula distendida, tambem desaparecem as dôres que constituem o symptoma mais em destaque da cholecystite aguda. O doente considera-se curado e o medico, na phrase de Kehr, confirma por já não poder reconhecer dôr á pressão, nem tumefacção da vesicula biliar. Mas caso se offereça occasião de operar um doente desta ordem, admira encontrar a vesicula repleta de pus apesar do silencio symptomatico. Sam estes casos que tanto surpreendem os que não teem visto, mas que de modo nenhum sam uma raridade para um operador que se occupe especialmente da cirurgia biliar (Kehr).

É muito mais facil de comprehender a falta de

symptomas naquelles casos que a litteratura medica ha muito inscreve sob a designação de hydropisia da vesicula biliar. Se um calculo mantem a occlusão do cystico, se a infecção vesicular se extingue ou se de principio apenas havia uma cholecystite serosa, permanece nessas condições uma tumefacção cystica da vesicula biliar, a qual se supporta sem quaesquer incommodos, precisamente por faltar a inflammação. Como a vesicula não póde receber bilis pelo cystico, mas subsiste a secreção das glandulas mucosas, com o tempo, o conteúdo da vesicula hydropica torna-se limpido como agua; a tumefacção póde crescer sem quaesquer symptomas e attingir taes proporções que já se pensou até num kysto de ovario. A crescente diminuição de espessura das camadas augmenta o perigo de ruptura destas hydropisias vesiculares.

Os casos mais frequentes sam aquelles em que a cholecystite cura—ou porque se estabelece a permeabilidade do collo da vesicula,—ou porque esta irrompe para o estomago ou para o intestino, formando-se assim communicações fistulosas do intestino ou do estomago com a vesicula ou com o cystico.

Se esta cura natural é em muitos casos realmente duradoira, é tambem certo que esta cura espontanea póde em muitos outros collocar o cholelithiaco em perigo de vida. Kehr exemplifica a este respeito com aquelles casos nos quaes as secreções inflammatorias da vesicula impellem um calculo para o choledoco, ao passo que uma fistula entre a vesicula e o intestino dá passagem a pus e a calculos: ora o calculo no choledoco oppõe-se ao curso regular da bilis dos ductos hepaticos; a descarga pelo estreito canal cystico é em geral insufficiente, e a communicação entre a vesicula e o intestino faculta a infecção do

systema biliar; assim se insinuam aquellas infecções do systema biliar, que evolucionam sem grandes colicas sob o quadro da cachexia e da inanição e que sam geralmente mortaes. Casos desta ordem só podem ser salvos por operações destinadas a eliminar a fistula, a suturar o intestino, a remover a vesicula e a drenar o canal hepatico.

Embora a cholecystite calculosa possa curar na maioria dos casos, não só em sentido clinico, tornando-se silenciosa de symptomas, mas tambem — naturalmente na minoria dns casos — por fórma completa, importa accentuar que a cura da cholecystite aguda não equivale á cura da cholelithiase.

A expulsão de todos os calculos e a *restitutio ad integrum* da mucosa vesicular é um facto rarissimo, como Kehr é conduzido a affirmar com a sua incontestavel experiencia clinica.

Na maior parte dos casos resulta da cholecystite aguda uma cholecystite chronica.

A parede vesicular torna-se cada vez mais espessa. A mucosa apresenta ulcerações superficiaes ou profundas. Descrevem-se tambem perfurações para a cavidade abdominal livre ou para focos encapsulados. Todos estes processos ulcerativos produzem-se:

- 1) como ulceras de decubito, causadas por calculos;
- 2) como ulceras typicas, em resultado de destruição necrotica da mucosa intensamente inflammada;
- 3) por destruição de infiltrações hemorragicas inflammadas;
- 4) por profuração dos productos accumulados no interior dos canaes de Luschka, para o interior da vesicula pela superficie mucosa, ou para fóra na direcção da serosa.

Os apertos que podem produzir-se no cystico difficultam cada vez mais a livre saída da secreção vesicular, e a infecção chronica é entretida pela estase de bilis residual.

É também possível uma obliteração do cystico, e a vesicula pôde atrophiar-se por processos de retracção, assim como o conteúdo vesicular pôde perder quasi por completo o character infeccioso.

Mostram estas considerações anatomo-pathologicas, como ainda alguns annos depois se pôde estabelecer uma latencia completa, tornando-se os calculos inoffensivos por uma especie de encapsulamento.

Pôde affirmar-se que a tendencia para os phenomenos de latencia é uma das characteristics da cholelithiase, realizada em 80 % dos casos recentes e em 50 % dos antigos (Kehr), embora deva considerar-se como uma eventualidade rarissima a cura no sentido cirurgico, isto é, a eliminação de todos os calculos, o restabelecimento da permeabilidade das vias biliares, e a remoção nos microbios que entreteem a infecção biliar e dos processos inflammatorios dependentes da infecção.

A proposito desta frequencia das fôrmas latentes de cholelithiase, lembra Kehr que, com toda a probabilidade, a irritação dos calculos favorece o carcinoma vesicular, raras vezes ao alcance das intervenções cirurgicas embora precoces.

Sam também importantes os estados anatomo-pathologicos devidos á presença de calculos no choledoco.

Quanto á migração do calculo da vesicula para o choledoco, é possível que entrem em jogo factores

diversos. Póde succeder, em casos muitos raros, que a eliminação se dê sem reacção dolorosa, mediante contracções musculares da vesicula, mas quasi sempre é o calculo impellido para o choledoco pelas secreções inflammatorias estagnadas da vesicula biliar.

É em todo o caso raro que se produza a occlusão aguda do choledoco sem cholecystite anterior; segundo Kehr, existiria quasi sempre uma cholecystite, embora muitas vezes não seja possivel diagnosticá-la.

Acompanhando o calculo, passam geralmente muitos microorganismos da vesicula para o choledoco; produz-se uma choledochite quando a papilla se não mantem bem permeavel e o calculo se não lança rapidamente no duodeno.

Do mesmo modo que na vesicula, tambem no choledoco se produzem inflammções serosas e purulentas, revelando-se á choledocotomia, na occlusão aguda do choledoco, a bilis limpida transformada em sôro e pus, e a mucosa com inflammção e frequentemente ulcerada, devendo-se o conhecimento destas importantes noções ás investigações cirurgicas, que tambem teem mostrado a grande frequencia das pancreatites concomitantes, que se documentam pela accentuada dureza do orgão e pelo seu consideravel augmento de volume. Segundo Kehr, apresentar-se-hia a bilis como um liquido misturado com flocos de pus. Para outros que interveem mais precocemente, como Mayo-Robson, raras vezes o liquido seria francamente purulento. Tem este liquido tambem sido descripto com caracteres variaveis, como constituido por bilis normal, ou por bilis espessada e escura quasi preta, ou contendo grumos (lôdo biliar). Em observações excepçionaes, por exemplo, de Quènu, tem sido assignalado o cheiro fecaloide deste

liquido, dependendo todas estas modificações do grau de obstrucção e de infecção das vias biliares.

A choledochite aguda extingue-se assim que o calculo passa pela papilla, ou quando a obstrucção não fôr completa. Neste ultimo caso, tambem se estabelece no choledoco, apesar da presença do calculo, uma latencia completa.

Em geral porém a choledochite aguda reveste nestas condições uma fôrma chronica. O choledoco dilata-se por influencia do calculo e da bilis estagnada detrás d'elle; as suas camadas augmentam de espessura e o canal, que em condições normaes tem o diametro dum lapis, póde attingir a circumferencia duma ansa de intestino delgado, a ponto de o choledoco ter sido varias vezes tomado pela vesicula biliar e incisado.

Quanto ás relações entre a espessura da parede do canal e a sua consistencia, parece que, na occlusão com infecção accentuada, o choledoco se dilata e a sua parede augmenta de espessura, mas a consistencia póde ser friavel; se pelo contrario a infecção é attenuada, póde a dilatação ser ainda maior, e a parede espessada e esclerosada é em geral bastante resistente.

Segundo Riedel, tambem o grau de dilatação dependeria das dimensões do calculo obstruente e da intensidade dos phenomenos inflammatorios concomitantes, Poude, com effeito, reconhecer, com infecção pouco intensa, um calculo pequeno produzindo uma dilatação ligeira, e, pelo contrario, um calculo de volume analogo determinando uma forte dilatação, sendo porém o processo infeccioso intenso.

À semelhança do que póde succeder com a vesicula biliar, tambem aqui se póde estabelecer uma fistula choledocoduodenal, quando o calculo se en-

contra por detrás do duodeno, junto á papilla, e assim pôde resultar uma cura espontanea numa occlusão chronica do choledoco embora com alguns annos de existencia. Mas se o calculo se installa, como geralmente acontece, na porção supraduodenal do choledoco, ha muito poucas probabilidades para semelhante cura espontanea: então impõe-se o tratamento cirurgico.

Além da calculose vesicular e do choledoco, que acabamos de analysar em esbôço anatomopathologico, devemos completar estas noções com uma rapida referencia á lithiase do hepatico e das vias intra-hepaticas.

Sabe-se, com effeito, que nalguns cholelithiacos tem sido reconhecidos calculos mais ou menos volumosos nas vias biliares intrahepaticas, sendo ainda discutivel o seu modo de formação.

Parece consideravel a frequencia da lithiase do canal hepatico, pois que, por exemplo, Kôrte regista 17 casos pessoases entre as suas intervenções.

Se a classica monographia de Courvoisier poude incluir em 1891 50 casos considerados como de lithiase intrahepatica, foi especialmente um trabalho recente de Beer (1), citado por Cotte (2), que chamou a attenção para a frequencia desta lithiase intrahepatica que se manifestaria em 8,3 0/0 dos casos de lithiase. Deprehende-se deste importante trabalho que a lithiase intra-hepatica se acompanhava sempre

(1) Beer, *Intrahepatische Cholelithiasis*. (Langenbecks Archiv. Bd. LXXIV. H. 1. 1904).

(2) Cotte, *Traitement chirurgical de la lithiase biliaire et de ses complications*, These de Lyão, 1908, pag. 154.

de calculose das vias extra-hepaticas; mas havia tambem sempre simultaneamente uma obstrucção calculosa com angiocholite.

Contra Beer, suppõe Cotte, porém, que existem casos de lithiase intra-hepatica isentos de qualquer concreção nas vias extra-hepaticas. A 9 casos citados por Courvoisier e a 2 de Naunyn, acrescenta Cotte uma observação muito interessante de Jaboulay, na qual nem os exames operatorios nem as investigações necropsicas permittiram encontrar calculos nas vias extra-hepaticas, ao passo que havia numerosas concreções nos canaes intra-glandulares.

Pathogenicamente admittiam Charcot e Langenbuch que a maior parte dos calculos intra-hepaticos veem da vesicula pelo cystico e pelo hepatico. Tambem accetavam a possibilidade duma formação de concreções nos canaes intra-glandulares mas attribuiam caracteres especiaes a estes calculos: de pequeno volume, constituídos por bilirubinato de cal, nunca de estructura radiada, nem com camadas concentricas, nem facetados como os calculos vesiculares.

Para outros, porém, seriam excepçionaes os calculos intra-hepaticos de origem vesicular, tendendo a admittir-se a eventualidade duma formação autochtona de calculos intra-hepaticos, embora se não conheça o processo que lhes dá origem. Parece que a retenção, invocada por Frériche, não é sufficiente para os produzir, pois não teem sido encontrados nas obstrucções biliares de origem estranha á lithiase. Para Gaspard Meyer e Courvoisier seria a estase biliar apenas um factor predisponente; seria necessario juntar-lhe, segundo Naunyn, a influencia da mucosa e, segundo Mosler, a da angiocholite.

O citado trabalho de Beer mostrou o papel da

estase na obstrucção calculosa e a importancia da angiocholite, pois que, segundo estas investigações, a lithiase intrahepatica presuppõe estas duas condições para o seu desenvolvimento. Cotte observa que estas duas causas não são sufficientes, pois em muitos casos, em que ambas se realizam, não se encontram calculos intra-hepaticos.

Suppõe Riedel que se trata duma producção secundaria a uma obstrucção calculosa do choledoco, em individuos predispostos. Esta predisposição, accete por exemplo na citada these de Mathieu, embora seja um conceito muito vago e deva corresponder, com toda a probabilidade, a uma angiocholite em condições especiaes, parece deduzir-se de casos como a seguinte observação de Körte.

Homem de 43 annos. Colicas hepaticas havia 6 annos.

1.^a operação. Cystotomia. Ablação de calculos vesiculares. As dôres reaparecem.

2.^a operação. Cystectomy. Drenagem do hepatico. Ablação de calculos no cystico, no choledoco, no hepatico. Sahida de areias pelo dreno. Cura e depois recidiva.

3.^a operação. Ablação dum calculo retro-duodenal. Melhoras passageiras, morte ao 17.^o dia.

Autopsia.—O figado contém, em todas as vias intra-hepaticas, concreções analogas áquellas que saham pelo dreno do hepatico.

O interesse destes casos de lithiase intra-hepatica resulta finalmente delles conduzirem á conclusão de que existe por vezes lithiase biliar independente de lithiase vesicular anterior, embora esta ultima seja realmente a determinação fundamental da cholelithiase.

Outra serie de factos interessantes conduz áquella mesma conclusão.

Assim Stone (1) descreveu recentemente um caso de ausencia congenita da vesicula biliar no qual o hepatico e o choledoco fortemente dilatados continham calculos, respectivamente 6 no primeiro e 2 no segundo, tendo todos o volume duma avelã. Gay colligiu 19 casos semelhantes, em 5 dos quaes a ausencia da vesicula era o unico facto digno de menção; em todos os outros encontrava-se o canal biliar principal fortemente dilatado, quer por obstrucção, quer por compensação, como pôde succeder depois de cholecystectomias.

Para terminar, applicuemos, com Kehr, algumas destas noções anatomo-pathologicas á classificação das fôrmas de cholelithiase.

É classica a distincção estabelecida por Naunyn entre fôrma regular e fôrma irregular. Apesar da competencia dos autores que adoptam esta classificação, não parece haver grande vantagem em empregá-la. Naunyn, com effeito, entende por cholelithiase regular a oclusão aguda do choledoco com eliminação de calculos. Ora este facto é relativamente raro, se o compararmos com as determinações morbidas da vesicula biliar, e por outro lado esta chamada fôrma regular é geralmente uma consequencia da cholelithiase irregular, isto é, da cholecystite. Mas não é muito logico chamar regular a um processo que precisamente resulta dum processo irregular.

Tam pouco parece verosimil a irritação mechanica aseptica de Körte, que comprehende sob

(1) Stone, The American Journal of the Medical Sciences, junho 1908, n.º 435.

esta designação casos ligeiros de cholecystite serosa attribuindo um certo papel á irritação mechanica dos calculos.

Afigura-se-me mais simples e mais rigorosa a distincção de Kehr entre cholelithiase latente e actual. Esta ultima depende sempre duma infecção, podendo attribuir-se os casos muito ligeiros a uma infecção rapidamente extincta e de virulencia minima. Convém de resto distinguir entre cholecystite aguda e chronica, occlusão do choledoco, aguda e chronica e as respectivas subdivisões. Na occlusão chronica do choledoco importa tambem distinguir a natureza da obstrucção, ponto a discutir no interessante problema clinico das pancreatites. Podem assim estabelecer-se as seguintes subdivisões:

- I. Cholecystite aguda, com as fôrmas:
 - a) serosa ou serofibrinosa; b) purulenta;
 - c) gangrenosa (necrose aguda).
- II. Cholecystite chronica:
 - a) Hydropisia vesicular; b) empyema da vesicula (cholecystite ulcerosa).
- III. Occlusão aguda do choledoco.
- IV. Occlusão chronica do choledoco:
 - a) por calculo; b) pelo pancreas (carcinoma, pancreatite chronica).
- V. Carcinoma da vesicula biliar e do figado.

Mas de modo nenhum se deve esperar que a cholelithiase, com as caprichosas irregularidades da sua evolução, se adapte sempre rigorosamente a este esquema de Kehr. E assim pôde, por exemplo, encontrar-se a combinação clinica do empyema (II, b) com a occlusão chronica do choledoco (IV, a).

CAPITULO III

SEMIOLOGIA DA CHOLELITHIASE

A feição clinica, que procurei imprimir ao capitulo anterior, torna este capitulo tributario do segundo e permite-me ser neste logar menos extenso do que num capitulo sobre semiologia seria necessario, se não estivessem já expostas muitas noções fundamentaes.

O proprio quadro clinico traçado nas paginas 103 a 108, sob a rubrica de cholemia simples familiar, é muitas vezes, embora apenas nos seus traços geraes, um quadro symptomatico de cholelithiase, como se deprehende de considerações feitas ao apreciar a cholemia de Gilbert.

Nestas condições, limito-me a apreciar em especial alguns symptomas que offereçam particular interesse, começando por considerar em conjunto o diagnostico precoce da cholelithiase.

Foi especialmente Moynihan quem num artigo

recente (1) insistiu sobre o que elle chama os symptomas inauguraes da lithiase biliar, os quaes o conhecido cirurgião de Leeds diz não ter encontrado nos Tratados de Medicina.

Dum autor contemporaneo illustre, espirito de eleição muito sabedor de pathologia cirurgica, como Moynihan diz, transcreve as seguintes passagens: «Os calculos biliares, na maioria dos casos, não produzem symptomas. A vesicula biliar tolera a presença de muitos durante um periodo indefinido»; e noutro trecho: «Será talvez melhor considerar a cholelithiase sob os seguintes aspectos: os symptomas produzidos pela passagem dum calculo através dos ductos — colica biliar; os effeitos da obstrucção permanente do canal cystico; do calculo no choledoco; e os effeitos mais remotos devidos a ulceração, perfuração e producção de fistulas».

Segue depois uma descripção detalhada, dos symptomas da doença nestas differentes phases terminaes.

Não ha a menor referencia a qualquer symptoma precoce, nem aos symptomas dependentes de quaesquer complicações que não sejam as tardias e evitaveis.

Suppõe Moynihan ter sido Kraus o unico que tem chamado especial attenção para os symptomas precoces, causados pelos calculos como Moynihan diz, descrevendo o que Kraus denomina de phase prodromica da cholelithiase.

Dá Kraus uma descripção de symptomas pelos quaes os calculos annunciam a sua presença; mas o quadro não corresponde, como elle suppõe, ao

(1) Moynihan, *An Adress on Inaugural Symptoms*, The British Medical Journal de 28 de novembro de 1908.

periodo durante o qual os calculos poderiam formar-se, significando antes o periodo em que já existem e se revelam.

É de toda a importancia accentuar que os symptomas inauguraes devidos á cholelithiase, sam referidos, na anamnese, não ao figado ou á vesicula biliar, mas ao estomago.

Os doentes queixam-se de repleção, peso, distensão ou oppressão no epigastro, estabelecendo-se pouco depois das refeições, geralmente meia hora a tres quartos depois, alliviando com as eructações, e desaparecendo quasi immediatamente pelo vomito, sendo aquelle mal-estar constantemente provocado por certos alimentos e dependendo antes da qualidade do que da quantidade da alimentação. Sente-se uma grande constricção, que se pôde converter em dôr aguda, da qual o doente allivia flectindo o corpo para deante, flectindo a coxa direita sobre o abdomen, ou alliviando o vestuario que comprime a cintura.

Emquanto este incommodo subsiste, pôde o doente accusar uma impressão no peito, e reconhecer, talvez, que lhe é impossivel tomar ar fundo, sem sentir uma pontada aguda no reborço costal direito.

Pôde haver uma sensação de desfallecimento e nauseas, e raras vezes apparece espontaneamente um vomito.

Depois duma destas «indigestões» mais accentuada do que de costume, pôde o doente sentir o corpo ou o lado preso durante alguns dias.

Um symptoma que Moynihan considera frequente, precoce e muito caracteristico da cholelithiase, é uma ligeira sensação de arrepio, durante uma destas indigestões, especialmente ás tardes, depois duma refeição. O doente pôde tremer de frio durante alguns minutos e pôde sahir da mesa para se preci-

pitar para junto dum fogão. Em todo o caso, duvido que possa com rigôr chamar-se precoce a este symptoma, que deve corresponder a uma infecção já bastante accentuada.

É finalmente frequente os doentes experimentarem a sensação de «pelle de gallinha», e varios medicos operados por Moynihan referiam que nas phases mais graves havia um arrepio muito ligeiro, rapidamente seguido por uma sensação de calôr.

Todos estes symptomas fôram designados por Leonard Molloy sob o nome de dyspepsia da vesicula biliar.

Criticando com energia a pouca attenção que estes elementos clinicos teem merecido, diz Moynihan: — «É sem duvida devido ao facto de estes symptomas inauguraes da cholelithiase não serem geralmente reconhecidos, que a perniciosa e inveterada heresia, segundo a qual se affirma que os calculos podem com frequencia existir na vesicula biliar sem causarem perturbações, ainda é completamente acceite como artigo de fé por todos os medicos e por muitos cirurgiões».

Nesta critica ha porém um certo exagêro, porque é o proprio Moynihan que, mais abaixo, figura uma hypothese na qual, apesar da presença de calculos na vesicula, haveria silencio symptomatico, que, com Kehr, tambem temos admittido (pag. 213 e 219) quando não existam phenomenos inflammatorios concomitantes.

Invoca Moynihan a oclusão do canal cystico como sendo com probabilidade a unica circumstancia que, havendo calculos na vesicula, impede estes de se revelarem, ou antes, que é responsavel pelo desapparecimento dos symptomas. Tem Moynihan então em

vista os processos de regressão anatomo-pathologica descriptos na pag. 218, e em resultado dos quaes se produz o que Rutherford Morison chama a cura natural, uma especie de cholecystectomy que a natureza faz, isolando a vesicula.

E assim é Moynihan conduzido á conclusão seguinte: — «Com as mais raras excepções, julgo ser verdade que os calculos se não desenvolvem na vesicula biliar e se não mantem ahi, uma vez formados, sem provocarem symptomas dum genero que nos temos descuidado de estudar convenientemente».

Apesar da verdade que esta opinião em parte encerra, parece-me comtudo que Moynihan, embora tenha uma orientação moderna, não dá neste ponto aos processos inflammatorios da cholelithiase a importancia que lhes compete; pelo menos não vejo apontá-los neste artigo, aliás muito recente, quando sam precisamente essas determinações que imprimem feições symptomaticas á lithiase biliar, como accentuámos ao intepretar (pag. 213 e segg.) a anatomia pathologica da cholelithiase.

O facto clinico é incontestavel, descrevendo, por exemplo, Riedel e Kehr periodos de latencia nos quaes os cholelithiacos se sentem completamente bem, até que novas infecções venham despertar este silencio symptomatico.

Os calculos em si, grandes ou pequenos, solitarios ou numerosissimos, não produzem necessariamente symptomas especiaes, sendo compatíveis com uma phase de latencia clinica. As dimensões dos calculos não teem a importancia que á primeira vista pôde parecer, e assim não ha razão para que alguns distribuam o tratamento dos calculos mais pequenos aos medicos, e dos maiores aos cirurgiões;

até pelo contrario, sam os maiores geralmente os menos perigosos por não poderem passar pelo cystico.

Não sam os calculos em si que se denunciam symptomaticamente, mas sim a tumefação da mucosa no collo da vesicula e no cystico, e a bilis infectada e em estase por detrás do calculo, dependendo as multiplas eventualidades clinicas da diversidade das condições segundo as quaes a infecção tem logar.

Tambem Moynihan não é justo considerando Kraus como o unico que tem insistido sobre os symptomas iniciaes da cholelithiase. Tem sido esse, com effeito, um dos merecimentos da escola de Kehr, e assim por exemplo, num trabalho desta clinica, anterior de alguns mēses ao artigo de Moynihan, fala Neuling nas suppostas gastralgias, ás quaes nos referimos na analyse á theoria pathogenica de Glaser (pag. 166), como sendo frequentemente o primeiro symptoma da cholelithiase.

E até, em parcial opposição com as descrições de Moynihan, importa accentuar, dada a importancia clinica deste ponto para o diagnostico differencial, uma característica frequente destas dôres espasmodicas, geralmente localizadas no angulo epigastico, na região da linha branca, e mais para o hypocondrio direito, e que irradiam para a região dorsal e por vezes tambem em cintura; é que estas dôres produzem-se em geral independentemente das refeições, ao contrario do que succede com as dôres da ulcera de estomago.

As dôres sam geralmente independentes da quantidade e da qualidade dos alimentos ingeridos, e produzem-se muitas vezes de noite, com o estomago vasio, em consequencia da estase da bilis no sistema biliar, porquanto a bilis só, durante a digestão,

corre do choledoco para o duodeno. É frequente nos cholelithiacos que a qualidade da alimentação não apresente qualquer influencia sobre o apparecimento destas dôres; outros doentes teem, porém, uma exquisita sensibilidade perante os menores desvios de regimen, sendo especialmente incriminados os alimentos acidos ou as gorduras; pôde tambem estabelecer-se uma repugnancia pelos acidos ou pela carne. Alguns doentes attribuem as suas crises dolorosas a alimentos indigestos, ás bebidas frias ou alcoolicas.

Fômos assim conduzidos a referir symptomas gastro-intestinaes na cholelithiase, que muitas vezes assumem taes proporções que chegam a encobrir a verdadeira natureza da doença, falseando-se o diagnostico por os doentes localizarem no estomago a dôr da cholecystite, como já dissemos.

A proximidade dos orgãos interessados pôde dar em resultado uma participação morbida do estomago nas affecções da vesicula, quer pela formação de adherencias, quer por desvios na digestão relacionados com uma secreção biliar insufficiente.

Os symptomas attingem o seu maximo de intensidade, quando se produzem estenoses do pyloro e phenomenos de ectasia.

É tambem possivel uma combinação entre a ulcera de estomago e a cholelithiase; aquella pôde ter-se manifestado anteriormente pelo caracter da dôr e pelas hematemeses, assim como nas intervenções por cholelithiase teem sido encontradas ulceras cicatrizadas no pyloro e no duodeno. A peripylorite com adherencias á vesicula biliar acompanha-se de symptomas gastricos e vesiculares.

Ha, porém, cholelithiacos que nos intervallos das

crises não apresentam symptoma algum por parte do estomago; estes doentes teem bom appetite, e comem de tudo sem inconveniente, mantendo a sua nutrição habitual. É por exemplo o caso do doente ao qual me referi na pag. 164.

Geralmente, porém, accentuam-se os symptomas gastro-intestinaes com a evolução da cholelithiase.

A anorexia, que acompanha habitualmente as crises, augmenta e torna-se persistente; o continuado mal estar de estomago e o receio de que as dôres voltem dam em resultado que os doentes se alimentam muito deficientemente, accentuando-se a desnutrição. Como tambem se produzem desvios das secreções e das funcções motrizes do estomago, estase alimentar, e nestas circumstancias eructações, repleção, nauseas e vomitos, ha, portanto, além da dôr, outros elementos que afastam semelhantes doentes da alimentação que lhes convém; numa observação pessoal era especialmente o vomito que entretinha esta reluctancia pelos alimentos, rareando porém mais tarde o symptoma e augmentando tambem o appetite com as melhoras que no estado biliar se iam estabelecendo.

Accusam muitos destes doentes eructações acidas e um estado nauseoso, que pôde terminar-se pelo vomito ou repetir-se em paroxysmos, por vezes acompanhados de ptyalismo. Este vomito é geralmente esverdeado e amargo, —facto que Naunyn accentua ser de importancia para a existencia dum livre curso de bilis para o duodeno. Sam tambem frequentes os vomitos mucosos.

Embora o facto não seja tam frequente, pôde tambem o vomito faltar por completo, mesmo durante a colica hepatica, como já tive occasião de observar; reciprocamente, tambem podem produzir-se

vômitos paroxysmicos, mais ou menos abundantes, sem cólica biliar typica, embora acompanhados de dôres mais ou menos persistentes, queixando-se os doentes tambem de pyrosis.

O vomito é geralmente independente das refeições, embora possa ser observado depois destas, especialmente quando haja obstaculo á passagem normal dos alimentos para o duodeno.

Sam especialmente a gastropose e a dilatação que podem determinar vômitos espontaneos, sem crises dolorosas. Quando symptomas desta ordem se revelam em idades medias ou avançadas, deve sempre pensar-se na possibilidade duma neoformação pylo-rica.

Tambem na cholelithiase se podem produzir hematemese e enterorrhagias.

Sam diversas as causas que podem dar logar a estes estados hemorrhagicos.

Geralmente trata-se dum symptoma cholemico, entendendo-se a cholemia segundo a noção clinica da escola alemã (pag. 126).

Naunyn accentua a importancia desta diathese hemorrhagica e enuncia como outros factores das hemorrhagias gastro-intestinaes na cholelithiase: a thrombose aguda da veia porta, as ulcerações ao formarem-se as fistulas entre as vias biliares e o estomago ou o intestino, e além disso hemorrhagias das proprias vias biliares por aneurysmas da arteria hepatica ou cystica, ou por calculos biliares irrompendo para o figado (Aufrecht). Acrescenta Neuling que as ulcerações vesiculares tambem podem occasionar hemorrhagias.

As conhecidas relações entre o estado do figado e a regularidade das evacuações intestinaes, afirmando-se os effeitos constipantes da diminuição na secre-

ção biliar (1), levam a prevêr que estes affectados das vias biliares devam soffrer de constipação; e de facto assim é na maioria dos casos, sendo o symptoma muitas vezes tam pertinaz, que se tornam habitualmente necessarios os meios artificiaes para regularizar as evacuações.

É muito frequente vêr desaparecer esta constipação rebelde depois da ablação de calculos da vesicula biliar e depois de desfeitas adherencias, como se deprehe de das series operatorias de Kehr: assim num caso, citado por Neuling, desapareceu immediatamente uma constipação, rebelde a todos os tratamentos, e que tinha alguns annos de duração, logo que o calculo foi removido e que fôram desfeitas as adherencias entre a vesicula biliar e o colon transverso.

Sam especialmente as adherencias do colon com o figado e com a vesicula, frequentemente constituidas em superficie, que parecem influir sobre o intestino.

Tambem inversamente tem sido descripta a diarrheia nos cholelithiacos, por vezes alternada com periodos de constipação.

Em resultado de todas estas perturbações digestivas, soffrem estes doentes muito de flatulencia e de meteorismo.

A tendencia nos ictericos é, dum modo geral, para a constipação. As evacuações nestes doentes podem ter caracteres especiaes, como veremos no paragrapho immediato sobre a ictericia na cholelithiase; nesse mesmo logar se estabelece a oportunidade de fazer referencia á expulsão dos calculos.

(1) Nepper, *Constipation et sécrétion biliaire*. Gazette des hôpitaux, 1908, pag. 1516 a 1519.

A ictericia (1), que não é uma doença *sui generis*, mas apenas um syndroma que pôde acompanhar os mais variados estados pathologicos, tambem se encontra na cholelithiase, onde porém não apparece com a frequencia que os autores, ainda não ha muito tempo, assignalavam.

Uma passagem da minha dissertação de licenciatura sobre a appendicite affirmava que: «É classico, mas falso, dizer-se que a ictericia decide o diagnostico differencial. Ha colica hepatica sem ictericia, e ha appendicite com ictericia».

Por outro lado, lê-se por exemplo em Kehr, que a muitos medicos ainda se não representa a possibilidade de calculos biliares existirem sem ictericia. Esta nota, sendo feita na Alemanha, onde os trabalhos clinicos, quer nos hospitaes, quer nas sociedades scientificas e na litteratura medica, realizam o seu maximo de intensidade, tem por esse facto uma significação muito especial; mas, quanto á geração moderna que está sendo educada sob uma organização de ensino clinico absolutamente modelar, impossivel será, de futuro, vê-la ainda eivada de tam falsas noções.

Sirvam de ponto de partida para a minha exposição as seguintes passagens de Dieulafoy (2). Como discordo muito destas affirmações, decorre da analyse a fazer o meu modo de pensar que, nos seus traços geraes, synthetiza as idéias expostas na lit-

(1) Designação ésta que se refere a um antigo mytho *ixtepos*, como os gregos chamavam a uma pequena ave amarella. Pela simples vista desse animal julgava-se obter a cura da ictericia.

(2) Dieulafoy, *Manuel de pathologie interne*, Paris, 1908, tome II, pag. 890 e 922,

teratura alemã, inglêsa e norte-americana, muito anterior á edição de Dieulafoy, na qual a ictericia na choletithiase merece ao conhecido professor as seguintes linhas:

«A ictericia é um symptoma frequente da colica hepatica 1), mas para que a ictericia se produza, é necessario que o calculo oblitere completamente e durante tempo sufficiente o canal choledoco 2).

Resulta dahi uma ictericia pela retenção 3), que apparece algumas horas depois ou no dia immediato ao da colica hepatica. Se a obliteração do canal choledoco dura tempo sufficiente, descóram-se as materias fecaes e tomam um aspecto esbranquiçado, argiloso, que é devido em parte á ausencia da bilis, em parte á presença das gorduras não emulsionadas pela bilis. As urinas sam fortemente carregadas de pigmento biliar e teem uma côr acajú característica.

Todavia a ictericia não é constante, pois que, em quarenta e cinco casos de colicas hepaticas analysados por Wolff, e nos quaes os calculos biliares tinham sido constatados nas dejeccões, faltou a ictericia vinte e cinco vezes 4), o que prova que o calculo pôde seguir com difficuldade através do choledoco, sem comtudo o obliterar completamente».

A affirmação traduz uma verdade clinica que acceito, embora com restricções; mas os casos de Wolff de modo nenhum provam o que se affirma. A phrase — com difficuldade — pretende talvez relacionar a colica hepatica com a migração ao longo do choledoco, que nada prova que nesses casos se desse, encontrando-se o calculo, ou provavelmente os calculos, ao tempo da colica, no collo da vesicula ou no cystico; assim como nada prova que esses calculos fossem expulsos pelo canal choledoco. Com effeito, nas eliminações de calculos, sem ictericia, trata-se em geral de pequenas concreções que passáram pela papilla sem retenção demorada; as operações mostram frequentemente, nes-

ses casos, numerosos calculos de pequenas dimensões (300, por exemplo, num caso de Kehr) na vesicula biliar. Noutro caso em que 16 calculos, tendo 2 destes as dimensões duma avelã, foram observados pelo assistente que os attribuia a uma perfuração, demonstrou a operação muitos calculos pequenos na vesicula e um grande como uma noz no choledoco; o cystico revelou-se muito dilatado e a papilla tam ampla que se podia pensar numa fistula choledoco-duodenal. Ora decorre dos trabalhos de Roth, que a supposta travessia de grandes calculos através da papilla resulta da existencia de uma fistula choledoco-duodenal, e assim a dificuldade acima enunciada tem um limite que lhe é imposto pela papilla, que pôde tornar-se obstaculo bem maior. Mesmo quando nas operações o choledoco se apresenta fortemente dilatado, encontra-se sempre uma papilla apertada, que muitas vezes apenas comporta exactamente uma sonda (Neuling). O diametro nunca é superior a 20^{mm} (Fiedler e Roth) e não pôde admittir-se grande extensibilidade.

Kehr aconselha que se pense sempre na perfuração da vesicula biliar para o intestino, quando apparecem calculos grandes nas dejeções. Naunyn admite tambem que os calculos até ás dimensões dum caroço de avelã ainda podem ser eliminados pelas vias naturaes, os maiores não. Contra Courvoisier, tambem Fiedler diz que os calculos de dimensões superiores ás de uma ervilha só podem ser eliminados por tracto fistuloso. A affirmação feita comporta portanto tambem restricções impostas pela dimensão do calculo.

Continua Dieulafoy a sua descripção dizendo: «A coloração icterica pôde ser muito ligeira e deve ser investigada com cuidado. Não esqueçamos de resto como eu disse ha pouco, que toda a scena dolorosa pôde não ter tido por sêde senão o canal cystico, caso em que não ha ictericia 5).

Lembremos finalmente que algumas crises dolorosas, consideradas como colicas hepaticas sem ictericia, podem ser na realidade crises de cholecystite 6)).

A segunda passagem (pag. 922), a proposito da semiologia da cholecystite calculosa, enuncia os sym-

ptomas seguintes: — «Um doente soffreu alguns annos antes colicas hepaticas verificadas pela presença de calculos biliareos nas evacuações. Mais tarde as dôres perdêram os caracteres classicos da colica hepatica 7). A região do figado encontra-se dorida. Movimentos bruscos, solavancos, fatos demasiadamente apertados, tudo desperta a dôr do hypocondrio. As funcções digestivas estam perturbadas. Ha por vezes descargas biliareos com vomitos de bilis e diarrheia biliosa. Não se constata ictericia 8), nem urinas ictericas. A febre não é rara, com ou sem arrepios; a lingua está secca, o appetite perde-se. Em certos momentos sobreveem episodios dolorosos que lembram um pouco a colica hepatica 9); durante estas crises, julgam alguns doentes — que apparece um alto debaixo do figado — ».

Analysemos estas considerações clinicas. As passagens 1) e 4) referem-se ambas á frequencia do syndroma icterico e importa apreciá-las.

Como se deprehende das passagens 7) e 9), Dieulafoy separa os casos com colicas hepaticas, de caracteres classicos, como elle diz, dos casos com crises dolorosas de cholecystite calculosa, dissociação clinicamente insustentavel mas de que, neste paragrapho sobre a ictericia, me não posso occupar. Se accentuo esse modo de vêr de Dieulafoy, é por me parecer que se pôde — mas apenas até certo ponto — explicar, pela differença de material clinico, do mesmo modo que este autor nos diz ser frequente a ictericia na colica hepatica 1), quando nos ensinamentos das melhores auctoridades neste assumpto se considera esse symptoma pouco frequente. Digo: — mas apenas até certo ponto — na minha explicação, porque me parece que Dieulafoy não classifica muitos

casos como representando os taes «episodios dolorosos que lembram um pouco a colica hepatica», aliás não poderia affirmar a ausencia de ictericia 8) nestes seus casos de cholecystite calculosa.

Moynihan, o eminente cirurgião de Leeds, diz: «a ictericia é infelizmente um symptoma raro de lithiase biliar; se a ictericia apparecesse mais frequentes vezes, seria a doença diagnosticada mais precoce e frequentemente».

Murphy, cuja experiencia na cirurgia dos calculos biliares é muito consideravel, encontrou a ictericia apenas em 14 % dos seus doentes, em qualquer phase da respectiva cholelithiase.

Fürbringer refere a ictericia em 25 % dos seus casos e Wolff em 50 % aproximadamente, mas, como ficou dito 4), a serie de Wolff só comprehende casos em que se esperou pelo apparecimento dos calculos para verificar o diagnostico. Ora parece-me que semelhante percentagem, assim limitada, não tem valor, porque os casos dessa ordem não sam, por varias razões, tam frequentes como geralmente se suppõe.

A maioria das colicas hepaticas é esteril na expressão de Riedel; o calculo fica no choledoco ou na vesicula biliar. Torna-se tambem necessario ter em conta que o exame das fezes não é geralmente feito pelo doente ou pelos enfermeiros com sufficiente cuidado e durante tempo bastante, e que os calculos se decompõem no intestino, facto este para o qual Naunyn chamou especialmente a attenção. Segundo Naunyn, só os calculos duros de cholesterina se encontram nas fezes, ao passo que os de bilirubina e de cholesterina se desfazem.

Em grandes series de Kehr apparece a eliminação

de calculos, referida pelos doentes, apenas em 9,3 % dos casos.

Relativamente á frequencia do syndroma icterico, que é o ponto em questão, como no texto quero apenas referir-me aos resultados publicados antes da edição de Dieulafoy (1908), reporto-me á estatistica de Kehr (1), de 1906, relativa a 1108 operações num material de cerca de 3000 observações pessoas.

Nos casos em que foram encontrados calculos só na vesicula biliar e no canal cystico, produziu-se a ictericia apenas na percentagem de 20 %.

Tendo havido casos em que se produziu, opponho, desde já, este dado clinico á passagem 5) de Dieulafoy, transcripta na pag. 239, em que se affirma a ausencia de ictericia quando o calculo occupa o cystico.

Por outro lado deduz-se que o symptoma não tem no diagnostico da cholelithiase o valor que geralmente se lhe attribue, pelo seguinte resultado da mesma estatistica: faltou a ictericia em 33 % dos casos de calculose no canal choledoco, mesmo sem que simultaneamente existissem quaesquer fistulas da vesicula e do intestino (2).

Depõe no mesmo sentido a estatistica de L. Arns-

(1) Kehr, *Die interne und chirurgische Behandlung der Gallensteinkrankheit*, Munich, 1906.

(2) No relatorio de 1908 da Clinica de Kehr mencionam-se 67 casos de calculose do choledoco em que a ictericia faltou sempre na percentagem de 6 %; acrescentando 9 casos, que não apresentavam ictericia ao serem admittidos na Clinica, faltou o symptoma em 19,4 % dos operados. Como a ictericia póde ser de variavel intensidade na oclusão chronica do choledoco, não admira que 9 casos, anteriormente ictericos, se apresentassem isentos desse symptoma.

perger, publicada na mesma epocha e que accusa calculos do choledoco sem ictericia em 15,5% de todos os casos de calculose no choledoco (material da Clinica cirurgica de Heidelberg)(1). A clinica confirma pois as antigas investigações anatomicas de Cruveilhier, que, em casos isolados, reconheceu sufficiente permeabilidade do choledoco apesar da presença de numerosos calculos.

Dejerine disse em tempo que 75% dos doentes de estomago sam creados pelos medicos. Kehr faz uma apreciação critica até certo ponto semelhante, dizendo que os numerosos assim chamados espasmos do estomago dependem em 95% dos casos de calculos biliares; e como estes espasmos do estomago teem por base anatomo-pathologica inflammações serosas da vesicula biliar com subita oclusão do canal cystico, é raro que semelhante espasmo de estomago se acompanhe de ictericia.

Como a ictericia pôde não se produzir, por isso tambem raras vezes se estabelece o diagnostico de cholecystite. Considerando globalmente todos os casos de cholelithiase, mesmo os muito ligeiros, que apenas se denunciam por eventuaes espasmos do estomago, e por causa dos quaes os doentes não costumam consultar nem o medico nem o cirurgião, julga Kehr poder constatar com segurança: a lithiase biliar decorre apenas em 10% dos casos (2)

(1) L. Arnsperger, *Zur Differentialdiagnose des Icterus*. Beiträge zur klinischen Chirurgie Bd. 52 H. 1. Tübingen, 1906.

(2) É interessante notar como os numeros podem apparecer diversos em pequenas series onde predominem os casos delicados. Assim no relatorio da Clinica cirurgica do mesmo professor, relativo ao periodo 1904 a 1906, publicado por Neuling em 1908,

com ictericia; esta falta por completo nos 90% restantes. Semelhante conclusão não difere muito da percentagem de Murphy (14%) que, como ficou dito, corresponde aos dados operatorios desse eminente cirurgião.

Encontra-se uma percentagem elevada (66%) publicada por Fink, de Karlsbad. Kehr observa porém que esse resultado não pôde dar uma indicação rigorosa sobre a frequencia da ictericia na calculose hepatica. Para Karlsbad vam especialmente aquelles doentes em que o diagnostico de calculos biliares é assegurado pelo apparecimento de ictericia. Doentes com hydropsia da vesicula, que evoluciona sem ictericia com espasmos do estomago, sam muitas vezes considerados doentes de estomago e tratados em casa. E assim poude Fink constatar tantas vezes na anamnese o apparecimento de ictericia, ao passo

e extensivo a 289 casos de cholelithiase, diz-se que se investigou cuidadosamente no decurso da doença a eventualidade de ictericia no sentido de Naunyn (isto é, apreciavel coloração amarella da pelle e das escleroticas ou nitida reacção urinaria de pigmentos biliares). O inquerito revelou ictericia passageira, intermittente ou chronica, no decurso da doença, em 149 vezes, isto é, em 51% dos casos, o que estaria em harmonia com a experiencia de Naunyn que disse em tempo não ter encontrado a ictericia pelo menos em metade dos ataques de cholelithiase. Esta percentagem comprehendese, porque Naunyn, apesar das contribuições scientificas importantes com que pessoalmente desenvolveu os conhecimentos sobre a lithiase biliar, tem comtudo modos de vêr particulares ácerca da semiologia especial na cholelithiase, como teremos ensejo de expor. No mesmo relatorio se exemplifica com 8 casos clinicos a noção de que a ictericia se pôde installar subitamente como symptoma inicial sem se fazer preceder de dôr: 1 caso de hydropsia da vesicula biliar com calculo, 4 casos de oclusão do choledoco por calculo, 2 casos de carcinoma do pancreas e 1 caso de cirrhose hepatica e appendicite.

que esta se encontra muito mais raras vezes no material clinico de Kehr.

Feitas estas considerações sobre a frequencia da ictericia na lithiase biliar, vejamos o interessante problema da sua pathogenia.

As passagens 2, 3, 5 e 8 de Dieulafoy, reproduzidas nas pagg. 238 a 240, dam, com toda a nitidez, a ideia de que a ictericia na cholelithiase ou é de retenção ou não existe.

Ora esta conclusão, que decorre immediatamente das referidas passagens, encontra-se em conflicto irreductivel com as observações clinicas, assim como com os estudos de que o syndroma icterico na colelithiase tem sido objecto, e que condemnam, pela sua unilateralidade, aquelle ponto de vista da obstrucção lithogenica do choledoco.

A passagem 5) allusiva á ausencia de ictericia na calculose do cystico é desmentida, por exemplo, pelos casos de Kehr com ictericia, em que a operação apenas revelou a existencia de calculos na vesicula ou no ducto cystico, e por numerosos casos semelhantes que doutros autores seria facil apresentar.

Nalguns desses casos dam-se processos inflammatorios, noutros ha um grande calculo do cystico exercendo pressão sobre o choledoco.

A ictericia depende muito mais frequentemente de determinações infecciosas, isto é, de angiocholite, do que de obstrucção, além de que este ultimo elemento pathogenico póde revestir varios aspectos que importa analysar.

Sam classicos os trabalhos de Riedel, que estabelecia uma distincção entre ictericia realmente lithogenica e ictericia inflammatoria.

Nesta ultima, segundo o conceito de Riedel, poderia dar-se uma tumefacção da mucosa do choledoco, sem calculo neste canal, pela propagação do processo inflammatorio vesicular ao longo dos canaes cystico e choledoco, produzindo-se assim um obstaculo ao curso da bilis para o duodeno. Assim como a doutrina da ictericia catarrhal se encontra abalada, assim tambem este ponto de vista de Riedel, que é, em ultima analyse, um aspecto particular de ictericia catarrhal, se revelou em desharmonia com os factos da clinica, embora pela via indicada possa dar-se a infecção biliar. Com effeito o proprio Riedel abandonou ultimamente a sua antiga explicação, inharmonizavel com as observações de Kehr.

A ictericia inflammatoria, no sentido de Riedel, resulta por vezes de que a inflammação da vesicula biliar se propaga aos territorios hepaticos contiguos: produz-se uma hepatite circumscripta com alteração directa das cellulas hepaticas (Kehr). Attribute-se a ligeira intensidade desta ictericia inflammatoria ao facto de a inflammação interessar apenas um pequeno departamento hepatico. E portanto a ictericia na colica hepatica não denuncia necessariamente a existencia dum calculo no choledoco; póde tambem significar que o figado, á vizinhança da vesicula biliar, participa do processo inflammatorio.

Mas a pathogenia do syndroma icterico na cholelithiase reveste ainda varios outros aspectos.

Assim suggerê Kehr a importancia que, na determinação desta ictericia, devem ter as adenopathias agudas com séde nos ganglios do ligamento hepato-duodenal e do pancreas. No phlegmão do antebraço estabelece-se uma adenopathia axillar, no phlegmão da vesicula biliar produz-se uma reacção ganglionar nos lymphaticos do cystico e choledoco; os ganglios

atingem muitas vezes as dimensões duma nóz ou mais ainda, podendo então crear obstaculo ao curso da bilis.

Não ficam porém esgotadas as concepções pathogenicas ácerca da ictericia na cholelithiase.

Noutra ordem de factos, considera Kehr como frequentes na cholelithiase os casos em que a ictericia depende duma pancreatite concomittante, tendo então por causa a simultanea inflammação da cabeça do pancreas, que pôde alcançar a consistencia duma pedra. Trata-se nestas condições de ictericia por pancreatite e não de ictericia inflammatoria segundo o conceito de Riedel.

Assim como Kehr, pela sua larga experiencia clinica, invocou a frequencia das pancreatites na determinação dos estados ictericos da cholelithiase, assim tambem o eminente cirurgião inglês Mayo Robson, numa conferencia recente na Universidade de Liverpool, affirma que a chamada ictericia catarrhal é geralmente a resultante dum catarrho do pancreas, desse interessante órgão que tão enjeitado tem sido pelos pathologistas classicos e por muitos clinicos.

Acceita-se com effeito geralmente que a assim chamada ictericia catarrhal é sempre devida a catarrho dos canaes biliares, de que resultaria tumefacção da mucosa e obstrucção á passagem da bilis. A grande experiencia colhida por Mayo Robson na mesa de operações determinou-lhe a conclusão de que a compressão do canal choledoco pela cabeça do pancreas tumefeita realiza numerosos casos da assim chamada ictericia catarrhal, de ambas as variedades, aguda e chronica.

Como a ictericia catarrhal aguda não é de per si

mortal, só podem obter-se dados necropsicos quando a affecção coincida com qualquer outra ou com um accidente fatal, e nesses casos em que semelhante oportunidade se tem offerecido não teem sido encontrados signaes alguns de obstrucção interna dos ductos, como se tem podido mostrar pela facil passagem duma sonda pela papilla e abrindo os canaes biliares. Nem tam pouco os dados da autopsia sempre podem demonstrar a pressão que a cabeça do pancreas inflammada é capaz de exercer, porque *post-mortem* póde diminuir a tumefacção pancreatica por congestão, e só o exame microscopico ou o exame cirurgico em vida, com o abdomen aberto, podem tornar possivel a demonstração das condições em que o pancreas se encontra. Mayo Robson prosegue nas suas interessantes considerações apresentando um caso de ictericia em que interveio cirurgicamente por lithiase biliar, em que a morte foi causada por apoplexia que se produziu durante a anesthesia, e em que um exame *post-mortem* do tecido pancreatico envolvente do choledoco, não revelou anomalia alguma á vista desarmada, mas em que uma cuidadosa investigação microscopica demonstrou uma infiltração de pequenas cellulas entre os lobulos do pancreas e tumefacção das cellulas secretoras da glandula. Neste caso apreciou-se na operação a cabeça do pancreas tumefeita, depois de ter sido demonstrada a presença duma inflammação pancreatica pelo exame da urina e das fezes.

Se, comtudo, é difficil demonstrar pelos elementos necropsicos a causa da obstrucção na ictericia catarthal, não existe a menor difficuldade em demonstrar a causa na chamada ictericia catarthal chronica, que, Mayo Robson julga praticamente sempre dependente de catarrho do pancreas ou de pancreatite intersticial.

Não sam, porém, apenas os cirurgiões, dos que cultivam a cirurgia abdominal, como Kehr e Mayo Robson, que oppõem duvidas de valor á frequência da chamada ictericia catarrhal, de que a ictericia inflammatoria na cholelithiasis, segundo o primitivo conceito de Riedel, é apenas um caso particular.

Com effeito a tendencia moderna dalguns internistas, como Eppinger, restringe notavelmente a doutrina classica da ictericia catarrhal, conceito nosologico, que deve ser substituido, com vantagem, pela noção de ictericia simples, destinada a comprehender a ictericia catarrhal aguda, muito mais rara do que geralmente se suppõe, e alguns outros estados ictericos benignos que tambem na cholelithiasis se podem produzir.

Ha com effeito fórmas benignas de ictericia, que representam nos seus traços geraes um quadro morbido univoco, e que teem sido objecto de tentativas no sentido de as explicar por um conceito pathogenico uniforme. Como estes casos de ictericia sam geralmente ligeiros, e quasi sempre terminam pela cura, só um acaso pôde tornar possivel um exame anatomo-pathologico de semelhantes fórmas. Considerando — por um lado o facto, de que esta fórma de ictericia apparece geralmente depois de perturbações gastro-intestinaes, e em especial depois de gastro-enterites agudas, e — por outro lado a tendencia de querer explicar todas as variedades de ictericia mechanicamente, isto é, por impermeabilidade das vias biliares, — tentou-se apresentar como causa desta ictericia benigna um catarrho que se estendesse do duodeno á mucosa da papilla de Vater. Tomando-se especialmente por base o facto de que mesmo uma pressão ligeira pôde ser sufficiente para

impedir a secreção biliar, tem-se julgado encontrar no espessamento catarrhal da mucosa dos ductos biliares uma causa sufficiente que explicaria mechanicamente esta ictericia.

Esta hypothese, inicialmente emittida por Virchow, hoje muito restringida pela influencia das pancreatites, das hepatites circumscriptas e das infecções na pathogenia do syndroma icterico, tem sido comtudo verificada algumas vezes anatomopathologicamente, de modo que se pôde acceitar como doutrina verdadeira a possibilidade dum catarrho dos ductos biliares dando causa a estados ictericos deste typo. Sam nesse sentido demonstrativos os casos de Toelg e Neusser, Ryska e Eppinger. Nos dois primeiros constatava-se uma obstrucção mucosa na parte inferior do canal choledoco, quasi sem alteração sensivel na eliminação da bilis; havia em ambos os casos catarrho muito accentuado no estomago e no duodeno. No caso de Eppinger encontraram-se não só notaveis alterações catarrhaes nos ductos biliares, mas tambem nos capillares biliares as lesões histologicas descriptas pelo autor na ictericia mechanica por estase.

Os interessantes trabalhos de Mayo Robson restringem portanto notavelmente mas não destroem por completo a base etiologica desta fórma de ictericia simples, que frequentemente succede aos catarrhos gastroduodenaes, e justifica-se pois ainda o conceito de ictericia catarrhal.

Os internistas porém reclamam contra o abuso que se tem feito de semelhante noção nosologica.

O primitivo conceito de Riedel sobre a ictericia inflammatoria na cholelithiase é, como ficou exposto, um abuso dessa ordem corrigido pelos dados operatorios de Kehr e de Mayo Robson.

Outros exemplos semelhantes se encontram nos estados ictericos passageiros, excepcionalmente mais persistentes, sem dôr ou febre elevada, em que, á falta de elementos pathogenicos (calculos, etc.) a invocar, se fala por analogia, mas sem quaesquer elementos demonstrativos, em ictericia catarrhal, quando, de facto, esse conjuncto de fórmas benignas, tambem realizaveis na cholelithiase e nas quaes a etiologia do typo catarrhal nada tem de averiguado, constitue com a ictericia catarrhal o grupo nosologico: ictericia simples.

A circumstancia de que talvez parte destes casos de ictericia benigna resulte de papillite catarrhal determinou que se generalizasse para o conjuncto de casos desta ordem a designação univoca de ictericia catarrhal, a substituir, com vantagem, pela designação menos etiologica de ictericia simples, pois que nem todos estes estados ictericos resultam necessariamente de catarrho nos ductos biliares.

Esses casos pseudo-catarrhaes revestem na sua maioria aspectos clinicos, que parecem defini-los como elementos parciaes de affecções generalizadas.

Supponho que se podem produzir generalizações semelhantes nos cholelithiacos com ictericia ou subictericia. Assim num subicterico, que tive occasião de observar, estabeleceu-se este estado após uma intensa colica hepatica e acompanhado de reacção geral: febre, albuminuria, e cylindruria, symptomas que desaparecerám com a crise.

Aquelles casos, apresentam, com effeito, em contraste com a ictericia catarrhal typica, consecutiva a perturbações gastro-intestinaes, movimentos febris, prostração intensa, augmento de volume do baço e do figado e varias vezes até nephrite ligeira; se

alguns destes casos se fazem preceder de vomitos, dyspepsia e diarrheia é tambem frequente faltar por completo qualquer elemento etiologico de catarrho nas vias biliares.

Importa accentuar nesta apreciação pathogenica que podem apparecer accumulados em certas epochas, e até sob a fórma de pequenas epidemias, casos de ictericia apresentando clinicamente a symptomatologia da chamada ictericia catarrhal. Esta noção de ictericia catarrhal epidemica determinou o conceito de uma etiologia infecciosa. Ha um complexo symptomatico de character infeccioso, a doença de Weil, que, acompanhando-se de phenomenos geraes graves, póde ser mortal. Neste quadro morbido tam obscuro destaca notavelmente o syndroma icterico. O conhecimento dessa nova doença conduziu á hypothese de que a ictericia catarrhal, até ahi sempre considerada como um catharrho gastrointestinal com participação da mucosa do canal choledoco, seja um mero symptoma duma doença generalizada (Botkín).

Houve até quem chegasse a affirmar que a ictericia catarrhal, a ictericia infecciosa e a doença de Weil não seriam nitidamente differencaveis entre si. A differença que existe entre esses estados pathologicos, seria apenas de grau, sómente determinada pela variavel sensibilidade do individuo attingido (Sommer).

Quem por estas considerações quizesse admittir que estas ictericias sam doenças infecciosas, desejaria tambem saber como se exerce a acção infecciosa para que possa produzir-se a ictericia. A esse respeito, porém, existem apenas hypotheses sem base anatomica. Ha, por exemplo, quem supponha que o germen especifico tem a propriedade de se installar

electivamente no duodeno e de produzir por via ascendente uma angiocholite especifica.

A multiplicidade dos quadros morbidos e especialmente a falta de substractum anatomo-pathologico invocavel (falta tam sensivel que autoridades como Eppinger qualificam de questão aberta a pathogenese da ictericia simples pela carencia de estudos anatomo-pathologicos sufficientes), deram logar a que se aventassem as mais variadas hypotheses tendentes a explicar todas as fórmas de ictericia de pathogenia desconhecida por alterações funcçionaes das cellulas hepaticas.

Essa corrente de ideias, em que se attingiu o abuso de querer pôr completamente de parte a incontestavel genese mechanica de alguns estados ictericos, tinha naturalmente que se produzir em especial perante aquelles casos de ictericia em que se não pôde pensar com segurança nos obstaculos mechanicos.

Considera Krehl nestas condições, algumas intoxicações e especialmente, as doenças infecciosas.

A pathogenia da ictericia toxica invocando a pleiochromia da bilis segundo a expressão de Stadelmann, á qual nos referimos (pag. 151) a proposito de algumas ictericias hemolyticas a considerar na pathogenia da cholelithiase, levantou duvidas pela incongruencia entre a intensidade da ictericia e da hemoglobinuria concomitante, e pelas experiencias de Pick, revelando em fistulas biliares de cães, pelo estudo da viscosidade da bilis nas intoxicações pela toluylena-diamina, que a bilis só se torna espessa depois de se ter produzido ictericia apreciavel. Como as substancias toxicas determinam simultaneamente alterações degenerativas das cellulas hepaticas, passou a considerar-se na ictericia toxica a

pleiochromia mais em segundo plano, e a admittir-se tambem para estas fórmas de ictericia a influencia de desvios funcçionaes da cellula hepatica.

Os recentes e interessantes trabalhos de Eppinger (1), que neste logar não posso analysar, sobre a ictericia toxica e hemolytica, importam comtudo reservas relativamente aos estados ictericos por intoxicações. Assim na ictericia por intoxicação pelo phosphoro constata-se uma alteração nos capillares biliars sob a fórma de thrombose biliar. Encontram-se de resto atrás dos thrombos biliars os caracteres histologicos descriptos por Eppinger na estase biliar com ruptura dos capillares biliars. Considerando o autor os thrombos como causa da estase biliar, o que poderia discutir-se, designa esta fórma de ictericia, tanto quanto uma apreciação histologica o permite, como uma especie de ictericia mechanica. Inicia Eppinger tambem trabalhos histologicos semelhantes nas ictericias em doenças infecciosas.

As difficuldades pathogenicas levantam-se tambem nalguns estados ictericos de cholelithiacos, documentando-se a cada passo, como, por exemplo num caso recente de ictericia por cholelithiase chronica, autopsiado por Fischer (2) e no qual fôram reconhecidas apenas aquellas lesões histologicas descriptas por Eppinger nos capillares biliars, não se podendo facilmente intepretar a physiologia pathologica deste doente como o proprio autor do artigo confessa.

Nas condições enunciadas por Krehl (pag. 253) é

(1) Eppinger, *Icterus*. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Berlin 1908.

(2) Fischer, *Beitrag zur Pathologie des Icterus*. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie-Band 20. Heft 2. Jena, 1909.

contudo por determinação hepatogénica que a icterícia se produz. Não pôde haver duvidas a esse respeito desde que os classicos trabalhos da Clinica de Naunyn demonstraram que não ha icterícia sem participação do figado. É porém obscura a determinação das condições, que desviam a bilis do seu trajecto para o intestino; e a fazem proseguir pelas vias lymphaticas e sanguineas. Dahi a multiplicidade das hypotheses que se tem apresentado.

Fala-nos Kehr, como eventualidades a considerar nalguns estados ictericos em cholelithiacos, na icterícia por diffusão de Liebermeister, na secreção pervertida das cellulas hepaticas segundo a theoria de Minkowski e Pick. Sam outras tantas hypotheses, a que devemos referir-nos pelas suas relações com o conceito clinico da icterícia funcional, cujo valor não se pôde desprezar no diagnostico e na therapeutica medico-cirurgica da icterícia na cholelithiase.

Liebermeister admittiu que as cellulas hepáticas anatomicamente adulteradas não podem conservar a bilis nos ductos, facultando-lhe a passagem directa para as vias lymphaticas. Krehl oppõe a esta hypothese a judiciosa consideração de que a experiencia clinica não constata qualquer relação entre a degenerescencia das cellulas hepaticas e o apparecimento de icterícia.

Pick, que se tem dedicado especialmente aos difficeis problemas da icterícia, formúla a seguinte relação: as bacterias, ptomainas e toxinas do intestino, desenvolvidas por condições pathologicas, sam conduzidas pela veia porta ao figado e vam ferir as cellulas hepaticas de fórma tal, que estas deixam de dirigir a respectiva secreção para o intestino, lançando-a no sangue.

Esta hypothese é semelhante á concepção anteriormente apresentada por Minkowski, que, considerando em especial a secreção da cellula hepatica, admite a possibilidade destes elementos histologicos, quando pathologicamente vulnerados, dirigirem a bilis directamente para os vasos lymphaticos e sanguineos.

Como o problema da pathogenia da ictericia em muitas doenças continua sem solução no estado actual, emite Krehl o voto de que trabalhos futuros, seguindo aquella tendencia de Minkowski, considerem particularmente as cellulas hepaticas, e em especial aquellas alterações cellulares que possam determinar o syndroma icterico.

Como as hypotheses de Pick e Minkowski appellando para alterações funcçionaes da cellula hepatica, não têm base anatomica, faltam tambem argumentos anatomopathologicos para lhes oppôr. Ha porém uma noção que julgo dever accentuar. O conceito de funcional suppõe o desconhecimento de qualquer base anatomo-pathologica. Trata-se portanto de uma concepção pathogenica invocavel no estado actual da sciencia, mas que fica á mercê dos progressos da histologia pathologica. É portanto com todas as reservas inherentes ao conceito funcional, que accetto a ictericia funcional de Minkowski.

A distincção entre ictericia mechanica ou por estase, e ictericia funcional — estabelecida por Minkowski (1) é adoptada nas interessantes monographias de Arnsperger, sobre a significação ci-

(1) Minkowski, *Icterus und Leberinsufficienz*. Die Deutsche Klinik (Leyden-Klemperer) V Band. Berlin 1905.

rurgica da ictericia (1) e sobre o diagnostico differencial da ictericia, elaboradas com material da Clinica cirurgica de Heidelberg.

Como o prognostico e a therapeutica do syndroma icterico dependem essencialmente do diagnostico differencial a estabelecer, pois que as differentes fórmas de ictericia reclamam tratamentos diversos, e como ao discutir a eventualidade duma intervenção cirurgica é imprescindivel um conhecimento exacto da fórma de ictericia em discussão, importa expôr os elementos desse diagnostico differencial.

Nos interessantes trabalhos de Arnsperger (2) sobre este diagnostico differencial dos diversos estados ictericos, colhi valiosos elementos de estudo.

As variedades de ictericia, a ter em vista no diagnostico differencial, agrupam-se no conceito de Minkowski, ha pouco enunciado, em duas fórmas pathogenicamente diversas: 1) a ictericia mecnica ou por estase e 2) a ictericia funccional.

A primeira resulta dum obstaculo no systema biliar, quer por obstrucção dos canaes biliares, ou por compressão externa. Realiza portanto o seu maximo de frequencia na cholelithiase, e aqui tambem com calculos que não determinem obstrucção completa, por angiocholite, como ictericia inflammatoria cujos differentes aspectos fôram expostos nas paginas anteriores.

Designa Minkowski tambem sob a mesma rubrica

(1) L. Arnsperger, *Die chirurgische Bedeutung des Icterus*. Beiträge zur klinischen Chirurgie. B. 48. H. 3.

(2) L. Arnsperger, *Zur Differentialdiagnose des Icterus*. Beiträge zur klinischen Chirurgie. B. 52. H. 1.

a ictericia, que apparece noutras affecções por angiocholite simples sem calculos, por lombrigas no canal choledoco, rim fluctuante, processos inflammatorios chronicos consecutivos a ulcera do estomago ou do duodeno, e aneurysma da arteria hepatica.

O terceiro grupo de doenças que podem produzir uma ictericia mechanica é constituido pelos carcinomas. Estabelece-se uma distincção entre aquelles que de per si não determinam ictericia, que apenas apparece como consequencia de complicações (angiocholite, adenopathia portal, invasão do tumor para o canal choledoco): os carcinomas do figado, da vesicula biliar e do canal cystico; e por outro lado aquelles que provocam necessariamente ictericia pelo simples crescimento do tumor primitivo: os carcinomas do canal choledoco, da empola de Vater e da cabeça do pancreas.

A ictericia funcional depende dum desvio de funcção das proprias cellulas hepaticas, sem que haja um obstaculo mechanico ao curso da bilis. É o icterus per parapedesin de Minkowski, a ictericia por diffusão de Liebermeister, a paracholia de Pinck.

É provavel que o numero de ictericias comprehendidas sob esta rubrica tenda a decrescer com os progressos da sciencia. Em todo o caso a noção clinica vae entretanto prestando serviços, e Arnsperger oppõe aos que duvidam da existencia duma ictericia puramente funcional algumas observações pessoaes interessantes.

A ictericia funcional produzir-se-hia, segundo Minkowski: 1) por alterações da circulação sanguinea do figado, por affecções cardiacas, thrombose da veia porta; 2) por modificações na innervação hepatica, ictericia emotiva; 3) por acção de venenos (phosphoro, acido arsenioso, etc.) e de productos bacte-

rianos toxicos, quer exogenicos (ptomainas) quer endogenicos (pneumonia, febre amarella, syphilis etc.).

É frequente a combinação de ambas as fórmulas de ictericia. A uma ictericia, no seu inicio puramente mechanica, pôde associar-se uma perturbação funcional das cellulas hepaticas.

É evidente a importancia que o diagnostico differencial entre as duas fórmulas fundamentaes de ictericia tem para o prognostico e para a therapeutica. A intervenção cirurgica a pôr em pratica só tem probabilidade de exito numa ictericia mechanica na nomenclatura de Minkowski, ao passo que na ictericia funcional a operação frequentemente se acompanha de graves complicações, como a fraqueza cardiaca e a diathese hemorrhagica, contra a qual a sciencia moderna apenas inicia os tratamentos.

Já a anamnese pôde elucidar muito no diagnostico da fórmula de ictericia. Todo o caso de ictericia exige portanto uma historia clinica exacta. Impõe-se a investigação de antecedentes hereditarios (syphilis), de quaesquer intoxicações agudas ou chronicas; de ataques ictericos anteriores, da duração da manifestação actual, de quaesquer variações de intensidade na ictericia. É de importancia saber se a ictericia se produziu de repente, ou se lentamente se foi accentuando cada vez mais; se começou com dôres ou sem ellas. Indaga-se da possivel existencia de crises dolorosas anteriores, talvez sem ictericia, de colicas typicas. Prosegue o inquerito, tendo em conta symptomas que podem acompanhá-la a ictericia: febre, arrepios e vomitos.

É finalmente importante o conhecimento duma eventual inutilidade de tratamentos especificos anteriores.

Uma ictericia, installando-se subitamente com

dôres e symptomas angiocholíticos, depõe de preferencia a favor duma obsturação do choledoco por calculo com ictericia mechanica; uma ictericia sem dôr, augmentando com lentidão, e com cachexia crescente, indica antes uma compressão do choledoco por tumor; mas se a ictericia dura ha annos, geralmente com remissões e sem colicas typicas, trata-se em regra duma ictericia funccional por affecção do parenchyma hepatico e sem obstaculo mechanico ao curso da bilis.

Alcançada assim, pela anamnese, uma impressão geral sobre o caso sujeito a estudo, procede-se ao exame objectivo.

Consideramos em primeiro logar o estado geral do doente, qualquer cachexia, que possa apresentar-se, ou qualquer estado morbido septico agudo; indagamos em seguida dos signaes de doenças geraes, syphilis, tuberculose, etc. É particularmente importante o exame dos pulmões e do coração; na cholelithiase é frequente encontrar perturbações cardiacas de natureza nervosa, e em phases mais avançadas da ictericia tambem graves affecções organicas do myocardio.

Observamos ainda a intensidade da coloração icterica da pelle e das mucosas, sendo possiveis todos os cambiantes entre a ligeira coloração amarella das escleroticas e a ictericia melanica dum tom acastanhado escuro. Chama Arnsperger especialmente a attenção para a intensidade relativa da ictericia, isto é para a relação entre a intensidade da coloração cutanea e a descoloração das fezes. Ictericia accentuada com evacuações bem coradas indica muito uma ictericia funccional. Em todo o caso a experiencia clinica ensina que não ha parallelismo entre a gravidade da ictericia por um lado, e a sua duração ou a intensidade da coloração cutanea por outro lado.

O exame do figado e da região vesicular pode revelar sensibilidade anormal, que naturalmente sugere de preferencia um processo inflammatorio, uma producção de calculos nas vias biliares; em todo o caso pôde existir uma notavel sensibilidade na simples distenção da vesicula biliar por estase biliar, por exemplo na pancreatite chronica. Na calculose do choledoco encontra-se, em regra, a sensibilidade á pressão mais para o meio, no epigastro.

A palpação da vesicula pôde tambem fornecer elementos para o diagnostico differencial.

Courvoisier enunciou a lei de que a vesicula biliar se furta em regra ao exame, retrahindo-se, na oclusão do choledoco por calculo, ao passo que se offerece ao exame, fortemente distendida e com accentuada tensão, na constricção do choledoco por um tumor.

Este symptoma corresponde á maioria dos casos, especialmente no sentido negativo: uma vesicula biliar inaccessivel ao exame com ictericia forte é uma valiosa presumpção a favor dum calculo do choledoco.

Relativamente á segunda parte da lei, não faltam causas de erro. Assim pôde sentir-se um augmento de volume da vesicula biliar tambem na oclusão do choledoco por calculo, quando por exemplo exista tambem um calculo no cystico com hydropisia ou empyema da vesicula biliar. Em casos dessa ordem só o conjuncto dos symptomas pôde elucidar.

É tambem importante o estado do figado; é necessario investigar quaesquer metastases carcinomatosas; um lóbo hepatico direito desenvolvido sugere muito a colelithiase; um augmento generalizado do figado com cirrhose biliar encontra-se depois dumá ictericia mechanica muito persistente

ou ainda na ictericia funcional. A esplenomegalia corresponde antes ao diagnostico de affecção parenchymatosa do figado; mas tambem apparece na angiocholite chronica acompanhada de calculo no choledoco. Adenopathias apreciaveis com ascite relacionam-se com um tumor maligno.

O exame das fezes e da urina tambem fornece indicações uteis.

Ficou accentuada a importancia da coloração das fezes em relação á ictericia da pelle (intensidade relativa da ictericia). Uma acholia completa das fezes é symptomatica de ictericia mechanica, produzindo-se uma coloração variavel especialmente na calculose do choledoco. É frequente observar na ictericia steatorrhea em grau elevado; a presença da gordura resulta por um lado da exclusão da bilis do intestino, e por outro lado pôde ser a expressão duma lesão simultanea do pancreas, como especialmente succede nas affecções da empola de Vater (calculo, carcinoma). Sangue nas evacuações com ictericia intensa faz pensar numa diathese hemorrhagica e tem grande valor para o prognostico duma intervenção cirurgica.

Cs elementos que decorrem da analyse da urina sam ainda mais elucidativos. O apparecimento de bilirubina na urina (reacção de Gmelin, anel verde) traduz uma resorpção de bilis em estase, e portanto uma ictericia mechanica.

Por outro lado urobilinuria accentuada e persistente, traduzindo na crase urinaria a dysfunction hepatica, significa com probabilidade a existencia duma affecção parenchymatosa do figado com desvio da função hepatica. Esta conclusão pôde considerar-se demonstrada pela clinica e pelo laboratorio; assim o aspecto clinico defendido por Arnsperger, além doutros, confirma-se, por exemplo, nos traba-

lhos experimentaes de Fischler (1) da Clinica medica da mesma Universidade, enunciando a conclusão de que a urobilinuria é a consequencia duma certa insufficiencia da actividade hepatica, que se revela, ou pela impossibilidade em dominar a corrente normal de urobilina do intestino, ou, havendo affecção grave, até pela falta de elaboração conveniente do material de producção da bilis que normalmente lhe afflue. Este estado encontra-se clinicamente realizado nos casos em que inicialmente se revela uma pura ictericia por estase com simples bilirubinuria, e em que mais tarde se installa urobilinuria, o que deveria relacionar-se com uma perturbação das cellulas hepaticas em consequencia da persistente ictericia por estase.

Taes casos exemplificam as referidas combinações das duas fórmulas de ictericia.

Mas o maior valor diagnostico da urobilinuria tem logar naquelles casos em que, havendo ictericia, se encontra urobilina na urina, faltando porém a bilirubina, portanto nos casos mais nitidos de ictericia funcional.

Tambem não sam para desprezar as investigações usuaes de albumina e de glycose. Uma albuminuria embora ligeira, pôde indicar uma alteração renal em consequencia da ictericia, e denunciar que a resistencia do organismo cede aos elementos biliares toxicos absorvidos. Dahi a sua importancia para o prognostico duma intervenção cirurgica.

O assucar pôde apparecer especialmente naquelles casos em que a causa da ictericia determina simultaneamente uma affecção pancreatica, isto é, no

(1) Fischler, *Das Urobilin und seine klinische Bedeutung*. Habilitationsschrift. Heidelberg. 1906.

cancro do pancreas, nas pancreatites ou affecções da papilla de Vater.

Ha outras investigações urinarias de menor interesse para o diagnostico da fórma de ictericia, mas importantes para apreciar o grau de alteração hepatica.

Estam nestas condições a galactosuria e especialmente a levulosuria alimentares, cujo valor diagnostico na insufficiencia hepatica tem sido reconhecido por exemplo nos trabalhos da Clinica medica de Innsbruck (1).

Tem algum interesse no ponto de vista do prognostico o exame do sangue na ictericia. Uma forte diminuição de hemoglobina levanta a suspeita dum carcinoma latente.

Encontra-se varias vezes na ictericia funcional uma anemia em alto grau com poikilocytose; uma leucocytose mais accentuada suggere uma affecção suppurada nas vias biliares ou uma pylephlebite.

Recorrem alguns autores tambem á cholemimetria (2) (Gilbert e Herscher), isto é á investigação e dosagem dos pigmentos biliares no sôro do sangue, methodo este que pôde ter applicação diagnostica nas affecções do systema biliar que evolucionem sem ictericia apreciavel, embora tenha evidentemente menos importancia nos estados ictericios como taes clinicamente reconhecidos.

Outro tanto se pôde dizer da simples investigação dos pigmentos biliares no sôro, segundo a technica de Hamel, recentemente aperfeiçoada por Posselt (3).

(1) Posselt, *Moderne Leberdiagnostik in funktioneller und ätiologischer Beziehung*. Medizinische Klinik de 26 de julho e de 2 d'agosto 1908.

(2) e (3) A technica destes processos de investigação laboratorial foi descripta anteriormente pagg. 118 e 123.