

*temas de*  
**MEDICINA**

— ICTERÍCIAS OBSTRUTIVAS —







# temas de **MEDICINA**

Director: JOSÉ CONDE

Edição e Propriedade:  
Laboratórios Atral

Redacção:  
Av. Gomes Pereira, 49, 2.º  
Lisboa



LICENCIADO Nº 1144  
ACRÍDIO DE CARVALHO

**PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL**



# ICTERÍCIAS OBSTRUTIVAS<sup>1</sup>

Por

*J. Gouveia Monteiro\**

## **I — CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE ICTERÍCIAS. DELIMITAÇÃO DO CONCEITO DE ICTERÍCIA OBSTRUTIVA**

Chama-se icterícia à coloração anómala dos tegumentos, provocada pela acumulação de pigmentos biliares. A icterícia não constitui uma doença, nem mesmo um síndrome. Não passa afinal de um sintoma, observável em variadíssimas enfermidades. Porém, tão aparente e sugestivo, que arrasta o doente ao médico e a este fornece um elemento precioso para a construção do diagnóstico. Se a bilirrubina não fosse corada, tornar-se-ia certamente muito mais tardia e mais difícil a resolução de tantos problemas clínicos.

Os pigmentos biliares que impregnam a pele e demais tecidos, provêm do sangue que os irriga, e a sua acumulação denota o excessivo teor hemático daquelas substâncias. Por outras palavras, a icterícia é sempre devida à hiperbilirrubinémia. Para compreendermos como esta se processa, teremos que recordar os passos fundamentais do metabolismo dos pigmentos biliares.

Há muito já que se sabe provir a bilirrubina do catabolismo da hemoglobina, posta em liberdade pela destruição dos glóbulos vermelhos velhos. O produto que assim se forma, no sistema retículo-endotelial, é uma bilirrubina de reacção indirecta, no teste de van den

<sup>1</sup> Entregue para publicação em Setembro de 1963.

\* Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Coimbra.

Bergh. Passando ao sangue, é depois captada pelo fígado, que a transforma em bilirrubina de reacção directa e como tal a elimina pela árvore biliar. Este é o esquema clássico, que serviu de base à classificação mais vulgarizada das icterícias, com três tipos bem definidos.

Em primeiro lugar, a icterícia hemolítica. Neste tipo, a causa da icterícia é uma destruição exagerada de glóbulos vermelhos, uma hiperhemólise. Como se liberta hemoglobina em excesso, forma-se também demasiada bilirrubina. A produção é tal, que o organismo não consegue desembaraçar-se da totalidade, muito embora o fígado seja suficiente e a árvore biliar continue permeável.

O segundo tipo é representado pela icterícia parenquimatosa. Aqui a quantidade de bilirrubina que se produz é normal, mas o fígado enfermo não a elimina de maneira eficiente, ou deixa-a regurgitar para o sangue, através das efracções que a lesão hepática criou.

Finalmente, no terceiro tipo — a icterícia obstrutiva — a produção de bilirrubina é normal e a eliminação hepática perfeita, mas existe um obstáculo a nível das vias biliares, que impede a excreção do pigmento e conduz à sua regurgitação para o sangue.

O conceito clássico que acabamos de delinear foi de utilidade indiscutível e ainda hoje conserva apreciável interesse clínico e pedagógico. Contudo, observações já remotas e pesquisas conduzidas nos últimos anos, vieram demonstrar que se trata de um esquema demasiado simplista e algo incompleto. Simplista, porque poucas vezes se observa uma forma pura de icterícia, sendo mais vulgares os tipos mistos. Incompleto, porque a icterícia pode constituir-se por vias diferentes de qualquer dos três mecanismos citados. Examinemos sucessivamente estes dois pontos.

Ao considerarmos os três tipos primários de icterícia, que apontámos acima, precisamos de ter sempre presente que estamos a fundar a catalogação do caso no critério *dominante*, e não no critério *exclusivo*. Com efeito, se uma icterícia hemolítica é devida *dominantemente* à hiperhemólise, não é raro que se associem, na sua génese, factores parenquimatosos e obstrutivos. Os primeiros, podem resultar da lesão directa do fígado, pelo agente causal da hemólise, ou da sua agressão indirecta, através de produtos catabólicos e sobretudo da anoxia. Quanto aos factores obstrutivos, filiam-se no espessamento da bilis, devido à riqueza excessiva em pigmentos biliares, podendo ir até à formação de verdadeiros cálculos, de bilirrubinato de cálcio.

Por seu turno, as icterícias parenquimatosas exibem frequentemente manifestações obstrutivas e hemolíticas. As primeiras compreen-



dem-se em face das relações íntimas que os hepatócitos guardam com as vias biliares intra-hepáticas. Quanto aos fenómenos hemolíticos, podem também contribuir para a icterícia, quer em formas agudas — provávelmente por acção hemolítica do agente causal da icterícia — quer sobretudo nas formas crónicas, mormente nas cirroses, em que a hiperhemólise pode filiar-se no hiperesplenismo ou no encurtamento da vida dos eritrócitos.

Finalmente, é bem compreensível que as icterícias obstrutivas se compliquem de uma participação parenquimatosa mais ou menos evidente, explicável pelo efeito nocivo da obstrução biliar sobre o estado do fígado, quiçá também da infecção ascendente do órgão.

O conhecimento destas imbricações patogénicas parece-nos essencial, não só por razões teóricas, de clareza de ideias, mas ainda por motivos de ordem prática, para boa interpretação dos sinais clínicos e bioquímicos e correcta orientação terapêutica.

O segundo aspecto que nos propomos tratar diz respeito aos conhecimentos modernos, relativos ao metabolismo dos pigmentos biliares. O que se sabia há anos não deixou de ser válido, mas o esquema desdobrou-se em detalhes até há pouco insuspeitados, alguns dos quais têm repercussão na prática clínica.

Assim, para começar, embora continue a ser estruturalmente exacto que a bilirrubina deriva da hemoglobina libertada por destruição dos eritrócitos envelhecidos, temos que admitir a possibilidade de uma origem anómala do pigmento.

Teòricamente, já se previa que a bilirrubina pudesse nascer doutras proteínas que contivessem, como a hemoglobina, um núcleo heme, por exemplo a mioglobina, a catalase e os citocromios. Portanto, uma formação exagerada a partir destas fontes poderia conduzir à icterícia. Na prática, porém, não conhecemos qualquer demonstração positiva de semelhante eventualidade. É certo que Jimenez Dias falou, em tempos, de uma «hipercolémia miógena», mas não aduziu provas convincentes.

Já, porém, tais provas existem a respeito do que Israels et al. intitularam recentemente «shunt hyperbilirubinemia». A propósito de 4 casos clínicos (3 dos quais na mesma família), bordam uma série de considerações que os levam a admitir, para explicar a icterícia desses doentes, uma produção excessiva de bilirrubina a nível da medula óssea, ou por destruição de eritrócitos ou seu precursores, antes de saírem para a circulação, ou por síntese directa a partir de matérias primas ali presentes (heme ou núcleos tetrapirrólicos). Assim teríamos,

pois, uma icterícia sem hiperhemólise, sem lesão parenquimatosa e sem obstrução biliar, antes por origem anómala da bilirrubina.

Uma situação deste género pode ser observada no síndrome que modernamente se descreve sob a epígrafe de «eritropoiese ineficaz». Na eritropoiese normal, os elementos da série vermelha vão sofrendo um processo simultâneo de maturação e divisão, acabando por conduzir aos reticulócitos e aos eritrócitos maduros, que a medula envia para o sangue periférico, onde têm uma duração de vida de cerca de 120 dias. Está averiguado, todavia, que mesmo nas condições normais, o processo não é impecável e algumas células morrem na própria medula durante a maturação. A eritropoiese nunca é, pois, absolutamente eficaz, mas é-o numa larga escala. Porém, em condições anormais, o número de células que morrem na medula óssea pode aumentar muito, de tal forma que grande parte da actividade eritropoiética se perde, sendo flagrante a discordância entre o número de células produzidas e a quantidade de eritrócitos que atingem a circulação em boas condições de viabilidade. É a esta situação que se chama «eritropoiese ineficaz».

Embora fazendo do processo um conceito geral idêntico, nem todos definem a eritropoiese ineficaz com o mesmo rigor. Assim, enquanto uns preferem reservar o termo para os casos em que domina a morte celular dentro da medula, outros aplicam-no mesmo quando as células chegam a entrar na circulação geral, mas para serem removidas, ao cabo de minutos ou horas. A primeira noção parece mais rigorosa, mas a segunda justifica-se também pela dificuldade prática que há em destrinçar os dois tipos de processos.

O fenómeno da eritropoiese ineficaz tem sido observado em diversas situações: anemia perniciosa, talassémia (major e minor), anemias refractárias, mielosclerose e doença de Di Guglielmo. Só nalguns casos a razão do fenómeno é conhecida, devendo-se, por exemplo, a um defeito metabólico na anemia perniciosa. Nos outros, é obscura.

O diagnóstico pode habitualmente ser feito por métodos acessíveis: mielograma revelando uma eritropoiese activa, em contraste com a cifra baixa de reticulócitos. Nos casos duvidosos é necessário recorrer a técnicas mais finas, como o «turnover» do ferro plasmático, a utilização do radioferro, a excreção fecal do urobilinogénio e o cálculo da duração de vida dos eritrócitos.

Do prisma que nos ocupa neste trabalho, o que mais importa destacar é que a eritropoiese ineficaz pode ser causa de icterícia. No indi-

víduo normal, 10 a 15 % dos pigmentos biliares excretados originam-se na medula óssea, no decurso do processo de maturação dos eritrócitos. Nos casos de eritropoiese ineficaz, aquela formação pode ser muito mais importante e originar icterícia, que não deve em rigor considerar-se hemolítica, nem os processos semiológicos correntes a revelam como tal, inclusive o cálculo da duração de vida dos glóbulos vermelhos com Cr<sup>51</sup>.

De vasto alcance clínico foram, também, as averiguações dos últimos anos acerca da transformação da bilirrubina indirecta em bilirrubina directa. Durante muito tempo, discutiu-se a relação existente entre estes dois pigmentos, sem se conseguir chegar a acordo. Ultimamente, as pesquisas quase simultâneas de vários investigadores parecem ter colocado um ponto final na questão.

A bilirrubina que sai do sistema reticulo-*endotelial*, por catabolismo da hemoglobina, é uma bilirrubina livre. Como se trata de um composto insolúvel, tem que transitar, na circulação, ligada às proteínas plasmáticas, mormente à albumina. Chegada ao fígado, a célula hepática transforma-a, solubilizando-a para permitir a sua excreção com a bÍlis. Esta operação efectua-se por conjugação, processo metabólico familiar ao fígado, que o utiliza em relação a múltiplas substâncias, ou para solubilizá-las e facilitar a sua eliminação, ou para inactivá-las e fazer-lhes perder a nocividade.

No caso da bilirrubina, o fígado utiliza principalmente a conjugação com o ácido glicorónico, em menor escala com o ácido sulfúrico e provavelmente ainda com outras substâncias. Cerca de três quartas partes dos conjugados de bilirrubina presentes na bÍlis são glicoronos-conjugados. Uns 24 % têm estrutura diferente, incluindo 15 % de sulfo-conjugados e 9 % de compostos mal esclarecidos.

Em resumo, apurou-se que o passo fundamental na transformação da bilirrubina indirecta em bilirrubina directa — transformação essencial para a eliminação do pigmento — consiste numa conjugação, predominantemente uma glicorono-conjugação. É possível que esta possa fazer-se também noutros tecidos, como o rim e a mucosa intestinal, porém em pequeníssima escala. O fígado desempenha, de facto, o papel capital.

À luz deste esquema novo, ficaram esclarecidas as relações estruturais das chamadas bilirrubina indirecta e bilirrubina directa, que equivalem, aproximadamente, à forma livre e à forma conjugada. As diferenças no seu comportamento (reacção de van den Bergh, elimi-

nação urinária, etc.) resultam, pura e simplesmente, da sua diversa solubilidade. No soro normal, só há bilirrubina não conjugada. Se uma pequena fracção pode reagir directamente, no teste de van den Bergh, o facto deve-se à presença, no soro, de algumas substâncias que podem exercer acção solubilizante, como os ácidos biliares e a ureia.

Mas mais interessante ainda foi ter-se previsto, e logo comprovado, a existência de um mecanismo de icterícia até então desconhecido: a icterícia por defeito da conjugação. Na verdade, se a conjugação é necessária à excreção da bilirrubina, um compromisso desse fenómeno deve conduzir à icterícia, e a uma icterícia com bilirrubina livre no soro, mas sem sinais de hiperhemólise. Ora está hoje assente a realidade deste tipo de icterícia, nele se incluindo, pelo menos, quatro modalidades: a icterícia fisiológica do recém-nascido, a icterícia do prematuro, o síndrome de Crigler-Najjar e o síndrome de Gilbert. Duas palavras sobre estas quatro situações, perdedidas de alguns detalhes da glicorono-conjugação, indispensáveis à boa compreensão dos quadros.

A glicorono-conjugação da bilirrubina exige, evidentemente, a presença de ácido glicorónico, que é um produto do metabolismo da glicose. A glicose (ou o glicogénio) começa por transformar-se em glicose-1-fosfato, que em seguida passa a uma forma activa, a glicose-uridina-difosfato. Depois, por oxidação, em que intervem a glicose-uridina-difosfato dehidrogenase, forma o ácido glicorónico-uridina-difosfato. É este o composto que actua como dador do ácido glicorónico, funcionando a bilirrubina como receptor. A transferência do ácido glicorónico de um para outro composto é catalizada por um fermento, a glicoronil-transferase, presente na célula hepática.

A maior parte (cerca de 75 %) da bilirrubina glicorono-conjugada presente na bÍlis acha-se sob a forma de diglicoronato, isto é, cada molécula de bilirrubina está combinada com duas moléculas de ácido glicorónico. A restante (cerca de 25 %) encontra-se sob a forma de monoglicoronato. Este pode ser formado fora do fígado (mucosa intestinal, rim), não se sabendo até que ponto a célula hepática o produz também. Quanto ao diglicoronato, é exclusivamente de origem hepática.

Na icterícia fisiológica do recém-nascido e, com mais forte razão, na icterícia dos prematuros, a conjugação é deficiente porque o sistema enzimático responsável não atingiu ainda a sua plena actividade. Embora este fenómeno seja transitório, e portanto a icterícia que ele origina auto-limitada, a criança pode ficar com sequelas neurológicas

graves, de icterícia nuclear, cuja eclosão depende de factores diversos, sendo o nível da bilirrubinémia apenas um deles.

No síndrome de Crigler-Najjar, de carácter familiar, o recém-nascido apresenta uma icterícia grave e persistente, com manifestações neurológicas muito frequentes e escassas possibilidades de sobrevivência. É que, neste caso, o fenómeno não é transitório, tratando-se de um erro congénito do metabolismo, por carência de glicoronil-transferase.

O síndrome de Gilbert, também conhecido, entre outros nomes, por disfunção hepática constitucional e colémia familiar, é, pelo contrário, um processo benigno. Descrito já no início do século por Gilbert e outros, não se conhecia, evidentemente, o seu fundamento patogénico. Tem, em regra, carácter familiar e atinge sobretudo o sexo masculino. A icterícia pode existir desde a nascença ou surgir apenas mais tarde, por vezes só na idade adulta, e tende a atenuar-se com o correr do tempo. Habitualmente discreta, assume um carácter flutuante, ou mesmo intermitente, sendo geralmente agravada pela fadiga física, as emoções, a ingestão excessiva de álcool e as infecções intercorrentes. A sintomatologia reduz-se à icterícia, não havendo outras queixas e sendo negativo o exame clínico. Os testes laboratoriais também se apresentam normais, não existindo sinais de hiperhemólise, insuficiência hepática ou obstrução biliar. A biópsia do fígado mostra igualmente imagens normais. A bilirrubinémia exhibe valores moderadamente altos, geralmente inferiores a 60 mg<sup>o</sup>/100 e todo o aumento é feito à custa da bilirrubina livre, de reacção indirecta.

Não existem praticamente dúvidas quanto à filiação do síndrome de Gilbert numa deficiência da bilirrubino-conjugação, mas não se conhece com segurança a natureza dessa deficiência. Pareceria lógico atribuí-la a uma carência parcial da glicoronil-transferase, isto é, um vício semelhante ao do Crigler-Najjar, mas de menor intensidade. São, porém, contraditórias as dosagens do fermento no fígado, feitas por vários autores. Alguns afirmam que existe na realidade uma baixa da glicoronil-transferase, mas outros negam-no. O esclarecimento da questão é ainda dificultado por razões de ordem técnica. De facto, a dosagem do fermento tem que ser feita utilizando reacções de glicorono-conjugação em que o substracto não é a bilirrubina, mas outra substância tènicamente acessível, em regra a 4-metil-umbeliferona. Parte-se, pois, do princípio que a conjugação desta substância e a da bilirrubina utilizam o mesmo sistema enzimático. Ora pode suceder que sejam afinal fermentos diversos, dotados de alta especificidade.

Esta não é, contudo, a única explicação possível. Pode igualmente acontecer que o defeito não resida na conjugação em si, mas no transporte da bilirrubina até ao local da célula hepática onde se efectua a acção enzimática. Tal interpretação é apoiada pela observação de vários autores, ao verificarem que, num teste de sobrecarga com bilirrubina, a eliminação desta é retardada. Pode, aliás, vir a provar-se que o síndrome de Gilbert não constitui uma entidade homogénea, mas um grupo de situações patogenicamente diferentes, com uma exteriorização clínica análoga. Merecem particular atenção os casos descritos recentemente, em que parece haver associação do síndrome de Gilbert com os síndromas de Dubin-Johnson ou de Rotor. No primeiro caso, apresentado na Dinamarca por Sagild, Dalgaard e Tygstrup, o fígado continha o pigmento próprio do Dubin-Johnson, mas só havia bilirrubina não conjugada no soro. No segundo, publicado em França por Vassilounis e Stamatiades, a hiperbilirrubinémia era, por vezes, também do tipo conjugado.

As considerações desenvolvidas nos parágrafos anteriores deixam-nos entrever já um outro possível mecanismo de icterícia, também novo. Agora não interviria qualquer dos três factores clássicos (hiperhemólise, lesão hepática e obstrução biliar) nem tão-pouco uma deficiência da conjugação. O que estaria em causa seria uma anormalidade no transporte da bilirrubina. Com efeito, à margem do processo da conjugação propriamente dito, a célula hepática tem que operar dois outros actos para com a bilirrubina. Primeiro, a sua captação do sangue e a sua condução até ao local da glicorono-conjugação. Segundo, o transporte da bilirrubina conjugada para a árvore biliar. Infelizmente, a intimidade destes fenómenos é ainda muito obscura, mas imagina-se, sem dificuldade, que aqui possa radicar-se um novo tipo de icterícia. Aliás, há situações clínicas que parecem explicar-se desta forma. Já atrás me referi à possibilidade de semelhante interpretação nos casos de síndrome de Gilbert, ou em parte deles. Como a bilirrubina que se acumula no sangue é aqui de reacção indirecta, teríamos que admitir uma deficiência da captação hepática ou do seu transporte até ao sítio da glicorono-conjugação.

Mais plausível se afigura ainda o mecanismo citado, na interpretação de duas outras situações de conhecimento recente: o síndrome de Dubin-Johnson (ou de Sprinz-Nelson) e o síndrome de Rotor.

O síndrome de Dubin-Johnson lembra o de Gilbert pelo seu carácter familiar e por ser essencialmente uma icterícia crónica flutuante

ou mesmo intermitente. Afastam-no, porém, da colémia familiar diversos caracteres. Assim, é relativamente frequente que o enfermo refira queixas — anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, astenia, hepatalgias — e o fígado está muitas vezes aumentado de volume. Por outro lado, o soro do doente mostra aumento dos dois tipos de bilirrubina, livre e conjugada, com bilirrubinúria frequente. Os testes da função hepática e da permeabilidade biliar são geralmente normais, mas evidenciam com frequência um defeito de excreção relativo a substâncias diferentes da bilirrubina. Assim, a colecistografia oral é em regra negativa (podendo ser positiva a colangiografia intravenosa), o urobilinogénio urinário está aumentado e a prova da bromossulfaleína é geralmente anormal. Finalmente, a biópsia hepática mostra um fígado verde escuro ou mesmo negro, devido à acumulação, na região centro-lobular, de um pigmento de natureza mal esclarecida, um lipocromo, que parece depositar-se também por deficiência de excreção. O prognóstico deste síndrome é excelente, pois mostra-se compatível com uma larga sobrevivência, sem alterações funcionais ou estruturais do fígado. O principal interesse do seu conhecimento reside em o não confundir com uma icterícia obstrutiva, como poderia ser sugerido pela associação de dores abdominais, icterícia, urina carregada, hiperbilirrubinémia de reacção directa e colecistografia negativa. Alguns doentes têm já sido submetidos a uma laparotomia desnecessária, por desconhecimento desta entidade nosológica.

O síndrome de Rotor tem bastantes semelhanças com o Dubin-Johnson, mas apresenta duas diferenças principais: o colecistograma é geralmente normal e não existe pigmento no tecido hepático. Além disso, as queixas clínicas são raras e o fígado conserva habitualmente as suas dimensões normais. O soro contém um excesso de ambas as bilirrubinas, livre e conjugada, como no Dubin-Johnson, e a bromossulfaleína é em regra mais fortemente anormal que neste síndrome, mas não costuma haver excesso de urobilinogénio na urina. Tem também carácter familiar e prognóstico benigno.

Os problemas da patogenia destes dois síndromas e das suas relações recíprocas não estão ainda esclarecidos. Contudo, vários factos sugerem um estreito parentesco, como o aparecimento de formas de transição (por exemplo, Dubin-Johnson com colecistograma normal ou Rotor com colecistograma negativo) e a possível coexistência, na mesma família, de formas mais ou menos típicas de um e outro. É, pois, provável, que base patogénica seja a mesma, com diferenças meramente quantitativas.

No fundo, o que se afigura perturbado é o mecanismo de transporte da bilirrubina, da célula hepática para as vias biliares. Com efeito, a conjugação da bilirrubina parece preservada e estudos minuciosos da eliminação de bromossulfaleína revelam uma boa captação hepática e perfeita conjugação. A queda inicial do teor do corante no sangue faz-se normalmente, mas a eliminação posterior é muito lenta e o aparecimento na bÍlis tardio.

Finalmente teremos que discutir ainda um outro mecanismo de icterícia, não incluído no esquema clássico. Aliás, é, de todos, o que mais intimamente se prende com o nosso tema, e aquele cuja inclusão nas icterícias obstrutivas mais se presta a debate e a divergências de ponto de vista. Refiro-me, evidentemente, às chamadas obstruções intra-hepáticas.

No conceito clássico de icterícia obstrutiva, pressupunha-se sempre a presença de um obstáculo a nível das vias biliares extra-hepáticas. Todavia, a progressiva acumulação de casos de icterícia, com todo o quadro clínico e bioquímico das obstruções biliares, mas cuja árvore extra-hepática se mostrava permeável, veio, lógicamente, levantar a hipótese de o entrave poder estar localizado dentro do próprio fígado.

Até que ponto são aceitáveis estas obstruções intra-hepáticas? Em que medida devemos incluí-las no capítulo das icterícias obstrutivas? Parece-me oportuno considerar, a este respeito, três tipos de situações que, embora superficialmente aparentadas, possuem, na realidade, um significado diferente.

Em primeiro lugar, uma lesão muito alta do canal hepático comum pode estar incluída dentro do parênquima e é capaz de obstruir o fluxo da bÍlis. É evidente que se trata de uma icterícia obstrutiva, mas não creio que devamos considerá-la intra-hepática. Com efeito, o canal hepático está sujeito a numerosas variações anatómicas. O seu comprimento, em particular, depende da junção mais ou menos precoce dos seus ramos de origem e da situação mais ou menos alta do canal cístico. Testut indica um comprimento médio de 30 mm, mas refere ter encontrado variações desde 3 até 42 mm. Há mesmo casos citados em que os ramos do hepático apenas se reúnem a nível da origem do cístico, casos estes em que, verdadeiramente, não existe um canal hepático comum. É, portanto, bem claro que a situação, intra ou extra-hepática, do canal hepático, na sua posição inicial, varia de indivíduo para indivíduo. Não seria, pois, lógico, definir o obstáculo pela sua topografia em relação à espessura do órgão, antes pare-



cendo aconselhável referenciá-la à sua sede dentro do canal hepático, considerado como parte integrante da árvore biliar extra-hepática. A par destes argumentos, que a lógica e a anatomia já recomendavam, também a semiologia e a terapêutica-mormente pela acessibilidade colangiográfica e cirúrgica — nos incitam a considerar estes casos como pertencentes ao domínio das obstruções extra-hepáticas.

Quanto à possibilidade de oclusões localizadas acima do canal hepático, e por isso merecedoras do rótulo genuíno de obstruções intra-hepáticas, a sua existência é uma realidade indiscutível, mas sem grande reflexo no campo das icterícias. Com efeito, sabemos que a própria laqueação de um dos ramos do hepático não gera icterícia, pois a drenagem pelo outro ramo assegura uma vicariância adequada da excreção biliar. Ora, como a árvore biliar se vai progressivamente ramificando, em troncos cada vez mais numerosos e mais finos, à medida que penetramos na intimidade do fígado, compreende-se como será difícil topar com um processo obstrutivo suficientemente difuso para comprometer a drenagem biliar e fazer surgir a icterícia.

Embora rara, contudo, a hipótese não é impossível. Pode ocorrer em casos de carcinomatose difusa, de doença de Hodgkin, de atresia das vias biliares intra-hepáticas. Mais duvidosas são algumas outras entidades, como a colangite obliterante intra-hepática (Klemperer) e a hepatite mesenquimatosa difusa com linfomatose nodular (Albot, que a considera como o verdadeiro substrato da clássica doença de Hanot). Deveremos ainda citar, em fases tardias da colostase intra ou extra-hepática, de qualquer causa (ver mais adiante), a possibilidade de se constituírem lesões inflamatórias ou fibróticas, capazes de originar também uma obstrução intra-hepática difusa, mas nesses casos o mecanismo inicial da icterícia foi outro, e as lesões agora acrescentadas apenas podem contribuir para o seu agravamento ou perpetuação.

Por último, a terceira hipótese, aliás a que possui maior relevância clínica. Quero referir-me à entidade nascida com a descrição princeps de Hanger e Gutman, em 1940, e desde então baptizada com os mais diversos nomes: obstrução biliar intra-hepática, hepatite colangiolítica, hepatite periacinosa, icterícia hepatocanalicular, icterícia perihepatocítica, etc. Actualmente, tende a prevalecer a expressão «colostase intra-hepática», que se me afigura na verdade preferível, pois tem sobre as outras a vantagem de nada pressupor sobre mecanismos patogénicos ou localizações topográficas que não podem considerar-se esclarecidos, à luz dos conhecimentos actuais.

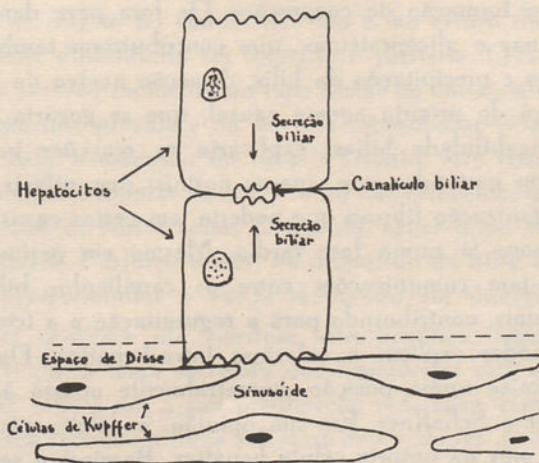
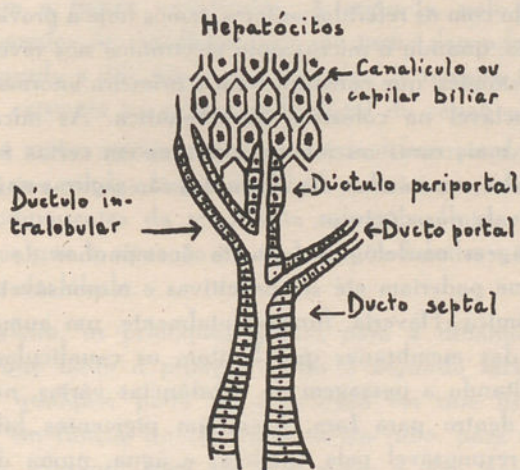
Poderemos definir a colostase intra-hepática como um síndrome caracterizado, sob o ponto de vista clínico e bioquímico, por sinais de icterícia obstrutiva e, no aspecto anátomo-patológico, pela permeabilidade perfeita das vias biliares extra-hepáticas e pela presença de estase biliar intra-hepática, com nula ou discreta alteração dos hepatócitos.

A sua etiologia é variável e não está, provavelmente, averiguada de forma completa. Citam-se, particularmente, os vírus da hepatite, diversos medicamentos (arsfenamina, clorpromazina, metil-testosterona, etc.) a gravidez e o alcoolismo. Mais tarde, no capítulo do diagnóstico diferencial, discutiremos mais detalhadamente as diversas hipóteses. Nesta «Introdução», o que fundamentalmente nos interessa é procurar esclarecer a mecanismo patogénico da colostase intra-hepática, para apurar se devemos ou não incluí-la nas icterícias obstrutivas.

Infelizmente, o problema é ainda muito obscuro, apesar do grande esforço inquisitivo que lhe tem sido dedicado. Vários dos componentes histopatológicos observados na colostase intra-hepática não parecem responsáveis pela icterícia. Assim, se é certo que alguns autores invocaram a acção compressiva dos exsudatos inflamatórios por eles encontrados nos espaços portais, não é menos verdade que tais exsudatos podem existir sem icterícia e que certas modalidades de colostase intra-hepática (por exemplo a icterícia da metil-testosterona) não se fazem acompanhar desse componente histológico. Quanto aos trombos biliares, são demasiado escassos para originarem icterícia, mais parecendo a consequência do que a causa da colostase. Embora se mantenham no domínio das hipóteses, as duas teorias que oferecem maiores probabilidades de acerto são as defendidas por Popper e Schaffner por um lado, Dubin e Peterson por outro. Os primeiros, localizam o mecanismo da icterícia à árvore biliar intra-hepática, nas suas ramificações finas. Dubin e Peterson pelo contrário, imputam a responsabilidade às próprias células hepáticas. Vejamos como cada um desenvolve os seus argumentos, depois de uma breve rememoração das estruturas implicadas, indispensável à compreensão do assunto.

As primeiras ramificações da árvore biliar são representadas pelos canalículos ou capilares biliares, os quais formam um sistema poligonal semelhante à rede de capoeira. As paredes dos canalículos biliares são formadas pela membrana adjacente das próprias células hepáticas, que no interior do canalículo projecta microvilosidades finas e regulares. Aos canalículos biliares seguem-se os ductulos biliares, já providos de um revestimento próprio, constituído por epitélio cúbico,

também dotado de microvilosidades. Estes d ctulos (também chamados canais de Hering,  mpolas ou peças intermediárias) podem encontrar-se dentro do lóbulo ou, mais frequentemente, nas imedia es dos espaços portais. São eles que estabelecem a conexão dos capilares biliares com os ductos biliares que caminham nos espaços portais. (O termo colang olos, embora tradicional,   pouco desejável, porque uns aplicam-no aos capilares biliares; outros aos d ctulos ou mesmo aos pequenos ductos septais). As no es que acabamos de expor acham-se gr ficamente representadas nas figuras 1 e 2, adaptadas, respectivamente, de Popper e Shaffner e de Dubin e Peterson.



Ora bem, na opinião de Popper e Schaffner, a perturbação responsável pela colostase intra-hepática deve localizar-se aos canalículos ou aos ductulos biliares. Racionam desta forma porque a integridade dos hepatócitos lhes parece demonstrada pelo seu normal aspecto histológico e pela negatividade dos testes de função hepática, porque a presença de bilirrubina directa no sangue exclui uma insuficiência de conjugação e porque não é possível revelar qualquer anormalidade das vias biliares, a partir dos ductos septais. Logo, já por exclusão, a causa da icterícia teria que residir nos canalículos ou ductulos biliares. O agente causal, por um mecanismo que seria umas vezes tóxico, outras alérgico, agrediria essas finas raízes da árvore biliar.

De acordo com os referidos autores, temos hoje a prova morfológica dessa agressão, quando o microscópio electrónico nos revela alterações das microvilosidades, que constituíram a primeira anormalidade histológica evidenciável na colostase intra-hepática. As microvilosidades tornar-se-iam mais raras ou mesmo ausentes em certas zonas, irregulares, encurtadas, espessadas. As alterações são seguras nos canalículos, ainda discutíveis nos ductulos.

Esta imagem morfológica far-se-ia acompanhar de perturbações funcionais, que poderiam até ser primitivas e responsáveis pela modificação anatómica. Haveria, fundamentalmente, um aumento da permeabilidade das membranas que limitam os canalículos e ductulos biliares, facilitando a passagem de substâncias várias, num e noutro sentido. De dentro para fora, passariam pigmentos biliares, numa regurgitação responsável pela icterícia; e água, numa desidratação conducente ao espessamento da bÍlis, capaz de facilitar-lhe a estase e de provocar a formação de concreções. De fora para dentro, transitaríam proteínas e glicoproteínas, que contribuiriam também para o engrossamento e precipitação da bÍlis. A acção nociva da bÍlis regurgitada e quiçá do próprio agente causal, que se gozaria igualmente da hiperpermeabilidade biliar, explicaria as reacções inflamatórias observadas, em particular nos espaços portais, susceptíveis de evoluir para uma organização fibrosa que poderia, em certos casos, agravar a icterícia, embora já numa fase tardia. Mesmo em período precoce, estabelecer-se-iam comunicações entre os canalículos biliares e os espaços teciduais, contribuindo para a regurgitação e a icterícia.

Ao pretender explicar a colostase intra-hepática, Dubin e Peterson colocam-se numa posição diametralmente oposta à que assumiram Popper e Schaffner. Em sua opinião, o defeito não reside na árvore biliar, mas na própria célula hepática. Baseiam o seu ponto de

vista numa análise da dinâmica da secreção biliar, que pode esquematizar-se como segue.

O canalículo ou capilar biliar, ao longo do seu trajecto, é marginado por uma série de hepatócitos, dispostos em sequência, desde o topo proximal ao topo distal. Os hepatócitos segregam bÍlis para o interior do canalículo, bÍlis essa que flui, ao longo do tubo, do centro para a periferia do lÓbulo. Para a fazer avançar, a força secretora das células hepáticas tem que vencer uma resistência, globalmente designada por «carga mecânica fluida total». Esta carga é decomponível em três fracções. A primeira, é representada pela tensão dos tecidos que rodeiam o lumen canalicular. A segunda, pelo atrito da bÍlis contra as paredes do canalículo, por seu turno dependente da viscosidade do líquido e das dimensões do tubo. A terceira fracção provém da pressão existente na extremidade distal do canalículo.

Não há razões para supor que existam diferenças de poder secretor entre as várias células hepáticas. Pelo contrário, a análise detalhada dos três componentes da resistência mecânica fluida global vai demonstrar-nos que a situação da zona centro-lobular não é idêntica à da periferia do lÓbulo.

Com efeito, os princípios aceites para a dinâmica dos fluidos dizem-nos que tanto o primeiro como o segundo factores (tensão e atrito), em qualquer parte do canalículo em que os foqemos, se comportam em função do comprimento do tubo, para além do ponto considerado. Portanto, quer um quer outro, e com mais forte razão a sua soma (ou componente intra-lobular da carga total), serão máximos no ponto de origem do canalículo, isto é, no centro do lÓbulo, e irão gradualmente diminuindo em direcção à periferia. Quanto ao terceiro factor — a pressão incidente no topo distal do canalículo, representada pela pressão que prevalece no ductulo interlobular — faz-se sentir por igual em toda a extensão do tubo. Portanto, este terceiro factor (ou componente extra-lobular da carga total) não estabelece qualquer discriminação entre as várias zonas do lÓbulo. Quer dizer, mesmo em condições normais, o esforço maior, na propulsão da bÍlis, cabe às células da zona centro-lobular e vai-se reduzindo em direcção à periferia.

O que acontece na colostase intra-hepática, segundo Dubin e Peterson, é que a força secretora dos hepatócitos está diminuída. Daí a estase da bÍlis e daí a sua predilecção pela zona centro-lobular, em que mais rapidamente a força secretora desce abaixo da carga mecânica fluida global, visto que esta já normalmente é maior nessa área.

A principal objecção que os partidários de Popper-Schaffner poderiam opor a esta doutrina consiste em fazer notar que, na colostase intra-hepática pura, não há sinais de lesão dos hepatócitos. Contudo, não é impossível admitir uma deficiência excretora da célula hepática sem alterações morfológicas aparentes, tanto mais que tal situação reconhecidamente existe nos síndromas de Dubin-Johnson e de Rotor, quiçá também no síndrome de Gilbert. Também não deixa de impressionar o facto de um ou outro doente, falecido com colostase intra-hepática por ingestão de clorpromazina, haver morrido em coma hepático, sem que o exame histopatológico pudesse revelar sinais apreciáveis de necrose dos hepatócitos. Contudo, não podemos esquecer que os próprios estudos modernos de Popper e Schaffner, utilizando microscopia electrónica, parecem demonstrar a perfeita integridade da célula hepática, na colostase pura.

A polémica que nos ocupa transcende, aliás, o simples quadro da colostase intra-hepática, pois tanto Popper e Schaffner, como Dubin e Peterson dão às suas doutrinas um alcance mais genérico. De facto, o quadro histológico da colostase intra-hepática observa-se numa gama vasta de situações, desde lesões parenquimatosas do fígado (hepatites virusais, hepatites tóxicas, cirroses, leptospirose) até às obstruções extra-hepáticas. O que fundamentalmente distingue a imagem histológica, como substrato de um síndrome clínico, é o seu grau de pureza, já que nas outras circunstâncias se acha associada a lesões dos hepatócitos ou a consequências hidromecânicas e infecciosas da obstrução das vias biliares grossas. É, pois, muito possível que o mecanismo responsável pela colostase intra-hepática — seja ele qual for — desempenhe papel de relevo na génese de icterícias de etiologia e patogenia muito diversas. Simplesmente, seria nuns casos o processo essencial, ou mesmo exclusivo, enquanto noutros não passaria de fenómeno participante ou consequente.

Nesta ordem de ideias, Popper e Schaffner acharam imagens de colostase intra-hepática em hepatites e cirroses, adicionadas às habituais imagens de lesão parenquimatosa, e encontraram-nas também na obstrução extra-hepática, aqui acrescidas dos efeitos da hidrohepatose.

Por seu turno, Dubin e Peterson, generalizam igualmente a sua doutrina à génese de todas as icterícias de regurgitação. Nos casos de obstrução extra-hepática, é a carga mecânica fluída global que ultrapassa o nível crítico, ditado pela capacidade de secreção biliar, que se conserva normal. Nas formas parenquimatosas, é o nível crítico que desce abaixo da carga global, enquanto esta não sofre alteração. Em

qualquer dos casos, como a carga global é maior no centro do lóbulo, a colostase começa sempre pela região centro-lobular e só ao acentuar-se se estende para a periferia. Estas ideias são gráficamente muito bem ilustradas pela figura seguinte (Fig. 3) dos próprios Dubin e Peterson.

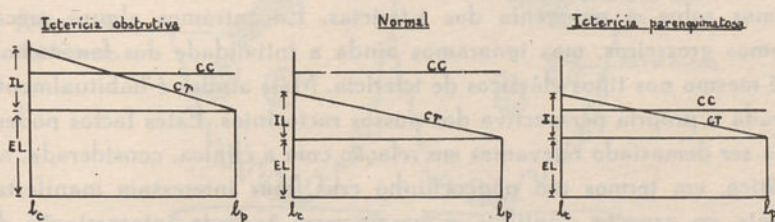


Fig. 3

CC = carga crítica CT = carga total (seus dois componentes: IL = carga intra-lobular; EL = extra-lobular)  $l_c$  = centro do lóbulo  $l_p$  = periferia do lóbulo.

Para encerrar o debate que nos ocupa, analisaremos a sua repercussão sobre dois problemas de envergadura diferente.

Em primeiro lugar, até que ponto as doutrinas expostas nos permitem incluir a colostase intra-hepática no tema das icterícias obstrutivas, ou, pelo contrário, excluí-la?

É evidente que, a seguirmos os raciocínios de Dubin e Peterson, teremos que pronunciar-nos pela exclusão. A resposta já não é tão clara se aceitarmos os argumentos de Popper e Schaffner. Contudo, mesmo nesta eventualidade, creio que é preferível eliminar a colostase intra-hepática do tema que nos propomos tratar. Com efeito, ao que se deduz da leitura dos seus trabalhos, os próprios Popper e Schaffner não parecem atribuir particular realce aos fenómenos obstrutivos intra-hepáticos, os quais apenas interviriam a título subsidiário ou tardio. No mesmo sentido depõe a habitual ausência de dilatação das vias biliares, contra o que sucede, a montante do obstáculo, nos casos de real obstrução.

Portanto, este problema limitado, parece-me que devemos resolvê-lo não incluindo a colostase intra-hepática no grupo das icterícias obstrutivas. Que um componente obstrutivo possa estar presente, é aceitável, mas já dissémos que o mecanismo das icterícias é quase sempre misto e que a classificação tem que basear-se no critério domi-

nante, e não se me afigura que este seja a obstrução na colostase intra-hepática.

De mais vastas perspectivas é a segunda reflexão que os debates citados nos sugerem. Acima de tudo, eles provam, a meu ver, como são ainda insuficientes e pouco sólidos os conhecimentos de que dispomos sobre a patogenia das icterícias. Encontrámos alguns mecanismos grosseiros, mas ignoramos ainda a intimidade dos fenómenos, até mesmo nos tipos clássicos de icterícia. Mais ainda: é habitualmente errada a própria perspectiva dos nossos raciocínios. Estes factos podem não ser demasiado relevantes em relação com a clínica, considerada, na prática, em termos um pouquinho crus, mas interessam manifestamente no aspecto científico e mesmo para correcta interpretação de dados semiológicos que por vezes se consideram, sem razão, desconcertantes.

Os trabalhos modernos, a que fiz referência, já mostraram como era incompleta a nossa figuração clássica da icterícia. Não nos sintamos, porém, demasiado orgulhosos, porque o caminho a percorrer é ainda imenso e só poderá ser palmilhado com o progresso e apoio das ciências básicas, morfológicas e fisiológicas. A verdade é que nós possuímos uma visão ainda muito imperfeita das vias fisiológicas por que se processa a função excretora do fígado e das infra-estruturas que lhes servem de substrato. Consequentemente, não podemos ter uma ideia exacta dos caminhos que tomou a sua fisiopatologia e a sua anatómopatologia fina.

Num editorial que simbolicamente intitularam «A Renascença da morfologia», Popper e Schaffner abrem-nos uma panorâmica que seduz pela beleza das perspectivas, mas simultaneamente assusta pela vastidão do terreno a desbravar. Citemo-los textualmente.

«As novas técnicas morfológicas, particularmente a microscopia electrónica, a histoquímica e a imunocitoquímica, apoiadas pela análise química da função celular, enriqueceram a nossa compreensão da patologia de muitos órgãos. Isto é particularmente ilustrado pelo fígado, que tem servido de objecto para o desenvolvimento de muitas dessas técnicas,

O formato do hepatócito reflecte as funções das suas membranas celulares e portanto as suas relações com as estruturas circunvizinhas. Podem distinguir-se três tipos de membranas celulares, ou fronteiras. (Fig. 4).



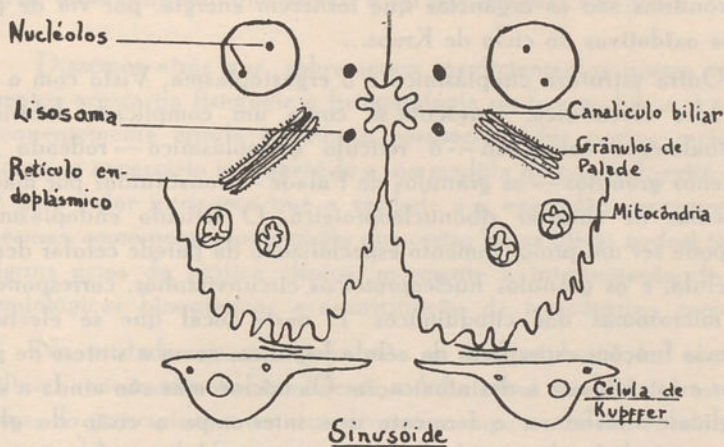


Fig. 4

A membrana colocada entre dois hepatócitos contíguos é mais ou menos rectilínea, reflectindo o escasso ou nulo intercâmbio de substâncias entre células hepáticas vizinhas.

A superfície exposta ao espaço tecidual perisinusoidal está tremendamente aumentada, não apenas por finas extensões desse espaço por entre células hepáticas adjacentes, mas ainda mais efectivamente pela formação de microvilosidades irregulares, em forma de dedo, que se projectam no interior do espaço tecidual. Este espaço está separado da corrente sanguínea por uma camada, finamente alongada, do citoplasma das células de Kupffer. Na barreira de separação conservam-se abertos alguns estomas, através dos quais até mesmo material macromolelucar pode passar directamente da corrente sanguínea para os hepatócitos. Este arranjo complexo reflecte o extenso intercâmbio de substâncias entre as células hepáticas e a corrente circulatória...

O terceiro tipo de membrana é a que contribui para a formação de canalículo biliar. Esta porção da parede celular é muito menos extensa que o bordo sinusoidal. Esta característica morfológica significa que a função biliar é relativamente limitada, em comparação com as funções endócrinas e de absorção que o fígado exerce. A membrana canalicular desdobra-se também em microvilosidades, que se apresentam regulares em circunstâncias normais...

No interior do hepatócito, o núcleo é considerado como a sede dos genes e o centro organizador da célula...

No citoplasma têm sido descritas várias estruturas organizadas. As mitocôndrias são as organelas que fornecem energia, por via de processos oxidativos do ciclo de Krebs...

Outra estrutura citoplásmica é o ergastoplasma. Visto com o microscópio electrónico, apresenta-se como um complicado labirinto, habitualmente colapsado — o retículo endoplásmico — rodeado por pequenos grânulos — os grânulos de Palade — constituídos por macromoléculas de carácter ribonucleoproteico. O retículo endoplásmico, que pode ser um prolongamento especializado da parede celular dentro da célula, e os grânulos nucleoproteicos circunvizinhos, correspondem aos microsomas dos citoquímicos. É neste local que se efectuam algumas funções específicas da célula hepática, como a síntese de proteínas e esteróides e a desintoxicação. Os microsomas são ainda a sede da glicose-6-fosfatase, o fermento que interrompe a cisão do glicógeno a nível da glicose-6-fosfato, e portanto viabiliza o fornecimento de glicose ao sangue, como produto específico de secreção do fígado...

Recentemente, criou-se grande interesse por uma terceira organela, os lisosomas. Trata-se de corpos, geralmente ovoides, onde se localizam fermento catabólicos, como ribonucleases e esterases. Acumulam-se à roda dos canalículos biliares e reconhecem-se, sob o ponto de vista histoquímico, pela presença de fosfatases ácidas ... Aparentemente, existe nesta região outra barreira para a excreção biliar, cuja natureza requiere estudo ulterior... Alguns autores pensam que os lisosomas desempenham um papel no transporte da bilirrubina do hepatócito para o canalículo biliar.

No hialoplasma — a seiva celular, que fica entre as organelas — têm lugar muitos processos metabólicos, como a glicólise e a activação dos aminoácidos para a síntese das proteínas».

Não é difícil imaginar como a lesão de cada uma destas infra-estruturas pode ter as suas consequências próprias, mas só quando possuímos um conhecimento mais perfeito das alterações morfológicas finas e da sua correlação com os agentes causais e com as consequências fisiopatológicas e clínicas da sua acção, estaremos habilitados a formar uma ideia mais exacta dos fenómenos que a patologia nos depara e da sua razão de ser mais profunda e íntima. Como Popper e Schaffner muito bem escrevem, no remate do seu artigo:

«As tentativas morfológicas para apreciar as alterações funcionais do fígado, mais vezes nos dão uma hipótese de trabalho que factos estabelecidos. Todavia, elas parecem exemplificar o modesto começo

de uma era excitante, no decurso da qual a morfologia promete revelar-se mais brilhante que jamais o foi nas décadas recentes.»

Dissémos atrás que, sobre serem insuficientes os nossos conhecimentos acerca da fisiologia e fisiopatologia da função biliar, é também frequentemente errada a própria perspectiva dos nossos raciocínios. Torna-se necessário reconhecê-lo e, na medida do possível, evitá-lo, não só pelo valor intrínseco que a verdade e a exactidão encerram em si mesmas, como pelas repercussões que certas falsas ideias podem ter sobre alguns actos da prática clínica, mormente a interpretação de dados semiológicos bioquímicos e a instituição de terapêuticas correctivas.

Na verdade, quando pensamos na fisiopatologia das obstruções biliares, encaramos habitualmente a bÍlis como um todo. Isto é, partimos do princípio que os seus diversos componentes são solidários nas vicissitudes a que a lesão os sujeitou. Ora isto é manifestamente errado. A bÍlis é um fluido complexo, feito de constituintes muito diversos, cuja secreção se processa por mecanismos diferentes. Em condições patológicas, o destino de cada um não é necessariamente afectado da mesma maneira. Portanto, em vez de raciocinarmos com a bÍlis, como um todo, teremos que considerar o que se passa individualmente com os seus diversos elementos.

Porém, o objectivo capital deste primeiro capítulo consistiu em procurar delimitar o campo das icterÍcias obstrutivas. Ao fazê-lo, não podemos deixar de pôr em destaque a insuficiência dos nossos conhecimentos e o carácter transitório, dubitativo, de certas decisões.

Os outros aspectos a que agora me começava a referir, parecem-me mais oportunamente situados no capítulo seguinte, dedicado à fisiopatologia da obstrução biliar e indispensável para uma boa compreensão da semiologia bioquímica, das complicações e do tratamento das icterÍcias obstrutivas.

Esta «Introdução», concluí-la-emos com uma proposta de classificação geral das icterÍcias, que toma em consideração as aquisições modernas e nos parece ter interesse pedagógico e clínico. No fundo, é a antiga classificação de Spellberg, adaptada às realidades actuais.

<b>ICTERÍCIAS</b>	<b>I — Pré-hepáticas</b>	}	1) Icterícias por eritropoiese ineficaz
			2) Icterícias hemolíticas
	<b>II — Hepáticas</b>	}	1) Icterícias por defeito da bilirrubinofereze
2) Icterícias por defeito da glicorono-conjugação			
3) Icterícias por lesão hepatocelular			
4) Icterícias por colostase intra-hepática			
5) Icterícias por obstrução intra-hepática			
<b>III — Pós-hepáticas</b>	}	Icterícias obstrutivas extra-hepáticas	

## II — FISIOPATOLOGIA DA OBSTRUÇÃO BILIAR

São ainda muito pobres os nossos conhecimentos sobre o mecanismo da secreção biliar, notando-se, a propósito de vários pontos, clara divergência de ideias.

Ao que parece, a secreção da bÍlis é largamente independente de factores nervosos e vasculares (pressão e fluxo, tanto arteriais como portais). Os factores circulatórios só começam a afectar a produção da bÍlis quando as suas anomalias se repercutem sobre o estado das próprias células hepáticas. Estes factos, só por si, tornam altamente improvável um mecanismo de filtração e levam a pensar que a produção da bÍlis resulta de uma secreção activa. Contudo, nem todos os seus constituintes serão excretados pelo mesmo processo.

A simples comparação da bÍlis com o plasma sanguíneo já nos permite catalogar os componentes biliares em três grandes categorias. A primeira é formada por substâncias cujo teor é sensivelmente análogo nos dois meios: iões Na, K e Cl, glicose, ureia, etc. A segunda, por alguns produtos que se apresentam mais abundantes no sangue que na bÍlis, por razões ainda obscuras: fosfatase alcalina, fosfatos e, possivelmente, colesterol; fosfolípidos e mucoproteínas. A terceira, finalmente, agrupa uma série de compostos que se encontram, na bÍlis, altamente concentrados, apresentando-se em proporções 10 a 1000 vezes

superiores às que exibem no sangue: ácidos biliares e pigmentos biliares, certos corantes injectados (bromossulfaleína, rosa bengala, fluoresceína).

Naturalmente, é sobretudo a propósito deste terceiro tipo de constituintes que se invoca uma secreção activa. A energia libertada por certas reacções químicas — muito provavelmente do metabolismo da glicose — é transformada pelo hepatócito no trabalho físico de excreção biliar.

Dentre todas estas substâncias, as mais notáveis são os ácidos biliares, cuja secreção poderia constituir o passo inicial e mais importante na biligénese. Com efeito, estes ácidos estão sujeitos a uma circulação entero-hepática e exercem poderosa acção colerética, constituindo assim um estímulo, sempre renovado, da produção de bilis. Qualquer perturbação no seu ciclo fisiológico é, pois, susceptível de acarretar profundas repercussões.

Os compostos deste tipo apresentam ainda, em comum, duas outras características: o fenómeno da saturação e o efeito competitivo. O primeiro diz-nos que a elevação da taxa sanguínea vai aumentando a excreção, até certo ponto; porém, atingido este, a eliminação já não cresce mais, certamente porque o mecanismo de excreção está saturado. O segundo fenómeno significa que o esforço de eliminação de uma destas substâncias torna o fígado menos apto a eliminar outras, isto é, a apresentação simultânea de vários produtos para eliminação, torna menos eficaz a excreção de cada um deles. O facto sugere que o mecanismo de excreção é comum.

Quanto à água e aos electrólitos, talvez a sua passagem do sangue para a bilis se faça de maneira passiva, por simples gradientes de concentração ou de osmose, criados pela secreção activa dos sais biliares. Todavia, não é impossível outra interpretação. Há, por exemplo, quem admita que a água é também alvo de uma eliminação activa, da parte da célula hepática; os electrólitos seguiriam passivamente na esteira da água, ou seriam, também eles, eliminados activamente. O ajustamento electrolítico e osmótico final poderia ser feito por trocas efectuadas entre a árvore biliar e os plexos vasculares que rodeiam os ductos.

Por outro lado, o efeito hidrocolerético (aumenta apenas a água e os electrólitos) da secretina, dificilmente se explica sem admitir uma secreção activa de electrólitos (sobretudo cloreto e bicarbonato) talvez já nas vias biliares, posto que de âmbito limitado. Com aquela hormona, podem obter-se amostras de bilis ligeiramente hipertónica,

quicá porque a secreção se faça tão baixo, na árvore biliar, que não há tempo para uma correcção perfeita.

Por outro lado, o trabalho de reabsorção da vesícula, que consiste essencialmente na retirada de uma solução isotónica de electrólitos inorgânicos, em especial cloreto de sódio e bicarbonato de sódio, parece resultar também de um fenómeno activo, cujo *primum movens* seria, neste caso, a translocação dos electrólitos.

O homem elabora, diàriamente, 1 a 2 litros de bÍlis. A produção hepática é mais ou menos contínua, mas a presença da vesícula e a influência dos ácidos biliares conferem à secreção um verdadeiro ritmo.

De facto, estando o esfíncter de Oddi fechado, a bÍlis hepática vai-se acumulando na vesícula biliar, onde é concentrada e armazenada. Desta maneira, os ácidos biliares não chegam ao intestino, falta a sua acção colerética e a produção da bÍlis baixa muito.

No período pós-prandial, quando os alimentos — sobretudo as gorduras — chegam ao duodeno, promovem a libertação de colecistoquinina, hormona ainda incompletamente conhecida, mas que provàvelmente virá a ser identificada com a pancreozimina. A colecistoquinina vai, por via humoral, provocar a contracção da vesícula e o seu esvaziamento. Se ela relaxa directamente o esfíncter de Oddi ou se este abre em face do aumento de pressão condicionado pela contracção vesicular, é ainda ponto obscuro. Seja como for, no momento da digestão, chega ao intestino uma boa dose de bÍlis altamente concentrada. Os ácidos biliares que contêm, além do papel que desempenham na digestão e absorção das gorduras, vo entrar numa circulação entero-hepática, circunstância que lhes permite evidenciar o seu papel colerético e levar o fígado a produzir de novo bÍlis com abundância. E o ciclo repete-se.

A bÍlis deve ser considerada, simultâneamente, uma secreção digestiva e um produto de excreção, através do qual se eliminam substâncias diversas, muitas vezes sujeitas a prévia transformação a nível do fígado, com o fim de roubar-lhes a eventual nocividade (hormonas várias) ou simplesmente facilitar-lhes a eliminação (bilirrubina).

A acção digestiva da bÍlis deve-se essencialmente aos ácidos biliares, produzidos pelo fígado a partir do colesterol. A célula hepática elabora os ácidos cólico e quenodesoxicólico. A nível do intestino, por acção bacteriana, dá-se uma certa transformação destes dois produtos em ácido desoxicólico e ácido litocólico, respectivamente, os quais, depois de absorvidos, são reexcretados pelo fígado. Além de elaborar os ácido biliares, o fígado conjuga-os com a glicocola e a

taurina, sobretudo com a primeira. São esses conjugados que vamos encontrar na bÍlis, achando-os geralmente sob a forma de aniões. No c3lon, as bact3rias hidrolizam alguns conjugados, perdendo-se os 3cidos biliares livres com as fezes. O desperd3cio representa apenas 5 a 10 % dos 3cidos biliares que entram no intestino, porquanto 90 a 95 % s3o reabsorvidos.

As perdas fecais di3rias de 3cidos biliares parecem ser da ordem de 0.8 g, compensadas por uma produ33o an3loga. Estas cifras s3o pequenas, comparadas com a massa de 3cidos biliares na circula33o entero-hep3tica, que corresponde, prov3velmente, a uns 4 g, envolvidos em 5 ciclos di3rios; isto 3, todos os dias chegam ao intestino cerca de 20 g de 3cidos biliares.

3, pois, evidente, que os 3cidos biliares desempenham v3rias fun33es. J3 afirm3mos a sua ac33o coler3tica e acabamos de ver que constituem um dos produtos do metabolismo do colesterol, ponto que desenvolveremos em breve a prop3sito deste outro componente biliar. Finalmente, h3 que analisar o seu papel, muito importante, na digest3o e absor33o das gorduras.

De acordo com as ideias actualmente mais aceites, no indiv3duo normal, 25 a 50 % da gordura alimentar sofre uma hidr3lise completa, enquanto a restante 3 sujeita apenas a uma hidr3lise parcial. Os produtos resultantes s3o 3cidos gordos livres, mono, di e triglic3ridos. Todos estes compostos s3o suscept3veis de absor33o, mesmo os triglic3ridos intactos, posto que em pequeno grau. Os 3cidos gordos livres com cadeias carbonadas curtas (menos de 10 3tomos de carbono), gra3as 3 sua maior solubilidade, s3o f3cilmente absorvidos pela circula33o portal. Os 3cidos gordos de cadeia mais longa e os outros produtos da hidr3lise parcial, s3o absorvidos por via linf3tica.

Qual o papel da bÍlis nestes fen3menos? Em primeiro lugar, concorre para a digest3o, pelo menos por dois mecanismos. Por um lado, diminuindo a tens3o superficial, exerce uma ac33o emulsificante, que aumenta a superf3cie exposta 3 lipase pancre3tica. Por outro lado, «activa» este fermento, fazendo-lhe baixar o pH 3ptimo de 8 para 6, que 3 o pH habitual do duodeno ap3s uma refei33o. Sobre facilitar a digest3o, contribui tamb3m para a absor33o, exercendo ac33o estabilizante sobre as emuls3es formadas e facilitando-lhes o transporte atrav3s da mucosa intestinal. A falta da bÍlis prejudica a absor33o dos glic3ridos, mas principalmente a dos 3cidos gordos livres, talvez porque normalmente promova a sua esterifica33o nas c3lulas do intestino.

A influência da bÍlis na absorção das gorduras faz-se sentir também, evidentemente, sobre as vitaminas lipo-solúveis. O colesterol, por seu turno, necessita absolutamente de ácidos biliares para poder ser absorvido.

Rememorados os traços essenciais da secreção da bÍlis, vejamos agora quais as consequências que, lógicamente, são susceptíveis de advir de uma obstrução biliar. Poderemos dividi-las em dois grupos. Por um lado, os efeitos derivados da falta de bÍlis no intestino. Por outro, os resultados do novo destino seguido pelos componentes biliares, que viram fechada a sua saída normal.

A falta da bÍlis no intestino vai repercutir-se, principalmente, sobre a digestão e absorção das gorduras, visto ser essa a sua função essencial. Veremos, pois, surgir um grau mais ou menos acentuado de esteatorreia, com a sua sintomatologia habitual. Como a absorção das vitaminas lipo-solúveis é também comprometida, aparecerão sinais de carência. Não se conhecem perturbações que possamos, com segurança, atribuir à falta de vitamina E e os sintomas de avitaminose A são possíveis, mas raros (hemeralopia, hiperqueratose, etc.). É, pois, a falta das vitaminas K e D que mais se faz sentir. A primeira, ocasiona uma baixa da protrombina e da proconvertina, capaz de originar hemorragias. A segunda, aliada à perda de Ca — porque se combina com o excesso de gorduras presentes no intestino, formando sabões insolúveis — é susceptível de afectar o tecido ósseo, ocasionando uma osteomalácia, que se traduz clinicamente por deformações e mesmo fracturas, com transparência excessiva dos ossos aos raios X, afectando de preferência a coluna vertebral.

Uma outra consequência que pode derivar da falta da bÍlis é a formação de úlceras duodenais, talvez porque o conteúdo gástrico ácido não é devidamente neutralizado por aquela secreção alcalina.

O obstáculo encontrado pela bÍlis, leva os seus constituintes a procurar novos caminhos, que não são necessariamente os mesmos para todos eles. Sob este ponto de vista, alguns elementos da bÍlis tem um interesse clínico muito escasso, porque encontram facilmente outras saídas, sem prejuízo para o organismo, e porque do seu desvio não é lícito colher dados semiológicos de importância. Pelo contrário, as vicissitudes sofridas por outros componentes biliares são de alto interesse clínico ou propedêutico. A este grupo pertencem os pigmentos biliares, os ácidos biliares, o colesterol e certos fermentos.



Quanto aos pigmentos, já vimos que o entrave biliar ocasiona uma hiperbilirrubinemia, responsável pela icterícia que, em regra, motiva a consulta. Por outro lado, não podemos esquecer que a bilirrubina chegada ao intestino é normalmente transformada em urobilinogênio, parte do qual sai com as fezes, enquanto outra fracção é reabsorvida e volta ao fígado, para ser em parte degradada e em parte reexcretada. Normalmente, apenas uma pequenina porção do pigmento consegue passar ao sangue e eliminar-se com a urina. Portanto, em caso de obstrução biliar, toda esta sequência estará mais ou menos comprometida, observando-se a diminuição ou mesmo a ausência total do urobilinogênio nas fezes e nas urinas.

A perturbação sofrida pelos ácidos biliares tem repercussões ainda mais importantes, como era de prever, dado o seu papel de componentes essenciais da bÍlis. Por um lado, é a sua falta no intestino que ocasiona os distúrbios da digestão e absorção, atrás apontados. Por outro lado, como são os ácidos biliares do ciclo entero-hepático os principais estimulantes da produção da bÍlis, esta não pode deixar de sofrer com a interrupção do ciclo.

Em condições normais, a bÍlis encontra-se, dentro da via principal, a uma pressão de cerca de 10 cm de água. À subida desta pressão, pode o fígado responder, inicialmente, com um incremento do seu poder secretor, de molde a manter o fluxo biliar e a sua composição. Atingido, porém, um nível crítico, que anda à roda de 30 cm de água, o fluxo pára.

Nas primeiras horas que se seguem a uma obstrução completa da via biliar, o fígado continua a segregar para os ductos bÍlis de constituição normal. Como, porém, essa bÍlis não pode seguir ao longo da árvore biliar, é reabsorvida pelos plexos sanguíneos e linfáticos que rodeiam os ductos. Normalmente, não encontramos, nestes plexos, aquelas substâncias que o fígado concentra fortemente, do sangue para a bÍlis. Nas primeiras horas que se seguem à obstrução, pelo contrário, vamos achá-las ali em teor elevado. Se a obstrução for rapidamente removida (dentro de umas horas), começa imediatamente a fluir uma bÍlis sensivelmente normal e, se injectarmos bromossulfaleína, esta aparece rapidamente na bÍlis, como no indivíduo normal.

Se, porém, a obstrução biliar se mantiver (bastam possivelmente 24 horas), então repercute-se sobre o próprio trabalho secretor do fígado. Os componentes biliares já não aparecem agora nos plexos sanguíneos e linfáticos em concentração elevada, mas em percentagem baixa. A remoção do obstáculo deixa correr uma bÍlis abundante, mas

incolores e muito pobres naqueles elementos que o fígado mais concentra; só volvidas algumas horas aparece de novo uma bÍlis normal. Nas mesmas condições, a injeção de bromossulfaleína, logo depois da desobstrução, apenas permite obter, na bÍlis, vestÍgios do corante. Tudo isto significa que a persistência da obstrução compromete o trabalho secretor do fígado: os componentes da bÍlis, diluídos, são reabsorvidos pelo sangue, directamente a partir das células hepáticas, ou por intermédio da linfa.

Até que ponto a função secretora do fígado é afectada directamente pelo aumento de pressão, não o sabemos ao certo. É muito possível, entretanto, que outros factores desempenhem papel importante. Um deles, seria justamente a falta da acção colerética dos ácidos biliares vindos do círculo entero-hepático, agora interrompido. A própria acumulação dos ácidos no sangue, tende naturalmente a inibir a sua produção. Muitos lhes atribuem também o prurido que afflige estes doentes.

Mas as consequências do destino anómalo dos ácidos biliares não ficam por aqui. Há uma outra repercussão de interesse, relacionada com o terceiro constituinte da bÍlis que nos propomos estudar — o colesterol.

É do conhecimento geral a hipercolesterolemia observada nas icterÍcias obstrutivas. Uma visão simplista atribuiu-a, durante muito tempo, a uma simples deficiência de eliminação, mas sabemos hoje que a ideia era errada. Com effeito, não podemos dizer que a bÍlis seja uma via de excreção importante do colesterol, pois é substância que o fígado não concentra, e que só em pequena quantidade se perde por este caminho.

A consideração do metabolismo normal do colesterol dar-nos-á uma visão mais clara e exacta da verdadeira situação. O colesterol presente no organismo é em parte de origem exógena, alimentar; e em parte, de origem endógena, sendo sintetizado sobretudo pelo fígado, a partir do acetato. Absorvido ou sintetizado, segue quatro destinos principais: 1) Armazenamento em vários tecidos; 2) Excreção fecal, quer de colesterol eliminado com a bÍlis, quer de derivados que se formam localmente (coprosterol), a partir do colesterol eliminado através da mucosa do intestino, delgado e grosso; 3) Síntese de hormonas de estrutura esteróide (suprarrenais e genitais); 4) Síntese dos ácidos biliares.

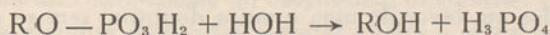
Ora esta última via é, de todas, a mais importante. Por consequência, a quebra da síntese dos ácidos biliares, por ruptura do ciclo

entero-hepático e por hipercolalémia, deixa sem destino uma fracção importante do colésterol, e é essa a razão principal da sua acumulação no sangue.

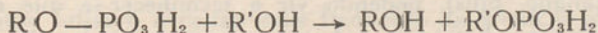
Pelas relações que pode ter com alguns testes semiológicos de valor, torna-se necessário discutir ainda o destino de certos fermentos, em caso de obstrução biliar. Um deles — a fosfatase alcalina — é já um clássico, de facto um dos melhores índices bioquímicos da obstrução biliar. Contudo, ainda não se estabeleceu acordo acerca da sua fisiologia e fisiopatologia, nos individuos normais e nas ictericias obstrutivas. Dois outros — a 5-nucleotidase e a leucina-aminopeptidase — são mais modernos, menos bem conhecidos mas altamente promissores.

Dentro do grupo das fosfatases, há fermentos específicos (como a glicose-6-fosfatase), que são mais selectivos nos seus substratos, e fermentos não específicos, que actuam sobre os monoésteres ortofosfóricos de uma vasta gama de compostos (fênóis, alcoóis, açúcares, etc.). No plasma humano, encontram-se dois tipos de fosfatases não específicas. Uma delas tem actividade óptima a um pH de cerca de 9, outra a cerca de 5. Por isso se lhes chama, respectivamente, fosfatase alcalina e fosfatase ácida.

Estes enzimas catalizam dois tipos de reacções. Num deles, o fermento actua como hidrolase, com ruptura da ligação P — O e libertação de ortofosfato inorgânico:



No segundo tipo, o fermento age como fosfotransferase, transferindo o grupo fosforilo para um aceitador, sem libertação de fosfato inorgânico:



Tem-se admitido geralmente que a primeira reacção caracteriza a acção da fosfatase alcalina no seu meio natural, mas a crença pode não ser inteiramente válida.

Muito embora se saiba que as fosfatases alcalinas se acham largamente difundidas pelos tecidos animais, o seu lugar no metabolismo celular é ainda obscuro. Inclusivamente, mantém-se incerto o seu ponto de actuação na osteogénese, processo a que mais claramente se encontram ligadas.

As vastíssimas investigações feitas, nas mais variadas situações clínicas, demonstram que apenas em dois grupos de afecções se observam incrementos apreciáveis da fosfatase: 1) lesões ósseas em que haja hiperactividade de um número substancial de osteoblastos ou condrócitos; 2) lesões hepato-biliares, particularmente quando há obstrução biliar.

Na primeira hipótese, a patogenia da hiperfosfatase é clara. Com efeito, sabe-se que os osteoblastos e condrócitos produzem fosfatase alcalina. Portanto, a sua actividade exagerada, nos ossos atingidos, determina uma produção excessiva, que a eliminação não compensa, elevando-se a fosfatase.

Já é, porém, mais complexa a patogenia da hiperfosfatase nas afecções hepato-biliares, afrontando-se essencialmente duas teorias. De acordo com a doutrina da retenção, a fosfatase alcalina do soro é praticamente toda de origem óssea, limitando-se o fígado a excretá-la com a bÍlis. Desde que haja obstrução biliar, como a fosfatase não atravessa o rim, fica sem via de eliminação e acumula-se no sangue. Pelo contrário, a teoria hepatógena sustenta que uma fracção importante da fosfatase é de origem hepática (hepatócitos e/ou epitélio dos ductos biliares), e que a sua produção pode estar aumentada nas afecções hepato-biliares, imbricando-se esta alteração com as dificuldades de excreção.

Múltiplos factos da clínica e inúmeras experiências em animais têm sido aduzidos em favor de uma e outra doutrina, sem se chegar a um acordo. A dúvida continua em suspenso. Em qualquer hipótese, não se esqueça que, como dissemos no início deste capítulo, a fosfatase alcalina é uma substância que o fígado elimina dificilmente, sendo o seu teor mais elevado no sangue que na bÍlis. De resto, não está ainda provada a identidade perfeita das fosfatases de várias origens (ossos, fígado, sangue, bÍlis), podendo vir a reconhecer-se que nem todas seguem o mesmo destino ou, pelo menos, que nem todas são eliminadas pelo fígado com a mesma facilidade.

Quanto à 5-nucleotidase, trata-se de uma fosfatase específica para os nucleóticos que contém um fosfato esterificado no carbono-5 da pentose. Ao contrário das fosfatases não específicas, ácida e alcalina que são globulinas  $\alpha$ -2, a 5-nucleotidase fica situada na fracção  $\beta$ . Os nossos conhecimentos fisiológicos e fisiopatológicos, a seu respeito, são pobres, mas afigura-se provável que seja produzida pelo fígado e eliminada pela bÍlis. Não parece ter qualquer relação com o sistema ósseo. Compreende-se, pois, que se eleve na obstrução biliar.

A leucina-aminopeptidase, por seu turno, é um fermento proteolítico, largamente difundido pelo organismo e cuja presença foi também assinalada no soro, urina, fezes e bÍlis. A sua origem exacta não é conhecida, mas os estudos clÍnicos realizados demonstram que o teor sanguÍneo só aumenta quando estão envolvidos o fÍgado ou o tracto biliar (excepção feita para a gravidez, mesmo fisiológica). Afigura-se provável que a elevao se deva essencialmente a dificuldades de excreção, tanto mais que a concentração do enzima na bÍlis é muito elevada. Todavia, não é ainda possÍvel excluir completamente outras hipóteses.

### III — ETIOLOGIA

São muito numerosas as causas susceptÍveis de motivar uma icterÍcia obstrutiva, quer se trate de obstáculos colocados dentro da árvore biliar, quer de lesões parietais da mesma árvore, com redução do lumen, quer ainda de compressões extrÍnsecas.

Num artigo de conjunto sobre icterÍcias obstrutivas, não nos interessa detalhar pormenorizadamente cada uma dessas causas, cuja sintomatologia é aliás bem conhecida. Pretendemos apenas dedicar algumas palavras às hipóteses mais frequentes, destacando sobretudo os dados menos clássicos, e enumerar brevemente as restantes, para que não esqueçam na consideração do diagnóstico diferencial, chamando a atenção para algumas aquisições recentes e para a experiência pessoal do autor.

Dentre a longa lista de circunstâncias eventualmente responsáveis por uma icterÍcia obstrutiva, há três que nos parecem merecer relevo especial, porque explicam a grande maioria dos casos. São elas a litÍase biliar, o cancro do pâncreas e os tumores das vias biliares.

A litÍase biliar é a causa mais frequente da icterÍcia obstrutiva. Nas formas tÍpicas, com cólica hepática bem definida, o seu diagnóstico é simples. Mas gostaria de chamar a atenção para algumas situações atÍpicas, em que se torna necessário pensar.

Em primeiro lugar, quando a icterÍcia surge num litisico é geralmente devida ao encravamento de um cáculo no colédoco. Todavia, o doente pode apresentar-se ictérico sem que a via biliar principal esteja invadida. A simples litÍase vesicular, quando dá origem a uma reacção inflamatória importante, em redor da vesÍcula e do cÍstico, é susceptÍvel de comprimir a via biliar principal e originar icterÍcia, em regra discreta.

Por outro lado, a cólica hepática não é necessária nem suficiente para o diagnóstico da litíase, ou mesmo de uma lesão das vias biliares. Embora muito raramente, já tivémos ocasião de observar cólicas hepáticas nítidas em doentes sofrendo de hepatite ou de cirrose, sem qualquer patologia biliar. Inversamente, a litíase biliar pode ser silenciosa, no episódio actual ou até mesmo ao longo de toda a história clínica. Há alguns anos, vimos um enfermo que, embora referisse cólicas num passado remoto — sem nunca, aliás, ter ficado ictérico — apresentava, na altura em que o observámos, uma icterícia obstrutiva absolutamente indolor. Eis alguns elementos da sua história.

J. N. M., de 46 anos, casado, funcionário público. Há dez anos, teve repetidas cólicas hepáticas, durante dois meses. As cólicas violentas não voltaram a surgir, mas ficou a padecer de dores surdas no hipocôndrio direito, que por seu turno desapareceram também há cinco anos. Há dez meses, começou a queixar-se de prurido generalizado, e dois meses depois teve uma crise diarreica, durante alguns dias. No mês seguinte, apareceu-lhe febre elevada, acompanhada de arrepios, e instalou-se a icterícia, sem dores. Este doente, cujo estado geral era já muito precário quando entrou no hospital, veio a falecer poucos dias depois, mostrando a autópsia um volumoso cálculo encastrado no colédoco.

Recentemente, pudemos examinar um outro enfermo, cuja litíase foi ainda mais silenciosa. J. A. R., de 75 anos, nada assinalava digno de registo no seu passado. Há cerca de um mês, ao consultar um estomatologista, este encontrou-lhe icterícia, de que não se havia apercebido e que não se acompanhava de quaisquer queixas. Medicado pelo próprio estomatologista, a icterícia desapareceu, para ressurgir 15 dias mais tarde, com urinas carregadas e fezes claras, mas sem queixas. Exame geral negativo. Bilirrubinémia 21,5 mg %<sub>100</sub>. Fosfatase alcalina 7,8 UB. SGOT 58,1 U. Siderémia 98,5 γ%. Hanger negativa. O estudo radiológico da árvore biliar, com Biligrafina, mostrou uma vesícula pequena e mal impregnada e levantou a suspeita de um cálculo na parte inferior do colédoco; Operado, confirmou-se a existência do cálculo, estando o colédoco um pouco dilatado e a vesícula esclerosada, atrofiada e fortemente aderente ao leito hepático.

Ainda a respeito da litíase, queremos chamar a atenção para o facto de ela poder provocar um emagrecimento muito acentuado, que deve ser motivado em parte pelas perturbações dolorosas e dispépticas e consequente dificuldade de alimentação, e em parte pelo mau aproveita-

mento das gorduras alimentares. O que pretendemos frisar é que a perda de 10 a 15 kg, num período relativamente curto, não necessita de ser atribuída a um processo maligno, pois a litíase é capaz de explicá-la.

Finalmente, desejamos ainda lembrar que a informação, prestada pelo doente, de uma colecistectomia prévia, não invalida o diagnóstico de litíase. Para além dos cálculos que podem ter ficado nas vias biliares, ou ter-se formado aí posteriormente, há que admitir ainda outras hipóteses. Assim, pode ter-se reconstruído uma nova vesícula, a partir de um coto cístico demasiado longo; ou pode o doente estar equivocado a respeito da intervenção que lhe fizeram. Em qualquer dos casos, podem formar-se cálculos na antiga ou nova vesícula. Uma doente nossa, senhora de 31 anos, fora operada de «colecistectomia» aos 22 anos, por litíase biliar, de que sofria havia dois anos. Os cálculos viam-se em colecistografias pré-operatórias (Fig. 5) e foram confir-



Fig. 5

mados pela intervenção. A doente procurava-nos agora por queixas dispépticas vagas, com sensações dolorosas moderadas no hipocôndrio direito. Ao procurar obter um estudo das vias biliares com Biligrafina, tivemos a surpresa de verificar que a vesícula não fora extraída (Fig. 6). Felizmente, ainda não tinha cálculos.

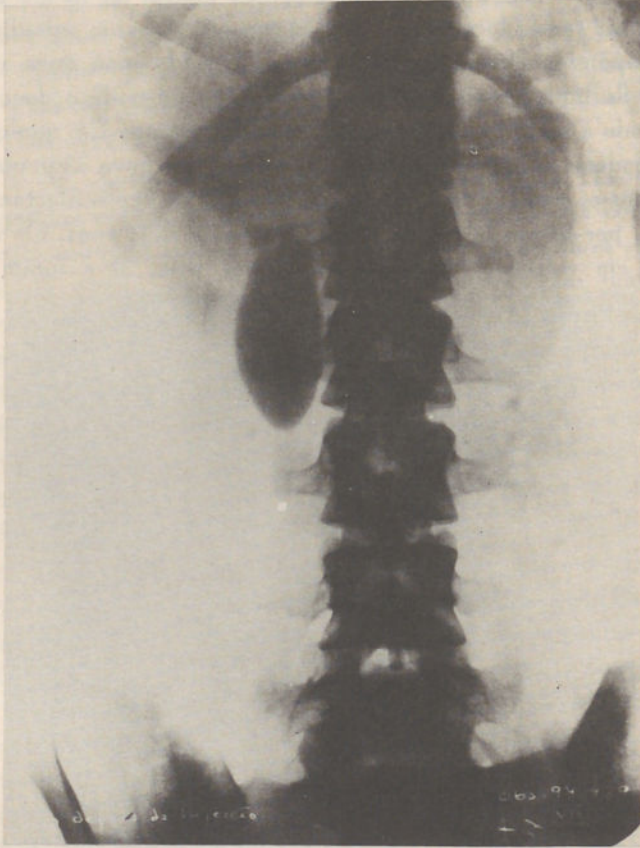


Fig. 6

Quanto ao cancro do pâncreas, o seu diagnóstico é consideravelmente mais difícil, sendo em regra a icterícia o sintoma dominante. Alguns elementos de semiologia clínica que podem prestar certo auxílio são uma diabetes de começo recente, uma flebite migratória e um síndrome depressivo, com insónias rebeldes. Ao contrário do que classicamente se dizia, o cancro do pâncreas provoca frequentemente dores persistentes, por vezes intensas, em regra localizadas no epigastro,



irradiando para trás e agravando-se com a rectificação da coluna, pelo que o doente muitas vezes anda curvado ou, na cama, evita o decúbito dorsal, sentando-se em flexão ou deitando-se lateralmente e meio enrolado.

Os tumores das vias biliares têm mais interesse para o clínico que o cancro do pâncreas. De facto, ao contrário deste, seguem muitas vezes uma marcha relativamente lenta e viabilizam uma cura cirúrgica em razoável percentagem de casos. É, por isso, hipótese que não podemos desprezar. A icterícia que condicionam é, em regra, indolor, e frequentemente acompanhada de sinais de colangite. O estado geral do doente mantém-se satisfatório durante longo tempo e a icterícia não raro exhibe flutuações. Com efeito, há tumores que se reduzem de tamanho, por necrose ou hemorragia, e outros que se comportam, nas vias biliares, como uma válvula, que nem sempre origina o mesmo grau de oclusão. Por isso, e porque o edema e o espasmo, reversíveis, também desempenham por vezes o seu papel, a icterícia maligna pode sofrer uma remissão mais ou menos completa e mais ou menos duradoura, facto sobretudo frequente no cancro da ampola de Vater. Temo-lo observado pessoalmente e já vimos citada uma remissão completa, com a duração de 19 meses, numa icterícia por cancro vateriano.

Ao lado destas três causas principais, citemos agora, rapidamente, as muitas outras que podem eventualmente surgir, em raros doentes.

- Estenoses biliares (congénitas, inflamatórias ou pós-operatórias)
- Colangite
- Parasitas das vias biliares (*Ascaris*, *Fasciola*, etc.)
- Espamos das vias biliares
- Pancreatites agudas ou crónicas
- Quistos do pâncreas
- Lesões hepáticas (tumores, abscessos, quistos, gomas, esteatose, doença de Hodgkin, etc.)
- Adenopatias do hilo hepático (tumoraes, tuberculosas, hodgkinianas, etc.)
- Lesões gástricas ou duodenais (úlceras, tumores)
- Aderências intra-abdominaes (inflamatórias ou pós-operatórias).

Apenas alguns comentários, muito breves, a certas das rubricas citadas. A fasciolose hepática tem sido assinalada, com certa frequência, em Portugal, nos últimos anos. Eu próprio tive ocasião de

observar alguns casos, todos aliás anictéricos. É pois, hipótese em que importa pensar, tanto mais que oferece boas possibilidades de diagnóstico e tratamento.

A icterícia da esteatose hepática merece uns momentos de atenção, pelas ligações que tem com a icterícia dos alcoólicos e pelos erros de conduta a que pode dar origem. Quando a icterícia surge num alcoólico, pensa-se habitualmente em cirrose hepática. Na verdade, essa é a causa mais frequente e o aparecimento do tom amarelo tem, em regra, mau prognóstico, indicando uma descompensação celular muitas vezes irreversível, pelo menos quando a icterícia é intensa. Contudo, um alcoólico pode ter icterícia por outros mecanismos.

Em primeiro lugar, teremos que considerar a simples associação, ao alcoolismo, de uma causa qualquer de icterícia. Será, então, uma icterícia num alcoólico, e não uma icterícia por alcoolismo, v. g., uma hepatite viral ou uma litíase biliar.

Noutros casos, porém, a icterícia está de facto ligada à ingestão do álcool por um mecanismo que não é sempre o mesmo. Pode tratar-se, por exemplo, duma pancreatite recorrente, cujos surtos se acompanham de icterícia transitória. Mais curiosos são, porém, os casos descritos por Zieve e as observações de Ballard et al.

Em 1958, Zieve descreveu um síndrome, a que hoje se dá por vezes o seu nome, observável em alcoólicos crónicos, com esteatose hepática e cirrose ligeira ou moderada. Clinicamente, manifesta-se por mal-estar, icterícia, hepatomegália, perturbações dispépticas (anorexia, náuseas, vômitos), febrícula e dores nos quadrantes superiores do ventre, sobretudo no epigastro e hipocôndrio direito. Laboratorialmente, caracteriza-se por haver hiperlipémia acentuada, com colesterolémias que chegam a atingir 10 g<sup>o</sup>/<sub>100</sub>, hiperfosfatásia, Hanger negativa e anemia moderada, do tipo hemolítico. O síndrome surge habitualmente depois de um abuso alcoólico particularmente grave, mas todos os sinais, quer clínicos, quer laboratoriais, cedem rapidamente, em quatro a seis semanas, a um regime de simples abstenção de álcool, repouso e dieta apropriada.

A patogenia do síndrome não está completamente esclarecida. Zieve atribui a icterícia e a hiperlipémia às lesões hepáticas de esteatose e cirrose, e a anemia hemolítica à presença, em circulação, dum lípido anormal, provavelmente uma lisolecitina. Kessel, por seu turno, atribui o síndrome de Zieve à lesão simultânea do fígado e do pâncreas.

O principal interesse do síndrome reside na possibilidade de confundir-lo com uma obstrução extra-hepática, e alguns doentes têm

sido laparotomizados desnecessariamente. Clinicamente, os melhores indícios são o alcoolismo e a grande hiperlipémia. Levantada a suspeita, é fácil confirmá-la pela punção-biópsia.

Por seu turno, Ballard, Bernstein e Farrar publicaram, em 1961, uma série de casos de esteatose hepática, que se apresentaram sob a forma de uma icterícia obstrutiva. Estes doentes lembram os de Zieve por alguns dos seus caracteres, mas afastam-se deles por vários outros. São também alcoólicos com esteatose hepática, mas com escassa ou nula evidência de cirrose. Frequentemente, queixam-se de astenia, anorexia, náuseas e vômitos, mas não referem dores. O fígado é volumoso e duro, as urinas escuras e as fezes claras. O quadro laboratorial inclui quase sempre acentuada hipercolesterolemia e hiperfosfatase, com provas de floculação negativas. Porém, não há anemia, nem hiperlipémia. O repouso e uma dieta adequada, normalizam rapidamente a situação clínica e laboratorial.

Ballard et al. atribuem a icterícia a colostase intra-hepática, provavelmente relacionada com a esteatose e seus efeitos compressivos. Também este síndrome pode conduzir a uma laparotomia injustificada, a evitar pelo recurso à punção biópsia, que mostrará esteatose e colostase, com escassas ou nulas imagens de cirrose.

A icterícia da doença de Hodgkin necessita de alguns comentários. É rara, aparecendo em 3 a 8 % dos casos, segundo a generalidade das estatísticas, embora um ou outro autor aponte cifras muito mais altas. Trata-se quase sempre de um episódio terminal, surgindo nas últimas semanas de vida e tendo portanto um significado ominoso. Todavia, uma que outra vez, pode aparecer precocemente e prolongar-se por largo tempo, mais de um ano em certos casos. A sua causa pode mesmo passar despercebida até a uma fase adiantada, como sucedeu num caso recente de Juniper. Quando foi hospitalizado pela primeira vez, o doente estava enfermo há quatro meses, com sintomatologia clínica e laboratorial sugestiva de hepatite viral de forma colostática. Dada a duração da icterícia e a impossibilidade de eliminar a hipótese de uma obstrução extra-hepática, foi o doente sujeito a laparotomia exploradora, com biópsia do fígado, que pareceram confirmar o diagnóstico. A icterícia persistiu e, um ano depois de ela se ter iniciado, uma segunda biópsia hepática nada mostrou de decisivo. Só a autópsia, ao cabo de 15 meses de enfermidade, veio revelar a verdadeira natureza da doença. Este é, porém, exemplo invulgar. Em cerca de 90 % dos casos, a icterícia aparece pouco antes da morte, é ligeira e dura em média duas semanas.

De acordo com o conceito clássico, a icterícia observada na doença de Hodgkin seria devida à compressão do colédoco por adenopatias específicas. Esta noção, porém, foi sujeita ultimamente a uma revisão completa. Levitan, Diamond e Craver publicaram um esplêndido artigo em que percorrem a literatura pré-existente e revêm 875 casos pessoais de doença de Hodgkin, 116 dos quais tiveram icterícia.

Muito embora, nos casos chegados à autópsia, 65 % mostrassem adenopatias do hilo hepático, a obstrução extra-hepática apenas explicava 3,5 % dos casos de icterícia. A causa principal, presente em 70,2 % dos doentes, era a invasão do próprio fígado pela doença de Hodgkin, geralmente sob a forma de infiltrados difusos, localizados de preferência nos tractos portais, onde exerciam efeito compressivo sobre os ductos biliares. Em 5,2 % dos casos, a icterícia era devida a hiperhemólise, relacionada com a afecção causal. Algumas icterícias eram provavelmente independentes da doença de Hodgkin, devendo-se a hepatite (3,5 %), cirrose (1,8 %) ou coledocolitíase (1,8 %). Finalmente, em 14 % dos enfermos, não foi possível encontrar uma causa plausível. Não são raras as formas mistas, por exemplo invasão do fígado + obstrução extra-hepática, ou anemia hemolítica associada a alguns dos outros factores. Bouroncle, Old e Vazques apontam ainda a possibilidade de uma colostase intra-hepática pura, talvez atribuível a efeitos tóxicos produzidos pelo crescimento ou destruição do tecido patológico, ou à acção de um suposto virus causal da doença de Hodgkin.

O conhecimento destes factos novos é importante, porque só diagnosticando correctamente o mecanismo da icterícia que surge na doença de Hodgkin, poderemos escolher criteriosamente a terapêutica a adoptar. Estes aspectos serão abordados mais tarde, nos capítulos dedicados ao diagnóstico e ao tratamento.

As lesões gástricas e duodenais raramente provocam icterícia e só costumam fazê-lo quando se trata de processos tumorais que deram origem a metástases hepáticas. Não são, contudo, impossíveis outras hipóteses, como o exemplifica o nosso doente M. M., um motorista de 67 anos. Havia já dois ou três anos que se queixava, alternando crises com períodos de acalmia. As crises duravam uma ou duas semanas e os intervalos de bem-estar prolongavam-se por dois ou três meses. As suas queixas constavam de epigastralgias, surgindo cerca de três quarto de hora após as refeições e atenuando-se com a ingestão de alimentos e de alcalinos. As crises foram-se tornando mais frequentes e prolongadas, e há dois meses as dores passaram a ser contínuas, não se deixando já influenciar por alimentos ou alcalinos. Há um mês.

surgiu a icterícia, acompanhada de prurido intenso, fezes descoradas e urinas escuras. Depois de atingir rapidamente o auge, manteve-se estacionária. Na intervenção, verificou-se a presença de uma úlcera duodenal perfurada, com periduodenite e pericolescistite, originando compressão do colédoco.

#### IV — DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM AS ICTERICIAS NÃO OBSTRUTIVAS

Embora, num caso ou outro, a enfermidade básica se encontre já devidamente rotulada quando surge a icterícia, que então não passa de um epifenómeno, na grande maioria dos doentes, a coloração amarela dos tegumentos constitui o sintoma dominante. Assim, o problema clínico que se nos põe é o da diagnose diferencial das icterícias.

Por outro lado, se é certo que a história clínica nos pode desde logo ir fornecendo elementos de interesse para o diagnóstico etiológico, a preocupação inicial do médico é essencialmente a destrinça da modalidade em causa, isto é, a catalogação do caso dentro de um dos grandes tipos de icterícia actualmente reconhecidos.

Vamos, pois, encarar os elementos mais importantes de que podemos lançar mão para distinguir as icterícias obstrutivas das diversas formas de icterícias não obstrutivas.

Começaremos por referir o conjunto de caracteres que definem uma icterícia obstrutiva, à luz do estudo clínico e dos exames complementares a que podemos lançar mão. Depois, confrontaremos este quadro com o panorama próprio dos outros tipos de icterícia, tal como os sistematizámos na Introdução (v. pg. 26), pondo em realce os elementos distintivos.

A sintomatologia geral das icterícias obstrutivas, pode facilmente deduzir-se do que dissemos no segundo capítulo, a propósito da fisiopatologia da obstrução biliar. Os sinais clínicos e os dados laboratoriais resultam, por um lado, da ausência dos componentes biliares no intestino; por outro, da sua regurgitação para o sangue.

A falta de bÍlis no duodeno repercute-se na semiologia por intermédio de dois dos seus componentes: os ácidos biliares e a bilirrubina. Da carência dos primeiros, poderá resultar uma deficiente digestão e absorção das gorduras, cálcio e vitaminas lipossolúveis, traduzida por esteatorreia, osteomalácia (Fig. 7, de Sherlock), diátese hemorrágica

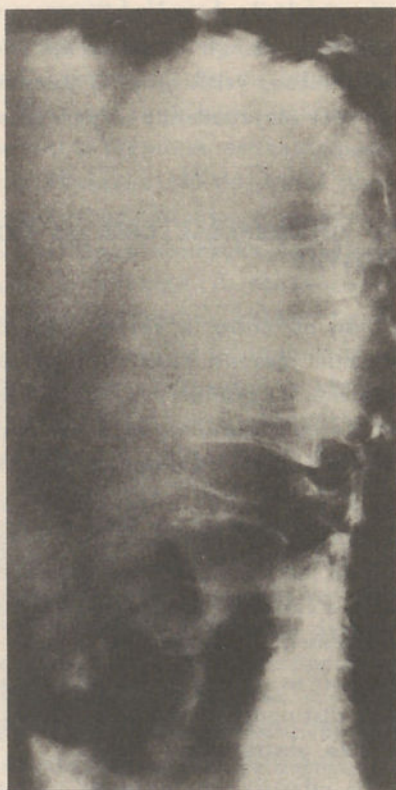


Fig. 7

hemeralopia e hiperqueratose pilar. Tais perturbações só costumam surgir quando a oclusão é intensa e prolongada. A deficiência de eliminação da bilirrubina, por seu turno, leva a uma formação escassa ou nula de urobilinogénio, que diminui ou desaparece mesma das urinas e fezes, tornando-se estas mais ou menos descoradas.

A regurgitação dos componentes biliares, que encontram tapada a sua saída normal, dá origem, por sua vez, a uma rica semiologia clínica e laboratorial relacionada com múltiplos componentes da biliar: ácidos biliares, bilirrubina, colesterol, fermentos.

A acumulação dos ácidos biliares no sangue e nos tecidos constitui, para a maioria dos autores, a causa do prurido que muitos destes enfermos referem. Por outro lado, ela ocasiona a eliminação urinária de ácidos biliares, fácil de verificar laboratorialmente. A investigação directa dos ácidos biliares no sangue tem sido largamente limitada pela

carência de um bom método de dosagem. Recentemente, porém, o inconveniente parece ter sido removido e começa a crescer o interesse pela determinação da colalémia nos hepáticos. Normalmente, predominam os ácidos trihidroxílicos (cerca de 1,4 mg %) sobre os dihidroxílicos (cerca de 0,4 mg %), com uma relação de 3 a 4/1. Nas icterícias obstrutivas, a colalémia aumenta, mas a proporção mantém-se.

A regurgitação da bilirrubina é a causa imediata da coloração icterica. Como o pigmento já passou pelo fígado, encontra-se no soro bilirrubina conjugada, que, conseqüentemente, dá uma reacção de van den Bergh directa e se elimina pela urina. Contudo, a bilirrubina não conjugada também costuma existir em quantidade excessiva, como aliás sucede praticamente em todas as modalidades de ictericia. A razão do facto não é bem clara. Pode dever-se à relativa inibição da glicorono-conjugação, por acumulação do produto final, como é próprio das reacções enzimáticas. Pode também resultar de uma acção competitiva dos ácidos biliares ou da bilirrubina conjugada sobre a captação hepática da bilirrubina não conjugada.

A colesterolémia está habitualmente elevada nas ictericias obstrutivas, atingindo por vezes cifras altíssimas. No capítulo da fisiopatologia, vimos a razão do fenómeno. Não devemos esquecer, porém, que a taxa do colesterol está sujeita a influências múltiplas (constitucionais, alimentares, metabólicas, endócrinas, etc.), pelo que não pode ser considerada um índice muito fiel da obstrução biliar. Quando muito intensa e prolongada, a elevação da colesterolémia pode originar manifestações de xantomatose, sobretudo nas pálpebras (xantelasma) e nas superfícies cutâneas de extensão (xantomas tuberosos —



Fig. 8

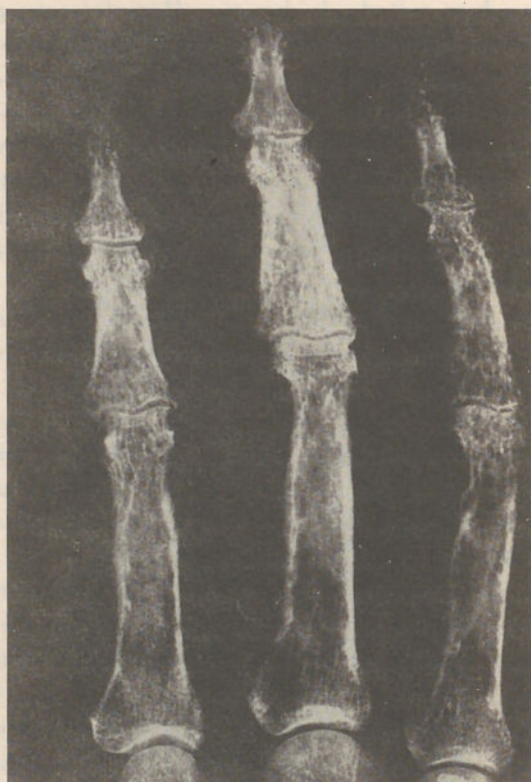


Fig. 9

Fig. 8, de Sherlock) (129), por vezes mesmo nos ossos (Fig. 9, de Sherlock) (129).

Por último, certos fermentos que normalmente se encontram na bÍlis, vêm a sua taxa sanguínea mais ou menos nitidamente acrescida em caso de obstrução biliar. A par da fosfatase alcalina, já clássica, estudam-se modernamente, sobretudo, a 5-nucleotidase e a leucina-aminopeptidase. Posteriormente faremos referência mais detalhada a este problema.

Além de utilizar os elementos que se eliminam com a bÍlis, no jogo fisiológico espontâneo, pode ainda o clínico documentar-se sobre a permeabilidade biliar, recorrendo à administração de substâncias estranhas, cuja excreção sabe fazer-se também por aquela via. Têm sido utilizadas sobretudo a bromossulfaleína e o rosa bengala.



Qualquer dos dois corantes foi empregue, inicialmente, com o fim de estudar a capacidade excretora do hepatócito, isto é, como índice de insuficiência hepática. Para tanto se recorria à dosagem do corante que permanece no sangue, um certo tempo após a injeção endovenosa de uma dose adequada. Esta técnica clássica não serve, todavia, para o diagnóstico da obstrução biliar, como é óbvio. Em primeiro lugar, porque é influenciada pelo estado da célula hepática. Depois, porque em todas as icterícias de regurgitação o corante se escapa para o sangue, acompanhando a bilirrubina, através de vias anómalas, haja ou não oclusão biliar. Por isso, e apesar das correcções que alguns, como Zieve, Hanson e Hill procuraram introduzir-lhe, é manifesto que as provas em questão, tal como foram originariamente concebidas, não podem servir o fim que temos em vista. Há, contudo, maneira de ladear a dificuldade, como muito engenhosamente tem sido feito nos últimos anos.

Um primeiro artifício, facilmente imaginável, consiste em estudar o aparecimento, no duodeno, do corante injectado. A rapidez e o volume do seu fluxo, já poderão dar-nos uma ideia da permeabilidade biliar, muito embora não estejam isentos de interferência por parte dos fenómenos de insuficiência hepática e de regurgitação biliar. Do ponto de vista do doente, há que acrescentar a incomodidade da tubagem duodenal necessária, aliás perfeitamente aceite pela grande maioria, sem resistência de maior. Normalmente, o corante aparece no aspirado duodenal 7 a 20 minutos depois da injeção. Nas obstruções biliares incompletas, apenas surge ao cabo de 25 a 45 minutos. Na obstrução total, não chega a mostrar-se.

A moderna utilização dos radioisótopos em Medicina, abriu ainda mais rasgadas perspectivas às provas de eliminação de corantes. É fácil marcar o rosa bengala (que é a tetraiodotetraclorofluoresceína), com iodo radioactivo, e seguir-lhe as vicissitudes através do organismo, por meio de contadores. Inicialmente, apenas se calculou a captação do corante pelo fígado, por contagem externa, a nível da região hepática. Mais tarde, juntaram-se duas outras contagens: uma no abdómen, capaz de indicar a entrada do corante no intestino; e outra na cabeça, para informar sobre a substância que persiste em circulação. O facto de o rosa bengala ser praticamente eliminado apenas pelo fígado e não ser reabsorvido a partir do intestino, torna válida a significação atribuída às curvas obtidas. Ainda mais recentemente, Brent e Geppert, propuseram uma nova modificação que torna o teste ainda mais elegante, pois medem a excreção do corante marcado, nas fezes e na

urina. Ghadini e Sass-Kortsak adoptaram e aperfeiçoaram esta técnica, afirmando que ela é susceptível de revelar pequenas variações no grau da permeabilidade biliar, impossíveis de descobrir pelos métodos semiológicos convencionais.

Normalmente, o rosa bengala surge no intestino 12 a 15 minutos após a injeção e a partir desse momento a sua concentração sobe rapidamente. Na obstrução parcial, a demora é maior e na obstrução total o corante não aparece. O rosa bengala retido no fígado é degradado, sendo o iodo libertado e eliminado pela urina. O corante doseado nas fezes (amostra de 72 horas) deve exceder 70 % da quantidade injectada, na técnica de Ghadini e Sass-Kortsak.

A concluir os aspectos bioquímicos da obstrução biliar, quero chamar a atenção para a possibilidade de certas dissociações, na eliminação de produtos vários. Como índice de obstrução biliar, a elevação dos fermentos no sangue é, sem dúvida, mais fiel que a hipercolesterolemia (afectada por tantos factores), e mais sensível que a hiperbilirrubinemia. A última asserção pode parecer estranha; contudo, foi a clínica que lhe deu juiz e a sua explicação é talvez mais fácil do que parece.

Com efeito, a fosfatase normal mantém-se estável graças a um equilíbrio entre a produção e as perdas (excreção, degradação e depósito nos tecidos). Se um dos parâmetros variar, os outros sofrem um ajustamento, de molde a estabelecer um novo equilíbrio, embora a nível diferente. A gama quantitativa deste ajustamento é muito lata, como se torna evidente ao verificar que dois doentes, ambos com obstrução completa do colédoco, podem estabilizar a sua fosfatase em valores decuplos um do outro.

O que sucede com a fosfatase alcalina, acontece com outros componentes da bilis, a começar pela bilirrubina. Também esta acaba por estabilizar-se num novo nível, por reacerto entre a produção e as perdas.

Ora estes ajustamentos fazem-se independentemente para cada substância, em função dos respectivos parâmetros. Nada surpreende, pois, que sigam destinos largamente independentes, o contrário é que seria surpresa.

Ainda se não conhece bem o mecanismo regulador de qualquer das substâncias, mas alguns aspectos são já evidentes. Assim, por exemplo, sabe-se que a bilirrubina pode eliminar-se através do rim, ao contrário da fosfatase, e este simples facto pode contribuir, como é óbvio, e para uma mais nítida elevação da fosfatase. A chamada

«dissociação bilirrubina-fosfatase» é mais uma das falsas ideias claras da Medicina.

Na prática, não devemos eliminar a hipótese de obstrução biliar pelo simples facto de não ser excessivo o teor sanguíneo de um dos componentes da bÍlis, ainda mesmo que ele seja a bilirrubina. Esta pode, com efeito, ser normal em obstruções parciais, susceptíveis de ser reveladas por outras provas, em especial pela fosfatase alcalina e pela eliminação de corantes. A conjugação destas provas com a história clínica e com outras investigações complementares, pode conduzir a um diagnóstico que, doutra forma, nem seria suspeitado.

Finalmente, ainda dispomos de um outro meio para nos informarmos acerca de uma obstrução biliar. Refiro-me ao estudo radiológico da árvore biliar.

Em termos gerais, a colecistografia deve começar por via oral, já porque é mais prática e menos arriscada, já por haver casos em que a densidade alcançada é tão intensa, com o método endovenoso, que não se distinguem os cálculos presentes na vesícula.

Se a colecistografia oral clássica falhar, deve usar-se uma técnica intensificada, administrando nova dose reforçada do produto opacificante, no momento em que se verifica a negatividade do colecistograma.

Se a própria colecistografia oral intensificada falhar, a colangiografia endovenosa tem o seu cabimento, como o tem ab initio nos indivíduos colecistectomizados, segundo a maioria dos autores. Contudo, mesmo na ausência de vesícula, a colecistografia oral é susceptível de visualizar o colédoco.

Em qualquer hipótese, o cuidado meticoloso na preparação do doente e o rigor técnico do exame (doses, posição, horário dos disparos), são de uma importância crucial para a obtenção de um bom estudo. A tomografia pode complementar muito útilmente a colangiografia intravenosa, mormente no estudo da porção terminal do colédoco, que é, em regra, a zona menos bem visualizada.

Porém, tanto a colecistografia oral, como a colangiografia intravenosa vêm a sua utilidade muito cerceada pela presença de icterícia. Compreende-se. A própria célula hepática pode ter dificuldade em captar e eliminar o produto de contraste e este é susceptível de escapar-se pelas mesmas vias que levam à hiperbilirrubinémia. Inclusivamente, a sua administração nem sempre será inócua, se o fígado estiver seriamente lesado.

Por todas estas razões, não é costume recorrer aos métodos citados, em face de icterícias intensas. Uma bilirrubinemia de 50 mgr<sup>0</sup>/<sub>100</sub> poderá constituir o limite genérico de utilização destas técnicas. Mesmo dentro destas limitações, só um exame positivo terá valor, porquanto a negatividade da visualização pode radicar-se em causas estranhas à obstrução biliar, como vimos.

Além dos métodos correntes de colecistografia oral e de colangiografia intra-venosa, há ainda duas outras técnicas de que poderemos lançar mão, em casos especiais. Contudo, ambas elas estão também contraindicadas em face de uma icterícia severa. Não se aplicam, pois, aos doentes em que não podemos usar os métodos clássicos, mas sim aos casos em que estes falham. Os dois processos a que me refiro são a colangiografia peritoneoscópica e a colangiografia transhepática percutânea. Cronologicamente propostas por esta ordem, empregam-se actualmente na sequência inversa. Isto é, se as técnicas clássicas não resultam, tenta-se a colangiografia transhepática percutânea, introduzindo, cegamente, uma agulha na espessura do fígado, até encontrar um ducto biliar, e injectando então o produto de contraste. Se a técnica falhar, pode tentar-se a colangiografia peritoneoscópica, ou seja, a introdução directa de contraste na vesícula ou nas vias biliares, sob controlo laparoscópico. Por serem estas duas técnicas menos conhecidas, apresentamos seguidamente duas imagens representativas (Fig. 10 e 11, de Royer (113).

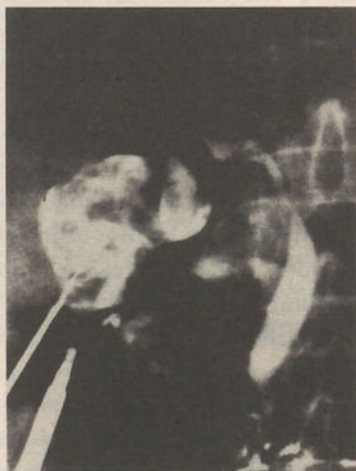


Fig. 10 — Colangiografia peritoneoscópica, mostrando um carcinoma da vesícula, que comprime parcialmente o cístico, o hepático e o colédoco

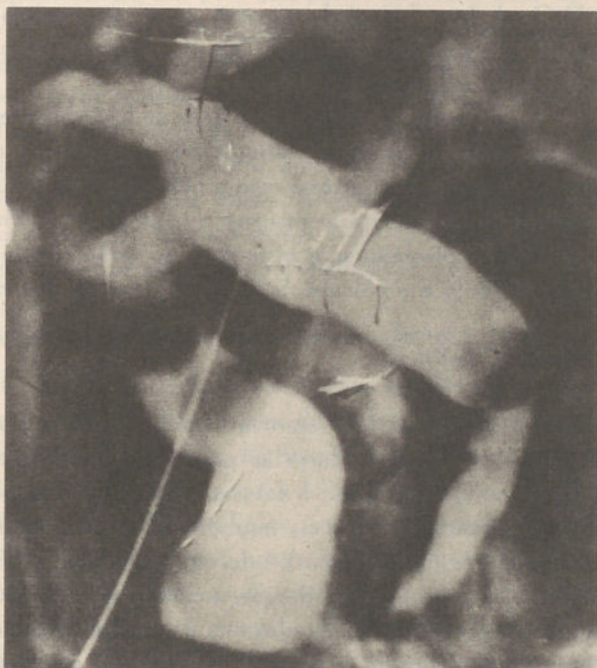


Fig. 11 — Colangiografia transhepática, mostrando cálculos na vesícula e no colédoco

Assim revistos os dados semiológicos de vária ordem, susceptíveis de definir uma obstrução biliar, cabe-nos agora discutir, sempre em termos genéricos, a diagnose diferencial das icterícias obstrutivas com os outros tipos de icterícia, seguindo a ordenação apontada na classificação que propusemos (v. pg. 26).

a) *Icterícias por eritropoiese ineficaz*

Em primeiro lugar, não encontramos nestes casos — aliás extremamente raros — os critérios de obstrução biliar, acabados de expor.

Depois, tão-pouco achamos sinais clínicos ou bioquímicos de insuficiência hepática ou de hiperhemólise. Nada sugere também a colostase intra-hepática, ou defeitos da bilirrubinofereze ou da glicorono-conjugação.

A par destes dados de carácter negativo, dispomos igualmente de alguns elementos positivos. A anomalia surge muitas vezes integrada em determinadas situações hematológicas, como a anemia perniciosa, a talassémia (major ou minor), anemias refractárias, mielosclerose e

doença de DiGuglielmo. Não é de regeitar, porém, que possa aparecer a título isolado, por vezes com carácter familiar, provavelmente filiada em erro metabólico congénito.

Levantada a suspeita, o diagnóstico pode habitualmente ser feito por métodos acessíveis a qualquer laboratório: mielograma revelando uma eritropoiese activa, em contraste com a cifra baixa de reticulócitos. Nos casos duvidosos, é necessário recorrer a técnicas mais finas, como o «turnover» do ferro plasmático, a utilização do radioferro, a excreção fecal do urobilinogénio e o cálculo da duração de vida dos eritrócitos.

#### b) *Ictericias hemolíticas*

São numerosas as causas de icterícia hemolítica, umas por defeitos congénitos, outras adquiridas. Entre as primeiras, poderíamos citar a doença de Minkowski-Chauffard, o favismo, a talassémia, a drepanocitose. Entre as segundas, as formas imunológicas (incompatibilidades de grupo sanguíneo, auto-anticorpos), infecciosas (sepsis de anaeróbios, paludismo) e tóxicas (cogumelos, drogas, toxémia gravídica).

Como muitas das entidades citadas têm a sua individualidade própria, impõem-se facilmente ao espírito do clínico, que não tem dificuldade em identificá-las.

Por outro lado, tomadas como grupo, possuem características gerais bem definidas, que raramente se prestam a confusão com a icterícia obstrutiva. Os dois elementos dominantes, cada um dos quais possui a sua fenomenologia clínica e laboratorial peculiar, são a conservação da permeabilidade biliar e a existência de hiperhemólise.

Mantendo-se patentes as vias biliares, a icterícia não alcança, em regra, grande intensidade (raras vezes a bilirrubinémia excede 100 mgr<sup>0/100</sup>), as fezes não descoram (pelo contrário, são pleiocrómicas), não há perturbações devidas à falta de bÍlis no intestino, nem regurgitação dos componentes biliares. A bilirrubina presente no sangue não é conjugada, e por isso mesmo não se elimina com a urina. Esta contém apenas uma quantidade excessiva de urobilinogénio, como igualmente sucede com as fezes. Não há modificação no ciclo dos ácidos biliares, cujo teor hemático é normal. O colesterol e os fermentos (fosfatase alcalina, 5-nucleotidase, leucina-aminopeptidase) não se elevam no sangue. O estudo radiológico das vias biliares não mostra alterações (salvo nos casos, raros, em que se formam cálculos de bilirrubinato de cálcio). Em sumo, faltam os caracteres próprios da obstrução biliar, definidos anteriormente.

A hiperhemólise dá, pela sua parte, origem a uma sintomatologia clínica e laboratorial própria. Quase sempre existe anemia, que pode ser muito pronunciada, e se faz acompanhar de aumento dos reticulócitos e de reacção medular hiperplásica. É frequente a esplenomegália. O urobilinogénio fecal e urinário está aumentado. Nas formas correntes, tanto basta para afirmar a hiperhemólise. Há, contudo, situações mais difíceis, de hemólise muito discreta ou compensada, que exigem o recurso a técnicas hematológicas mais delicadas, em particular ao cálculo da duração de vida dos eritrócitos.

#### c) *Icterícias por defeito da bilirrubinofereze*

Neste grupo se incluem os síndromas de Dubin-Johnson e de Rotor, talvez também o síndrome de Gilbert, ou alguns dos seus casos.

Este último distingue-se facilmente pelo carácter familiar, a ausência de sintomas a acompanhar a icterícia e o tipo não conjugado da bilirrubinémia. Não há qualquer sinal de obstrução biliar.

No síndrome de Rotor, a aproximação com a icterícia obstrutiva é um pouco maior, mas ainda muito vaga. No soro existem os dois tipos de bilirrubina e a retenção de bromossulfaleína costuma ser nítida, mas as queixas clínicas são raras, a doença tem carácter familiar, não há sinais de obstrução biliar e o colecistograma é normal.

No síndrome de Dubin-Johnson, já a confusão com a icterícia obstrutiva é mais fácil. A associação de icterícia, queixas dispépticas, dores abdominais, urina carregada, hiperbilirrubinémia de reacção directa e colecistografia negativa, têm levado alguns doentes à mesa operatória. Contudo, o erro pode ser facilmente evitado, desde que se pense na hipótese do Dubin-Johnson. O seu carácter familiar, a icterícia crónica flutuante ou mesmo intermitente, sem rebate geral apreciável e a normalidade das provas de permeabilidade biliar — excepção feita apenas para as que envolvem a função excretora de corantes e contrastes radiológicos — sugerem claramente o diagnóstico. A confirmação é fácil de obter pela punção-biopsia, ao revelar a acumulação do pigmento característico.

#### d) *Icterícias por defeito da glicorono-conjugação*

Muitos autores incluirão neste grupo todos ou, pelo menos, alguns dos casos de síndrome de Gilbert, cuja diagnose diferencial foi já discutida na rubrica anterior.

As outras hipóteses — icterícia fisiológica do recém-nascido, icterícia dos prematuros e síndrome de Crigler-Najjar — interessam sobretudo o pediatra, que não encontra geralmente dificuldade em reconhecê-las. A carência de glicoronil-transferase pode ser evidenciada doando o fermento no tecido hepático obtido por biópsia.

#### e) *Icterícias por lesão hepato-celular*

Este é um dos tipos de icterícia mais frequentes na clínica. Por isso e porque a conduta terapêutica é radicalmente diferente, constitui uma das modalidades que mais importa distinguir da icterícia obstrutiva.

São múltiplas as lesões hepáticas, susceptíveis de originar icterícia: hepatites virais, hepatites tóxicas, cirrose, leptospirose, processos malignos. Nem todas, porém, criam ao médico idênticas dificuldades, já que em algumas a icterícia se faz acompanhar doutros sintomas mais ou menos característicos.

Assim, a cirrose hepática, quando origina icterícia, está quase sempre em fase avançada, e nessa altura exhibe outros sinais de descompensação celular e portal. As provas de obstrução biliar são negativas, enquanto os testes de insuficiência hepática revelam uma positividade franca. Mas raramente, pode surgir discreta icterícia numa cirrose compensada, em que as provas de função hepática podem manter-se normais. Ainda nesse caso, porém, nada faz lembrar a obstrução biliar, nem clínica, nem laboratorialmente, e a punção-biópsia revela a verdadeira situação.

Na leptospirose clássica, a associação de icterícia com diátese hemorrágica, urémia e leucocitose, é muito expressiva. Contudo, são hoje mais vulgares, pelo menos na Europa, as formas menores, em que o doente pode, de facto, apresentar-se essencialmente como um icterico. Foi o que sucedeu, por exemplo, no enfermo A. S. A., um trabalhador rural, de 53 anos. Adoecera havia 15 dias, de maneira brusca, em plena saúde. Nos dois primeiros dias, sentiu apenas cefaleias e dores pelo corpo; no dia seguinte, teve alguns arrepios. A partir do quinto dia, os sintomas anteriores passaram a acompanhar-se de anorexia absoluta, astenia acentuada, insónias e obstipação. No nono dia, a mulher fez-lhe notar que tinha as conjuntivas amarelas. Verificaram também que as urinas eram escuras e as fezes descoradas. O exame clínico com nada contribuía de decisivo. Porém, os estudos laboratoriais foram muito interessantes. Além da hiperbilirrubinemia de reacção directa,



com pigmentos e ácidos biliares na urina, e da positividade das provas de Hanger, Mac Lagan e Kunkel, revelaram uma urémia de 1,2 g %<sub>00</sub> e uma leucocitose de 26.200. A suspeita então posta foi confirmada pela positividade franca da reacção de aglutinação para a leptospirose ictero-hemorrágica.

Quanto aos processos malignos que envolvem o fígado, o seu diagnóstico pode ser muito fácil ou muito difícil. Nalguns casos conhece-se a existência de uma neoplasia maligna algures e assiste-me mais tarde ao aparecimento de icterícia, com hepatomegália nodular rapidamente progressiva. Então, as dúvidas praticamente não existem. Pelo contrário, elas surgem frequentemente nos tumores primitivos e nas formas secundárias de que se desconhece o foco inicial. O processo pode ser suficientemente difuso para originar uma autêntica obstrução intra-hepática, com a respectiva fenomenologia clínica e bioquímica.

Quais são, nesta emergência, os dados mais valiosos para uma destriça com as obstruções extra-hepáticas? Em primeiro lugar, os caracteres do fígado podem ser elucidativos, desde que ele se apresente francamente nodular. Depois, a ausência do sinal de Courvoisier-Terrier ajuda a eliminar as obstruções baixas, embora não seja uma lei infalível. Os dados bioquímicos têm pouco valor, como é óbvio. (Só na ausência de icterícia, valores elevados da bromossulfaleína, da fosfatase alcalina e das transminases, sobretudo da SGOT, podem ter alto valor). O diagnóstico deverá fundamentar-se essencialmente nalguns processos de investigação mais directa, em particular o estudo radiológico, a cintilografia, a peritoneoscopia e a punção-biopsia.

O estudo radiológico é válido na medida em que consiga demonstrar a permeabilidade das vias biliares extra-hepáticas. Poderá lançar mão de qualquer das técnicas anteriormente descritas, começando evidentemente pelas mais simples. Na colangiografia transhepática percutânea, a mera positividade ou negatividade do exame tem já grande valor. Com raras excepções, num e noutro sentido, a colangiografia é positiva nas icterícias pós-hepáticas e negativa nas hepáticas, porque só nas primeiras há dilatação das vias biliares que permita o êxito do método. Note-se, entretanto, que a colangiografia não nos elucidica sobre a sede, extensão e natureza da eventual lesão intra-hepática.

Mas, além de se prestar ao estudo da permeabilidade biliar, o exame radiológico também pode ser dirigido directamente à demonstração das lesões focais, graças à angiografia. Por aortografia directa, cateterismo arterial, cateterismo supra-hepático ou esplenoportografia.

tenta-se a visualização das estruturas vasculares intra-hepáticas, para descobrir a sua eventual distorsão por presença de lesões focais. A experiência é ainda pequena a respeito destes métodos, que têm contra si as dificuldades técnicas, a incomodidade e algum risco.

Ainda outro artifício que pode auxiliar o clínico no diagnóstico das lesões focais do fígado é a radiografia com pneumoperitoneu.

A cintilografia ou gamagrafia é uma técnica moderna, elegante e inócua, cujo futuro se apresenta promissor. Injecta-se, na veia, uma dose adequada de um produto, marcado com iodo radioactivo, e que seja captado pelos hepatócitos (caso do rosa bengala) ou pelas células de Kupffer (caso do ouro coloidal). O isótopo acumulado no fígado emite radiações  $\gamma$ , as quais, incidindo sobre uma substância fluorescente, produzem impulsos luminosos, cintilações, que uma aparelhagem apropriada transmite a um sistema de inscrição (papel ou emulsão fotográfica). Assim, obtém-se uma imagem que nos dá ideia do volume, forma e posição do fígado. Além disso, se houver, dentro do órgão, formações de estrutura diferente, que não têm a mesma capacidade de captação do produto injectado, as áreas respectivas aparecem como manchas claras dentro do cintilograma hepático.

O processo é, como se vê, extremamente cómodo para o doente. Também não envolve risco apreciável de radiação; no entanto, alguns recomendam que se evite, sempre que possível, nos adolescentes que ainda não atingiram a maturidade sexual. Tem o inconveniente de exigir aparelhagem dispendiosa, só ao alcance dos melhores hospitais. Além disso, sofre as suas limitações, já que um processo patológico deve ter, pelo menos, 2 cm de diâmetro para poder ser reconhecido. Por outro lado, como o registo da radioactividade apenas se faz até a uma profundidade de 3 cm, é de toda a conveniência obter imagens em várias posições (decúbito dorsal, lateral direito e lateral esquerdo). Parece igualmente muito recomendável o conselho de Wagner et al., que sobrepõem o cintilograma a uma radiografia da parte superior do abdómem, colhida já com o doente deitado na mesa do exame. Três pequenas marcas de chumbo são fixadas à pele, com adesivo, sobre o apêndice xifóide, na parte inferior do rebordo costal direito e a meia-distância entre estes dois pontos. O detector de radiações é centrado sucessivamente sobre cada um daqueles pontos e ligado, de molde a produzir uma mancha negra, que se fará depois coincidir com as marcas de chumbo na radiografia.

Algumas imagens aproveitadas do trabalho de Wagner et al. (126) (Figs. 12 a 16) documentam a valor da cintilografia, que é particular-

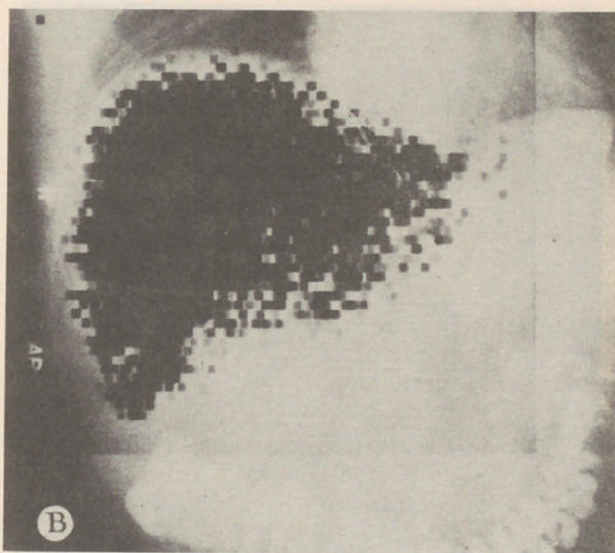


Fig. 12 — Cintilograma normal

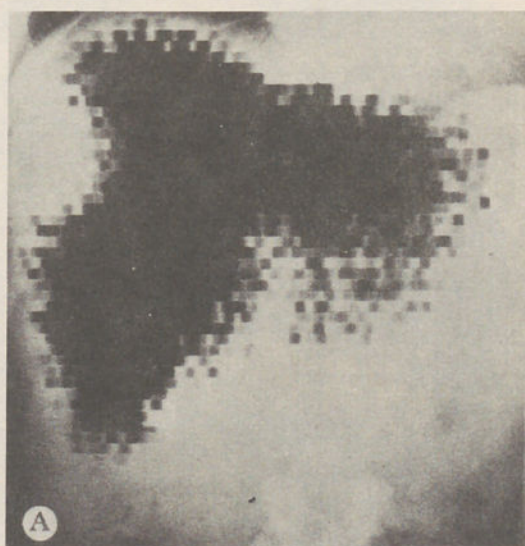


Fig. 13 — Abscesso amibiano

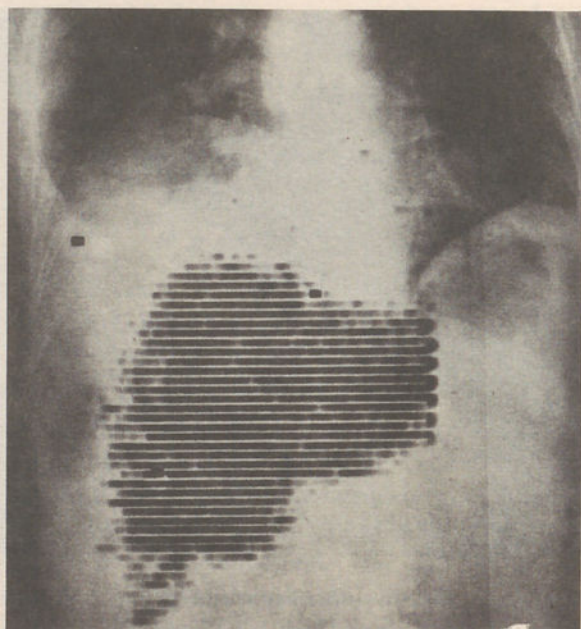


Fig. 14 — Abcesso sub-frénico

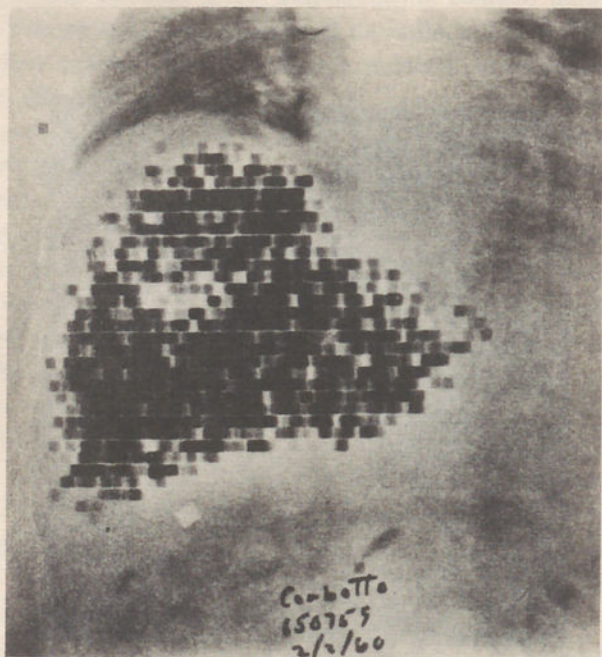


Fig. 15 — Metástase tumoral, de origem pancreática

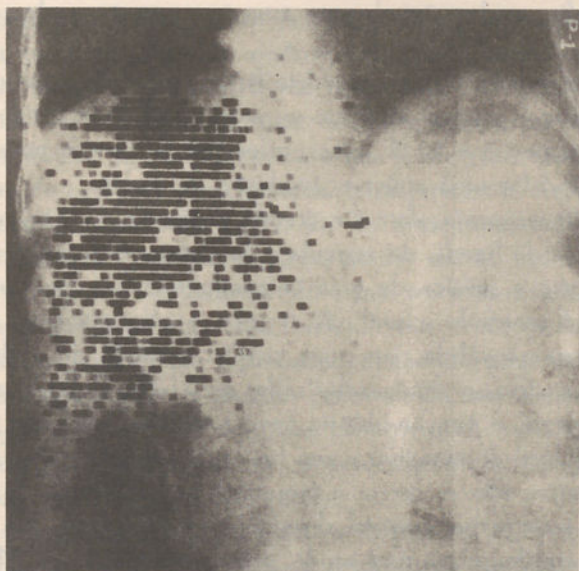


Fig. 16 — Metástases hepáticas múltiplas

mente grande no diagnóstico das lesões que se encontram fora do campo de visão do peritoneoscópio.

Não estando em causa a hipótese de icterícia obstrutiva, é preferível usar o ouro coloidal, porque não aparece no intestino, onde poderia causar dificuldades de interpretações das sombras. Porém, se o que pretendemos é justamente verificar se há obstrução biliar, devemos utilizar o rosa bengala, porque sendo excretado pela árvore biliar, além de nos fornecer a imagem do fígado, pode ainda permitir-nos, graças a um novo cintilograma, colhido mais tarde sobre o intestino, obter informações acerca da permeabilidade biliar.

Na leitura dos cintilogramas, é necessário evitar algumas causas de erro grosseiras. Por exemplo, em face de uma insuficiência hepática séria, a concentração do produto é deficiente, quer se trate do rosa bengala ou do ouro coloidal. Nestas circunstâncias, há uma clarificação difusa da imagem, que não deve ser interpretada como traduzindo a presença de metástases múltiplas. A diferenciação pode ser feita se houver o cuidado de registar a contagem máxima obtida sobre o fígado. A presença de uma área de infiltração adiposa, ou a acentuação do entalhe existente entre os dois lobos, quando o lobo esquerdo

se hipertrofia, podem igualmente sugerir a presença de uma lesão tumoral.

Não possuímos ainda uma ideia firme acerca do valor da cintilografia. Alguns autores mostram-se entusiastas, atribuindo-lhe uma fidelidade superior a 90 %, mas outros manifestam-se mais cépticos. Há que aguardar uma maior acumulação de dados.

A peritoneoscopia oferece a grande vantagem de facultar a observação directa do fígado, da vesícula e de alguma eventual lesão. Além disso, permite a prática de uma colangiografia ou de uma punção-biópsia sob contróllo visual. A técnica é relativamente simples e anódina, mas só válida para uma porção limitada do abdómen. Os seus dados podem ser ainda valbrizados pela fotografia a cores.

Finalmente, a punção-biópsia merece também um lugar de relevo. Contudo, é fácil de imaginar a sua limitação nos processos focais. Um exame negativo não se presta a interpretações definitivas, e a biópsia deverá ser, sempre que possível, dirigida, quer pelos dados da palpação, quer pela cintilografia, quer ainda pela peritoneoscopia. Mesmo que se não depare com a neoplasia, a biópsia é por vezes útil. De facto, a lesão pode causar uma estase biliar local, por compressão das vias biliares vizinhas. Portanto, imagens de colostase, na ausência de icterícia, sugerem uma lesão focal, em particular metástases cancerosas.

O caso especial da doença de Hodgkin merece algumas considerações, na sequência das ideias já antes expostas (v. pg. 41). Vimos então que a icterícia pode ter, na doença de Hodgkin, patogenias diversas e a averiguação do mecanismo em causa influencia directamente a escolha da terapêutica. Infelizmente, porém, é pobre a correlação entre a patogenia da icterícia e os dados clínicos e laboratoriais. Como o que mais nos importa saber é se há invasão do fígado pelo granuloma, o melhor processo é ainda a punção-biópsia, muito embora um resultado negativo não permita invalidar a hipótese. Há que ter, também, em consideração, que um número apreciável destes doentes sofrem de trombopenia, não se devendo praticar a biópsia com menos de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

Dentre as diversas formas de icterícia parenquimatosa, as mais frequentes, e que maiores dificuldades nos causam na diagnose diferencial, são, porém, as devidas a hepatites, virusais ou tóxicas. As primeiras são de observação corrente e, apesar de todos os esforços feitos, ainda não foi possível isolar o agente causal, nem achar um teste diagnóstico específico. Quanto às hepatites tóxicas, a sua fre-

quência parece cada vez maior, devido ao uso e abuso, sempre crescentes, da quimioterapia e ao acréscimo dos riscos industriais. Encontram-se, na literatura médica, referências a casos de hepatite provocada por variadíssimos tóxicos. Só entre os que originam lesões hepatoce-lulares (as únicas que neste momento nos interessam), podemos citar: tetracloreto de carbono, tetracloreto, tetracloretileno, cloreto de etilo, cloreto de metilo, clorofórmio, D. D. T., muscarina, naftaleno, derivados do benzeno, cinchofena, iproniazida, outras hidrazinas inibi-doras da mono-amino-oxidase (fenilprazina, isocarboxazida, fenelzina), fenacetil-ureia, difenilhidantoína, mefeniltoína, trimetadiona, parame-tadiona, ácido isonicotínico, isoniazida, etionamida, pirazinamida, ácido paraminossalicílico, metahexamida, carbutamida, zoxazolamina, fenin-diona, oleandomicina, eritromicina, cloranfenicol, sulfonas, amodia-quina, cloretilamina, clorambucil, 6-mercaptapurina, uretana, fenilbu-tazona, probenecide e propiltiouracilo.

Nas formas típicas, o diagnóstico diferencial é simples. Em pri-meiro lugar, os dados etiológicos ou epidemiológicos (ingestão de dro-gas, epidemia de hepatite infecciosa), depois a sintomatologia clínica própria de cada caso e finalmente os testes bioquímicos, revelando insuficiência hepática e boa permeabilidade biliar, bastam para esclar-ecer a situação.

Não são, contudo, raras as formas atípicas ou impuras. Por exem-plo, no auge de uma hepatite há sempre um grau apreciável de colos-tase, posto que, em regra, incompleta e de curta duração. Por seu turno, a obstrução biliar vem a repercutir-se sobre o estado do próprio fígado. Nestas condições, a tarefa do médico pode tornar-se muito mais ingrata. Além dos dados clínicos, que é indispensável valorizar sempre cuidadosamente, quais os meios complementares mais valiosos?

Do estudo dos pigmentos biliares podemos colher alguns ele-mentos. A hiperbilirrubinemia é, nos dois casos, feita à custa de ambas as bilirrubinas, conjugada e não conjugada. De um modo geral, o pre-domínio da bilirrubina conjugada é mais nítido na obstrução biliar, mas não é possível estabelecer regras seguras. Modernamente, têm sido feitos estudos cromatográficos dos vários pigmentos biliares, sugerindo Bollman que predomina o monoglicoronato nas icterícias parenquima-tosas e o diglicoronato nas icterícias obstrutivas. Há, contudo, uma apreciável sobreposição de valores, entre os dois grupos. Além disso, o método de dosagem é difícil, demorado e algo incerto, não se prestando para a rotina clínica, pelo menos por enquanto. Na semiologia pig-mentar, o elemento mais valioso é ainda o que se colhe da dosagem

do urobilinogénio na urina, alta nas formas parenquimatosas, baixa ou nula nas obstrutivas. Contudo, a dosagem rigorosa é tècnicamente muito difícil e as simples determinações semi-quantitativas, de ocasião, têm um valor muito duvidoso.

Últimamente, tem-se procurado colher elementos da dosagem dos ácidos biliares no sangue, graças ao aparecimento de técnicas mais aceitáveis. Não é pròpriamente a cifra total que interessa, já que esta se eleva, tanto nas icterícias parenquimatosas como nas obstrutivas. O que importa é a dosagem diferencial dos ácidos di e trihidroxílicos. Normalmente predominam os ácidos trihidroxílicos (cerca de 1,4 mg %) sobre os dihidroxílicos (cerca de 0,4 mg %), com uma relação de 3 a 4/1. Nas icterícias obstrutivas, a colalémia sobe, mas a proporção mantém-se. Pelo contrário, se houver insuficiência hepática, a relação tende a inverter-se. Não possuímos ainda dados suficientes para avaliar o método, mas o papel quase exclusivo do fígado no metabolismo dos ácidos biliares confere alguma lógica às esperanças depositadas nesta prova. Contudo, os dados fornecidos pelos diversos investigadores não são muito concordantes, talvez porque não seguem os mesmos protocolos analíticos, e não foi ainda possível assentar numa técnica inteiramente satisfatória.

Um teste tradicional é a dosagem do colesterol sanguíneo e das suas fracções, livre e esterificada. Na obstrução biliar, há hipercolesterolémia, com percentagem de esterificação sensivelmente normal. Nas hepatites, o colesterol total é normal ou baixo e a taxa de esterificação reduzida. Contudo, estas dosagens têm sérias limitações. Em primeiro lugar, porque o teor da colesterolémia está submetido a múltiplas influências, independentemente dos factores hepato-biliares: factores constitucionais, dietéticos, endócrinos, metabólicos, etc. Depois, porque as técnicas de análise correntes são pouco precisas e a gama da normalidade muito ampla. Além disso, os valores do colesterol esterificado não devem ser apreciados apenas em percentagem, mas também em valor absoluto. Com efeito, um aumento dominante do colesterol livre, com a consequente baixa da percentagem de esterificação, não significa necessariamente que haja insuficiência hepática. Registemos, finalmente, que alguns autores têm assinalado com regularidade a baixa do colesterol esterificado nas obstruções malignas das vias biliares.

Certos aspectos da coagulação sanguínea têm igualmente merecido a atenção de investigadores e clínicos. Dado que o fígado desempenha uma actividade polivalente no campo da hemostase, é natural que esta se ache perturbada nas afecções hepáticas. O teste mais



prático e útil é ainda a determinação da protrombinémia, segundo a técnica de Quick num tempo. Nas hepatites costuma haver baixa da protrombinémia e da proconvertinémia, o mesmo acontecendo na obstrução biliar. Porém, no primeiro caso, o alongamento do tempo de Quick é devido à insuficiência hepática, enquanto no segundo resulta da carência de vit. K, por deficiência da sua absorção intestinal. Por isso a injeção daquela vitamina normaliza o tempo de Quick na obstrução biliar, mas não na hepatite. Esta prova tem um certo interesse, mas não parece particularmente valiosa, mormente porque em número apreciável de casos de hepatite o tempo de Quick é normal.

São igualmente numerosos os estudos que incidem sobre as proteínas plasmáticas. De um modo geral, a albumina, que é produzida pelo fígado, tende a baixar nas lesões hepáticas. Contudo, essa tendência é muito mais aparente nas afecções crônicas que nas agudas e, por outro lado, é susceptível de conhecer outras causas (dieta inadequada, digestão imperfeita, má absorção intestinal, perda de proteínas por hemorragia, derrames nas serosas, nefropatias, gastrenteropatia exsudativa, etc.). Quanto às globulinas, tendem a elevar-se, tanto nas hepatites, como nas icterícias obstrutivas, mas a electroforese opõe o tipo  $\gamma$  das primeiras ao tipo  $\alpha_2 \beta$  das segundas. Também estas variações são, contudo, inconstantes e susceptíveis de conhecer uma proveniência diferente. Tentativas mais recentes, de immuno-electroforese, não forneceram ainda elementos de interesse clínico prático para a diagnose diferencial das icterícias.

Além das proteínas plasmáticas mais correntes, outras têm sido analisadas para o fim que ora nos ocupa. Uma delas é o seromucóide (por vezes impròpriamente chamado mucoproteína), complexo glicoproteico relativamente fácil de dosear. Alguns autores atribuem-lhe grande valor na destrinça das icterícias parenquimatosas e obstrutivas.

Nas hepatites, a seromucoidémia seria baixa em 85 de cada 100 casos, trate-se de hepatite infecciosa, hepatite do soro ou hepatite tóxica. Ficar-nos-iam, pois, 15 % de doentes em que, apesar da hepatite, os valores seriam normais ou até altos. Dois terços destes doentes — ou sejam 10 % da totalidade — deveriam o comportamento anómalo do seromucóide à coexistência de afecções extra-hepáticas que fazem aumentar esta glicoproteína. Tais afecções, inflamatórias ou neoplásicas, são muitas vezes evidentes. Nos restantes 5 %, a excepção à regra poder-se-ia explicar por uma etiologia especial da hepatite (mononucleose infecciosa, espiroquetose, amibiase), ou por se tratar de uma

modalidade colangiólítica discreta. Em contraste com o comportamento das icterícias parenquimatosas, as formas obstrutivas acompanhavam-se quase sempre de seromucoidémias normais ou altas. Apenas 2 a 3 % dos doentes faziam excepção a esta regra. Mesmo em oclusões prolongadas das vias biliares, e inclusivamente quando já complicadas de cirrose, manter-se-ia a mesma tendência.

A nossa experiência pessoal é, porém, menos animadora. Nas hepatites agudas, os resultados foram normais, baixos e altos em 50 %, 35,7 % e 14,3 % dos casos, respectivamente. Nas icterícias obstrutivas, a seromucoidémia excedeu os valores normais em 77,78 % dos casos. Apesar de tudo, a prova não é de desprezar, particularmente se atendermos apenas aos valores excessivos, que se encontram em 77,78 % das obstruções biliares e apenas em 14,3 % das hepatites.

Embora não consistam na dosagem de qualquer fracção proteica específica, estão certamente relacionadas com as proteínas plasmáticas as provas de turvação e floculação que sucessivamente têm sido propostas por vários autores: floculação com cloreto mercúrico (Takata), floculação com cloreto de cálcio (Weltmann), floculação com cefalina-colesterol (Hanger), floculação com ouro coloidal (Gray), turvação com timol (Maclagan), floculação com timol, (Neefe), turvação com sulfato de cádmio (Wunderly-Wuhrmann), floculação com vermelho coloidal (Maizels, Ducci), turvação com sulfato de zinco (Kunkel), turvação com água destilada (Hejda-Dreyfuss), turvação com álcool (Mawson), turvação com sulfato de amónio e cloreto de sódio (Huerga-Popper), floculação com ácido clorânico (Closs), turvação com acetato de cobre (Selleck e Frade), floculação com reagente de Folin-Ciocalteu (Jirgl), etc.

Os mecanismos que presidem ao comportamento destas várias provas não estão ainda completamente esclarecidos, parecendo que o resultado depende de um jogo complexo, em que intervêm activadores e inibidores de vária ordem, representados por modificações quantitativas e qualitativas de diversas fracções plasmáticas (albumina, globulinas, lipoproteínas, glicoproteínas, etc.). Todavia, para além do substrato fisiopatológico em causa, interessa-nos sobretudo o valor semiológico destas provas, e esse está já hoje suficientemente fundamentado, pelo menos para algumas delas.

No caso particular da diagnose diferencial das icterícias, uma experiência pessoal bastante vasta convenceu-me do interesse particular da reacção de Hanger. Nos meus doentes, revelou-se anormal em 95 % das formas parenquimatosas e apenas em 9,68 % das formas

obstrutivas. Além disso, tende a manter-se normal mesmo em casos de obstrução prolongada, e até com rebate hepático demonstrado. Assim, não falando já em várias icterícias com uma duração de cerca de um mês, achámos a prova negativa em 5 casos de dois meses, 4 casos de três meses, 1 caso de quatro meses, 1 caso de cinco meses, 1 caso de seis meses, 2 casos de sete meses e 1 caso de um ano (este último com infecção intensa das vias biliares). Em resumo, são quinze casos, com uma duração igual ou superior a dois meses, em que a prova de Hanger foi sempre normal. O facto é tanto mais notável quanto é certo que, nalguns deles, pôde ser comprovada, por biópsia operatória, a existência de rebate hepático (lesões degenerativas difusas, pré-cirrose, cirrose biliar).

Em anos mais recentes, grande interesse tem incidido sobre um novo tipo de provas. Trata-se da dosagem, no sangue, de certas substâncias, que a célula hepática normalmente armazena e que, em caso de citólise, se libertam, elevando o respectivo teor hemático. Portanto, o acréscimo da taxa destes produtos no soro, traduziria a lesão da célula hepática. A este grupo pertencem, fundamentalmente, o ferro, a vitamina B<sub>12</sub> e vários fermentos.

O ferro encontra-se, no sangue humano, sob duas formas. A primeira, quantitativamente mais importante, é representada pelo ferro que entra na constituição da hemoglobina. A segunda, é formada pelo ferro do soro, que se encontra ligado a uma proteína — a siderofilina — e mais não é do que um ferro de transporte. Com efeito, é por esta via que o ferro acabado de absorver vai aos seus diferentes destinos e é também por ela que transita o ferro eventualmente mobilizado dos depósitos.

Ora, sendo a taxa do ferro sérico bastante baixa — 70 a 170  $\gamma\%$  — e sendo consideráveis as reservas daquele mineral existentes no fígado, era lógico pensar que, a dar-se a necrose das células hepáticas, uma quantidade substancial de ferro seria libertada e iria fazer elevar nitidamente a cifra da siderémia. Que o raciocínio era exacto, provam-no as investigações de diversos pesquisadores.

Com efeito, o ferro do soro ultrapassa os valores normais em cerca de 90 % dos casos de hepatite viral. A subida começa a esboçar-se logo nos primeiros dias da icterícia e atinge o auge por volta do 18.º dia, para depois descer progressivamente e reentrar na normalidade entre o 20.º e o 36.º dias, raras vezes mais tarde. É esta a orientação geral da curva da siderémia. Quando se tomam determinações isoladas, deve

atribuir-se-lhes valor sobretudo na primeira quizena da doença, fase em que é mais provável encontrar cifras anormais.

Nas hepatites tóxicas, o ferro também sobe, em regra mais rapidamente, fazendo-se igualmente uma descida brusca, quando cessa a exposição ao tóxico.

Nas icterícias obstrutivas, a siderémia conserva-se normal, a menos que haja rebate hepático apreciável. Portanto, a dosagem do ferro sérico é teste valioso para a diagnose diferencial das icterícias, sobretudo quando praticado nos primeiros quinze dias da doença.

É necessário, porém, estar atento a algumas limitações. De facto, há circunstâncias, alheias ao estado do fígado, que são susceptíveis de fazer oscilar a siderémia, num ou noutro sentido, dificultando a interpretação das cifras obtidas. Assim, por exemplo, o ferro do soro tende a baixar quando há carência daquele elemento (anemias ferropénicas), nas infecções, nos cancros, na urémia. É claro, em presença de uma ferropenia, a elevação da siderémia pode ser camuflada. Nestes casos, só determinações seriadas permitem esclarecer o problema, ao mostrarem a curva típica das hepatites, embora desenhada a níveis mais baixos.

Alguns autores assinalaram um outro fenómeno, de interpretação ainda obscura, mas que o clínico deve conhecer. Trata-se da queda da siderémia nos diabéticos, a quando de uma reacção hipoglicémica, declarada ou apenas iminente. Em caso de hepatite, uma dosagem do ferro executada nessa altura, pode igualmente induzir em erro.

Em sentido oposto, é preciso contar com a grande influência que a hemólise exerce sobre a siderémia, elevando-a. Em caso de hemólise, portanto, não é lícito interpretar a siderémia em função da lesão parenquimatosa hepática. A absorção intestinal do ferro pode igualmente afectar, num ou noutro sentido, a taxa da siderémia.

Como já acontecia para o ferro, o fígado constitui o principal depósito orgânico de vitamina B<sub>12</sub>, em contraste com o reduzido teor sanguíneo desta substância: 200 a 500  $\mu\gamma$ /c. c. Quando a célula hepática é lesada, a cifra da cianocobalamina encontra-se geralmente acrescida. Discute-se o mecanismo exacto da elevação, invocando a maior parte dos autores a libertação de vitamina B<sub>12</sub> que se achava depositada nos hepatócitos lesados. Mas outros responsabilizam, pelo menos parcialmente, a dificuldade de fixação, pelo fígado, da vitamina absorvida ou até um acréscimo da afinidade do soro para a cianocobalamina, tornando possível uma maior saturação.

Para além do mecanismo, fica, porém, o fenómeno em si, unânime e confirmado. Nas hepatites, a subida é sobretudo nítida nas

primeiras duas semanas, quando a doença está no auge, para depois baixar progressivamente com a recuperação, por vezes mais rapidamente que os testes de floculação. As cifras chegam a atingir alguns milhares de  $\mu\gamma$  e parecem proporcionais à gravidade da lesão hepática.

Na icterícia obstrutiva, as taxas são geralmente normais, a menos que haja rebote hepático secundário.

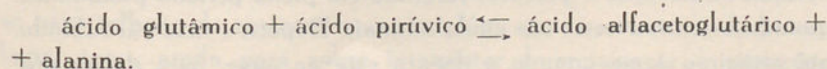
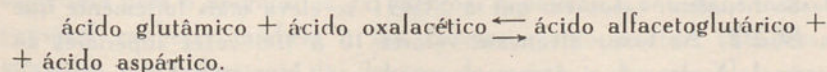
Contudo, o teste da vitamina B<sub>12</sub> esbarra com algumas dificuldades sérias: a complexidade e morosidade dos métodos de dosagem em uso, a grande variação das cifras de normalidade apresentadas pelos vários autores, a possível interferência doutros factores (dieta, secreção gástrica do factor intrínseco, absorção intestinal, etc.).

Ainda um raciocínio análogo ao que foi utilizado para o ferro e para a vitamina B<sub>12</sub>, preside à utilização semiológica da taxa sanguínea de diversos fermentos. É este um dos capítulos mais progressivos, mais actuais e mais esperançosos dentro da bioquímica das afecções hepáticas. Nos últimos anos, sofreu um incremento extraordinário, enquadrado aliás na expansão conseguida pela enzimologia no campo geral da clínica.

Embora sejam muito numerosos os fermentos estudados, no sentido de obter um índice de citólise hepática, dois há que devemos colocar em primazia, pela vastidão do ensaio a que já foram sujeitos e pelo valor dos resultados obtidos. Refiro-me às transaminases glutâmica-oxalacética e glutâmica-pirúvica. Wróblewski, o principal responsável pelo surto de interesse que estes fermentos desfrutam, reviu há pouco o assunto num bom artigo, que seguiremos de perto.

A transaminação é, como o nome sugere, uma transferência do radical amina, de uma para outra substância. Num dos exemplos desta operação, o movimento dá-se de um  $\alpha$ -aminoácido para um  $\alpha$ -cetoácido. Semelhante transferência pode fazer-se sem a intervenção de fermentos, mas quando estes actuam, a operação processa-se de maneira diferente, através de uma desaminação oxidativa sem descarboxilação. Aos enzimas interessados neste passo dá-se o nome geral de transaminases.

As investigações feitas mostraram que a transaminação enzimática está largamente limitada a duas reacções:



Os enzimas que catalizam as duas reacções são conhecidos, respectivamente, por transaminase glutâmica-oxalacética (GOT) e transaminase glutâmica-pirúvica (GPT). Qualquer delas tem como coenzima a vitamina B<sub>6</sub>.

A transaminase glutâmica-oxalacética encontra-se em notável quantidade no miocárdio, fígado, músculos estriados, rim e pâncreas, por ordem decrescente de concentrações. A transaminase glutâmica-pirúvica tem, em cada tecido, uma concentração inferior à da GOT, mas oferece a particularidade de ser muito mais abundante no fígado que no miocárdio, ao contrário daquela. Como a concentração de qualquer dos enzimas é enormemente maior nos tecidos que no soro, compreende-se que a taxa sanguínea reflecta com sensibilidade o que de anormal se passa naqueles.

Os processos de degradação e excreção das transaminases ainda não são conhecidos. Sabe-se, porém, que nem a oligúria, nem a urémia provocam necessariamente a elevação da sua taxa sanguínea.

São estas as duas transaminases cuja determinação no soro (SGOT e SGPT) hoje utilizamos na clínica. As técnicas de dosagem são relativamente simples, não é sequer necessário que o doente esteja em jejum e as cifras não se alteram pela permanência do soro à temperatura ambiente durante 24 horas, ou a 4° durante cinco dias. Mas é necessário evitar a hemólise e separar rapidamente o soro. Consideramos normais as taxas  $\leq 40$  U para a SGOT e  $\leq 35$  U para a SGPT.

As numerosíssimas investigações levadas a cabo mostram que as transaminases não reflectem propriamente a função hepática, nem se correlacionam portanto directamente com o comportamento dos clássicos testes funcionais. Elas traduzem essencialmente a lesão da célula hepática, da qual constituem porventura o mais sensível e precoce dos índices.

Nas hepatites agudas por virus (hepatite infecciosa, hepatite do soro, hepatite da mononucleose infecciosa), a lesão difusa e aguda da totalidade das células hepáticas produz uma elevação impressionante das transaminases. Esta elevação é mais acentuada ainda para a SGPT, a não ser quando a hepatite se faz acompanhar de hiperglobulinémia, em consequência da gravidade do insulto ou da preexistência de uma lesão hepática, casos em que a SGOT se eleva mais fortemente que a SGPT. As taxas alcançam valores 10 a 100 vezes superiores ao normal. A elevação é precoce, surgindo em pleno período prodrómico, quando os outros testes são ainda normais. Depois, a taxa vai subindo, até atingir o acme quando a doença está no auge, para descer pro-

gressivamente com a melhoria do doente, reatingindo o normal 1 a 2 meses após o início da enfermidade. Só em caso de hepatite fulminante, com atrofia hepática aguda, as transaminases podem baixar enquanto o doente piora.

Este é o curso das transaminases nas hepatites que evoluem normalmente. Se ele for entrecortado por uma elevação secundária, é sinal de que houve complicações, recaída ou evolução para a cronicidade.

Nas hepatites tóxicas, o comportamento das transaminases é paralelo. Dentro das 24 horas que se seguem à exposição, a taxa eleva-se, atingindo por vezes valores extraordinários, da ordem das 27.000 U. Terminada a exposição, os valores caem rapidamente. Ao contrário do que acontecia nas hepatites por vírus, a subida é geralmente mais pronunciada para a SGOT que para a SGPT.

Nas icterícias por obstrução extra-hepática, observa-se geralmente (cerca de 75 % dos casos) uma elevação moderada das transaminases, sobretudo da SGPT, traduzindo provavelmente o sofrimento hepático secundário à obstrução, embora alguns admitam que reflecte a supressão da via biliar de eliminação, que aliás não está provada. A SGOT anda geralmente por 40 a 300 U, e a SGPT por 50 a 400 U. Removido o obstáculo, as taxas descem habitualmente ao normal dentro de uma a duas semanas.

As transaminases também podem prestar bons serviços na diagnose diferencial das icterícias no período pós-natal. É preciso saber que, nessa idade, os seus valores são normalmente mais altos: 13 a 120 U para a SGOT e 12 a 90 U para a SGPT. Na icterícia fisiológica e nas icterícias hemolíticas, os valores mantêm-se normais, com excepção das crises hemolíticas muito severas, em que a SGOT pode atingir 300 U. Também não sofrem alterações nas icterícias associadas a processos infecciosos. Na obstrução biliar, observa-se uma elevação progressiva e lenta, que entretanto não excede 800 U. Na hepatite aguda, a subida é rápida e pronunciada, ultrapassando 800 U.

Na clínica, tem-se aproveitado a determinação das transaminases sobretudo para o diagnóstico das afecções hepáticas. Contudo, é indispensável conhecer também o seu comportamento noutras situações mórbidas, particularmente nas doenças do coração e dos músculos, não só para colheita de ensinamentos semiológicos nesses sectores da patologia, como ainda para saber interpretar correctamente a situação nos hepáticos.

Em Cardiologia, a determinação da SGOT é hoje correntemente usada para o diagnóstico do enfarte do miocárdio. A determinação é tão sensível, que pode revelar enfartes com menos de 1 g. A elevação da SGOT surge 6 a 12 horas após a oclusão coronariana, atinge o auge dentro de 24 a 48 horas e regressa ao normal entre o 4.º e o 7.º dia. Os valores atingidos ultrapassam 2 a 15 vezes a taxa normal. Estas são cifras médias, pois a amplitude da subida e a sua duração mostram-se geralmente proporcionais ao tamanho do enfarte e ao grau de necrose miocárdica. A SGOT só excepcionalmente se altera na isquemia simples, sem necrose, no status anginosus, nas pericardites, nas embolias e enfartes pulmonares e na cardite reumática.

O comportamento da SGPT é muito diferente, circunstância de inestimável interesse, tanto para o cardiologista como para o hepatologista. Com efeito, não se acha em regra alterada no enfarte do miocárdio, a não ser quando muito extenso, ou quando o fígado sofre secundariamente, em consequência de uma anoxia prolongada.

No domínio da patologia muscular, deve referir-se que traumatismos extensos ou cirúrgicos podem ocasionar uma certa elevação das transaminases, particularmente da SGOT. Foi igualmente verificado o aumento da SGOT na distrofia muscular progressiva, distrofia muscular pseudo-hipertrofica e dermatomiosite. Pelo contrário, os valores não se alteram na esclerose lateral amiotrófica, atrofia muscular progressiva, miastenia grave e afecções reumáticas.

Têm sido ainda assinaladas elevações das transaminases, posto que inconstantes, irregulares e discretas, em diversas afecções, particularmente na pancreatite aguda e em lesões cerebrais extensas, por hemorragia ou trombose. É também possível que grandes enfartes renais possam ter efeito semelhante. Uma vez ou outra, têm sido encontrados valores altos em vários síndromas hemolíticos. Nos cardíacos, a transaminase pode estar aumentada, por vezes intensamente, por necrose aguda centro-lobular do fígado, a qual parece relacionada sobretudo com a hipotensão sistémica, mais do que propriamente com a insuficiência direita.

Os elementos até agora indicados, visam destrinçar as icterícias obstrutivas das parenquimatosas pondo em evidência, por meios bioquímicos, a lesão da célula hepática. Há, porém, um outro grupo de testes que pretende auxiliar a diferenciação identificando a obstrução biliar.



A este tipo pertencem as dosagens sanguíneas do colesterol total e de certos fermentos. Quanto à do colesterol, embora uma elevação pronunciada, para além dos 3 g<sup>o</sup>/<sub>100</sub>, tenha o seu interesse semiológico, já antes assinalámos as numerosas limitações do processo (v. pg. 62). Pelo que se refere aos enzimas, a par da fosfatase alcalina, que é já clássica, dispomos hoje sobretudo da 5-nucleotidase e da leucina-aminopeptidase.

O valor propedêutico da fosfatase alcalina foi recentemente revisto por Gutman num artigo excelente, que vamos respigar. Os aspectos fisiopatológicos foram já analisados (v. pg. 33). Encaremos agora o seu contributo clínico.

No adulto, consideram-se valores normais da fosfatase alcalina no soro 1 a 4 U Bodansky, ou 3 a 13 U King-Armstrong. Na criança em crescimento, os valores são mais altos e mais variáveis, 5 a 14 U Bodansky.

Na clínica hepatológica, a determinação da fosfatase alcalina é sobretudo preciosa como índice da permeabilidade biliar. Assim, na obstrução biliar extra-hepática, a fosfatase alcalina excede 10 U B (ou 30 U K-A) em 85 % dos casos. Quando a obstrução é devida a neoplasia (da cabeça do pâncreas, do colédoco ou da vesícula), a taxa eleva-se para 94 % baixando a 76 % nas obstruções benignas (cálculo ou estenose). Em certos casos de coledocolitíase com nula ou escassa hiperbilirrubinémia, um valor claramente elevado da fosfatase alcalina pode constituir uma indicação preciosa.

A hiperfosfataseémia observa-se igualmente com frequência notável quando a obstrução biliar é intra-hepática, quer haja ou não hiperbilirrubinémia. Isto sucede sobretudo nas lesões tumorais malignas, menos consistentemente nos processos granulomatosos e infiltrativos do fígado (sarcoideose, tuberculose, amiloidose, doença de Hodgkin, leucoses, etc.). A hiperfosfataseémia pode constituir a primeira indicação da participação hepática.

Por muito valor que possua como índice de obstrução biliar, a dosagem da fosfatase alcalina tem igualmente as suas limitações. Mesmo dentro da hepatologia, podemos observar elevações em processos não obstrutivos. Assim sucede, com regularidade e nitidez, na colostase intra-hepática. Tal acontece também, embora a elevação seja mais inconstante e discreta (< 10 U B), nas hepatites agudas. Como deixámos entrever atrás, não distingue se a obstrução é intra ou extra-hepática. Finalmente, os valores são interferidos pela patologia óssea, já que a fosfataseémia se eleva quando há uma hiperactividade de

número apreciável de osteoblastos ou condrócitos. Por esta mesma razão, não permite destringer as metástases hepáticas das metástases ósseas.

Apesar de tudo, se o clínico estiver consciente destas limitações, a determinação da fosfatase alcalina constitui ainda o teste clássico mais sensível de que pode dispor para reconhecer a existência de um obstáculo ao livre curso da biliar. É sem dúvida mais fiel que a hipercolesterolemia e mais sensível que a hiperbilirrubinemia.

Foi exactamente o justo prestígio alcançado pela dosagem da fosfatase alcalina que fez nascer o interesse por qualquer novo método que lhe imitasse as virtudes, sem participar dos seus inconvenientes. A 5-nucleotidase pode vir a provar que preenche estes requisitos. Como já dissemos no capítulo da «Fisiopatologia», trata-se de uma fosfatase específica, que apenas ataca os nucleótidos que contêm um fosfato esterificado no carbono-5 da pentose.

Nas afecções hepato-biliares, a 5-nucleotidase parece comportar-se como a fosfatase alcalina: elevação discreta nos processos parenquimatosos, subida nítida nas lesões obstrutivas. Embora possam observar-se, uma vez por outra, dissociações de comportamento entre os dois enzimas, as suas variações fazem-se em regra paralelamente.

A grande vantagem da 5-nucleotidase sobre a fosfatase alcalina reside no facto de não ser influenciada pela actividade osteoblástica. Por isso, as cifras da criança são semelhantes às do adulto e a patologia óssea não afecta os valores da 5-nucleotidasemia. Quer dizer, a 5-nucleotidase parece, pelo menos, tão sensível como a fosfatase alcalina e mais específica do que ela. Veremos se a experiência confirma estas esperanças. Nós próprios a temos ensaiado e dentro em pouco daremos as nossas impressões.

Papel semelhante poderia ser desempenhado pela leucina-aminopeptidase, um fermento proteolítico ensaiado nos últimos anos. O seu teor sanguíneo eleva-se com grande frequência na obstrução biliar, sobretudo quando de causa maligna. Nas hepatites, a subida é apenas moderada. Quer dizer, comporta-se à semelhança da fosfatase alcalina, mas seria mais sensível do que ela, possuindo, como a 5-nucleotidase, a vantagem de não ser afectada pela patologia óssea. Dois pontos merecem um reparo. No fim da gravidez e no período inicial do puerpério, mesmo normais, a leucina-aminopeptidase eleva-se, pelo que a sua dosagem não poderá ser então valorizada. Segundo alguns autores, a dosagem da leucina-aminopeptidase é o melhor teste de que dispomos para o diagnóstico das metástases hepáticas, nos indivíduos anictéricos.

Nós próprios possuímos alguma experiência destes dois novos fermentos, que estudámos em comparação com a clássica fosfatase alcalina. Brevemente publicaremos, em detalhe, os nossos resultados. Até ao momento presente, fica-nos a impressão de que os três enzimas se comportam quase sempre paralelamente, tendo todos eles as suas limitações.

Assim, se nos guiarmos pelos valores normais [1 a 4 UB para a fosfatase alcalina; 0 a 1,05 UB para a 5-nucleotidase (nossos valores), e 96 a 332 UG para a leucina-aminopeptidase (nossos valores)], encontraremos, com frequência, cifras elevadas nas hepatites. Com efeito, tomando como padrões aquelas taxas, achámos teores excessivos de FA em 100 % das icterícias obstrutivas e em 75 % das hepatites. Para a 5-nucleotidase, as taxas foram, respectivamente, de 91,4 % e de 62,5 %; e para a LAP, de 94,2 % e de 62,5 %.

Como as elevações são nitidamente mais acentuadas nas icterícias obstrutivas, estabeleceu-se há muito, para a FA, um limiar de diferenciação, que foi empiricamente colocado nas 10 U. Adoptando-o, a taxa de positividade nas hepatites baixa de 75 % para 12,5 %, mas igualmente nas obstruções ela desce de 100 % para 84,8 %. Portanto, a prova tem a sua margem de erro, muito embora seja altamente discriminativa.

O mesmo se passa, quer nos parecer, com a 5-N e a LAP, mas não podemos ainda estabelecer o limiar de diferenciação, nem fornecer percentagens exactas. Se a nossa impressão actual vier a confirmar-se, estes dois fermentos merecem entrar no arsenal semiológico, por terem, sobre a fosfatase alcalina, a vantagem de não se deixarem influenciar pela patologia óssea.

Embora as dosagens dos três enzimas citados (FA, 5-N e LAP) pareçam mais sensíveis que a determinação da bilirrubinémia, como índice de obstrução biliar, a normalidade dos valores obtidos não autoriza a arredar definitivamente a hipótese. Por exemplo, o nosso doente J. A. R., referido a pg. 36, antes da intervenção não estava icterico, tinha uma bilirrubinémia de 3,7 mg %, FA de 4,5 UB, 5-N de 0,75 U e LAP de 244 U; isto é valores normais dos dois últimos fermentos e fosfatase alcalina no limiar da anormalidade. Contudo, a intervenção confirmou o diagnóstico posto, ao mostrar a presença de um cálculo na porção terminal do colédoco.

Na diagnose diferencial entre icterícias parenquimatosas e obstrutivas, além da consideração individual das várias provas citadas, alguns autores têm procurado apreciar o comportamento simultâneo

de algumas delas, definindo determinados coeficientes, que reputam valiosos.

Assim, De Ritis insiste muito no interesse semiológico da relação SGOT/SGPT, para o diagnóstico das hepatites virais. Aquele cociente, que normalmente andaria à roda de 1.24, inverter-se-ia nitidamente, baixando para valores da ordem de 0,64 e mantendo-se persistentemente invertido na fase de recuperação, quando os valores absolutos se aproximam do normal, de molde a permitir inclusivamente um diagnóstico retrospectivo. A associação de taxas muito elevadas das transaminases, com a inversão do cociente, seria praticamente patognomónica da hepatite viral. Nem todos, porém, têm a crença de De Ritis.

Goldstein, Seligson e Bockus, por seu turno, consideram muito valiosa a soma da transaminase glutâmica-oxalacética com o ferro sérico. Quando igual ou superior a 400, seria sinal quase certo de icterícia parenquimatosa.

Finalmente, Latner e Smith põem em destaque o valor da relação SGOT/fosfatase alcalina para a diagnose diferencial das icterícias. Como a transaminase e a fosfatase se comportam inversamente nas icterícias parenquimatosas e obstrutivas, a divergência ganhará maior realce se aplicarmos um índice em que ambos os fermentos intervenham. Quase três quartos dos casos com lesão parenquimatosa apresentavam uma relação igual ou superior a 7 (FA expressa em unidades King-Armstrong). Apenas 7% dos casos com obstrução extra-hepática tinham valores similares e em todos eles havia certeza ou suspeita de rebate hepático. Por outro lado, mais de metade das icterícias obstrutivas extra-hepáticas tinham relações iguais ou inferiores a 3, cifras que não se encontravam nas icterícias parenquimatosas. Portanto, quando a relação SGOT/FA excede 7, com muita probabilidade trata-se de icterícia parenquimatosa. Com valores abaixo de 3, deve tratar-se de icterícia obstrutiva extra-hepática. Cifras entre 3 e 7, têm pouco valor diagnóstico.

Recentemente, e no âmbito da expansão adquirida pelos radio-isótopos em Medicina, vimos propor a prova da trioleína marcada para a diagnose diferencial das icterícias parenquimatosas e obstrutivas.

Inicialmente concebida para o estudo da digestão e absorção das gorduras, a prova consiste na administração oral de trioleína marcada com  $I_{131}$ , seguida de determinação da curva de radioactividade

sanguínea e, eventualmente, de dosagem da radioactividade nas fezes das 48 a 72 horas subsequentes.

Nas icterícias obstrutivas, achar-se-ia quase sempre uma curva achatada, particularmente nas oclusões devidas a lesão pancreática. Pelo contrário, nas icterícias parenquimatosas, a curva seria habitualmente normal.

A técnica não é infalível e exige apetrechamento só encontrado em grandes hospitais. Por outro lado, a curva da radioiodémia pode ser falseada por um esvaziamento gástrico retardado, pelo que é sempre conveniente confirmar os dados sanguíneos pela dosagem da radioactividade nas fezes.

Como é do conhecimento geral, as provas de eliminação de corantes (bromossulfaleína ou rosa bengala) executadas segundo a técnica clássica, dão resultados anormais, tanto nas icterícias parenquimatosas como nas formas obstrutivas. Alguns autores estão, todavia, procurando tirar partido de certas variantes dessas provas.

Assim, alguns orientam-se para o estudo dos metabolitos da bromossulfaleína. O fígado não se limita a captar este corante do sangue e a excretá-lo com a bilis. Entre um e outro passo, dá-se uma conjugação, que parece fazer-se essencialmente com a cisteína ou o glutatião. Ora o estudo diferencial da bromossulfaleína livre e da forma conjugada, no soro, permitir-nos-ia distinguir as formas parenquimatosas, em que a insuficiência de captação e conjugação deixa acumular no sangue preponderantemente bromossulfaleína livre; e as formas obstrutivas, em que a dificuldade está na eliminação, pelo que aparecem no soro, por regurgitação, quantidades apreciáveis de bromossulfaleína conjugada. A ideia é curiosa e tem lógica, mas não deu ainda as suas provas na prática clínica.

Outro artifício, a que já fizemos referência (v. pg. 47), consiste em averiguar se o corante injectado aparece no duodeno e, em caso afirmativo, quanto tempo leva a fazê-lo. Uma simples tubagem duodenal, aliada à injeccção endovenosa do produto, permite obter a informação. Normalmente, o corante surge ao cabo de 7 a 20 mn, e o mesmo acontece nas icterícias parenquimatosas. Nas icterícias obstrutivas, pelo contrário, o corante aparece tardiamente — 25 a 45 mn — se a oclusão for incompleta, e não chega a mostrar-se quando a obstrucção é total.

Também já fizemos uma primeira referência (v. pg. 47) aos dados que é possível obter, dentro da mesma ideia, com a utilização do rosa bengala marcado com iodo radioactivo. Na destriça entre icterícias

parenquimatosas e obstrutivas, o elemento fundamental é o tempo de chegada do rosa bengala ao intestino, que se interpreta como na técnica que utiliza a tubagem.

Quanto aos métodos radiológicos, possuem grandes limitações, como já referimos (v. pg. 49). Não se empregam, em geral, quando a bilirrubina excede os 50 mg<sup>o</sup>/<sub>100</sub>. Quer a colecistografia oral, quer a colangiografia endovenosa, podem ser negativas na icterícia parenquimatosas, devido à insuficiência hepática, pelo que só podemos valorizá-las quando positivas. A colangiografia transhepática percutânea e a colangiografia peritoneoscópica só raramente serão necessárias e não deixam de envolver alguns riscos.

Finalmente, dispomos ainda da peritoneoscopia e da punção-biopsia. A primeira é muito louvada por alguns autores, como Caroli e, além dos elementos visuais que fornece, permite executar uma biópsia controlada. No entanto, quando a dúvida se estabelece entre a obstrução biliar e a icterícia por hepatite, como se trata de processos que, a afectarem o fígado, o fazem de maneira difusa, a punção-biopsia cega é habitualmente satisfatória e permite quase sempre distinguir as duas situações. Simplesmente, como tem os seus perigos, não deve empregar-se indiscriminadamente, mas apenas nos raros casos que não é possível resolver doutra forma.

#### f) *Icterícias por colostase intra-hepática*

A colostase intra-hepática é um síndrome de individualização relativamente recente, mas que possui hoje inegável relevância clínica, pela sua frequência, cada vez maior, e pelas dificuldades de diagnose que tantas vezes levanta.

Trata-se de uma situação em que a bÍlis aparece estagnada dentro do fígado, sem que se comprove a existência de obstrução a nível da árvore biliar. A sua patogenia é ainda obscura, como tivemos ocasião de discutir no primeiro capítulo (v. pg. 16).

A etiologia é múltipla, estando hoje bem averiguadas, pelo menos, quatro causas possíveis: vírus da hepatite, certas drogas, a gravidez e o alcoolismo.

Habitualmente, os vírus da hepatite, sejam do tipo A ou B, provocam lesões parenquimatosas nítidas e difusas, que constituem o substrato histopatológico da hepatite infecciosa e da hepatite do soro, respectivamente, aliás indistinguíveis entre si. Uma que outra vez, porém, as alterações do hepatócito são nulas ou extremamente discre-

tas e o que se constitui é um quadro de colostase intra-hepática. A frequência com que isto sucede é diversamente apreciada pelos autores e provavelmente varia de uns surtos para outros. Em regra, anda à volta dos 5 %, mas há epidemias de hepatite viral em que a percentagem de formas colostáticas se apresenta excepcionalmente elevada (46 % na epidemia descrita por Dubin et al.), talvez por variação da estirpe em causa, menos provavelmente por alterações do terreno.

Quanto às colostases de origem medicamentosa, a sua frequência cresce assustadoramente, devido ao uso, cada vez mais vulgar, da quimioterapia, mormente dos psico-fármacos. Eis algumas das drogas-incriminadas: clorpromazina, promazina, mepazina, proclorperazina, ectilureia, metiltestosterona, noretandrolona, metilestrenolona, noretindrona, Tofranil, Librium, Carbarsona, metimasol, tiouracilo, clorpropamida, ácido paraminossalicílico, penicilina, nitrofurantoína, fenindiona, fenilbutazona, clorotiazida, dinitrofenol, cinchofena, sulfadiazina, sulfanilamida.

A propensão destas várias drogas para ocasionar a colostase é muito diferente. Com algumas, é extremamente rara; com outras, frequente. Na prática, devemos preocupar-nos sobretudo com a clorpromazina e substâncias aparentadas, e com a metiltestosterona e similares.

As drogas do primeiro grupo, com grande relevo da clorpromazina, parecem induzir a colostase por um mecanismo alérgico. Nesse sentido advogam o possível aparecimento de febre e erupções cutâneas, e de eosinofilia sanguínea e hepática, e a falta de correlação entre a dosagem e a eclosão da icterícia, que pode surgir após uma única ingestão. A colostase observa-se em 1 a 2 % dos indivíduos que recebem a droga, contribuindo portanto com um contingente vultuoso, dado que milhões de pessoas tomam actualmente clorpromazina. Quase sempre a icterícia surge nas primeiras quatro semanas, e em regra com início agudo. Costuma durar uma a quatro semanas e termina pela cura completa, mas há casos que se arrastam meses ou mesmo anos e o resultado final pode ser desfavorável, admitindo alguns que é susceptível de conduzir à morte por coma hepático ou à cirrose biliar. Por outro lado, meses ou mesmo anos depois de desaparecida a icterícia, podem persistir apreciáveis anomalias laboratoriais (fosfatase alcalina, colesterol, bromossulfaleína) e lesões hepáticas mais ou menos nítidas.

A metil-testosterona e outros esteróides com um grupo alquilo no carbono 17 do núcleo esteróide, parecem conduzir à colostase por um mecanismo tóxico, em estreita dependência da dosagem. A icterícia costuma surgir ao cabo de 2 a 3 meses, e não há sintomas de índole

alérgica, nem eosinofilia sanguínea ou hepática. A incidência da icterícia não chega a atingir 1%. Alguns autores começam a recear o uso do novo contraceptivo de administração oral, noretinodrel, por ser também um esteróide alquilado no carbono 17 e por se prever um uso prolongado em número elevadíssimo de pessoas. Ainda não há casos provados de icterícia atribuíveis ao produto, mas já se demonstrou que é capaz de originar retenção da bromossulfaleína. No inquérito etiológico da icterícia, não deve, pois, ser esquecido.

No último trimestre da gravidez (raramente mais cedo), pode instalar-se igualmente um quadro icterico por colostase intra-hepática, a chamada icterícia idiopática da gravidez ou icterícia recorrente da gravidez. Habitualmente precedida e acompanhada de prurido, por vezes severo, não costuma provocar quaisquer outras queixas. Quase sempre o quadro se repete em gestações ulteriores, com as mesmas características. O prognóstico é excelente, já que a icterícia, discreta, desaparece habitualmente dentro de duas semanas após o parto, sem deixar sequelas. Há apenas um perigo a evitar, as hemorragias por aumento do tempo de Quick, designio que facilmente se alcança com a administração parenteral de vitamina K.

A patogenia é obscura, mas relaciona-se provavelmente com factores endócrinos, aproximando-se da icterícia provocada por certos esteróides. Talvez uma acumulação excessiva de esteróides endógenos alquilados no carbono 17, ou a sua formação, normal embora, num organismo portador de um defeito congénito sub-clínico do metabolismo bilirrubínico, possa explicar a icterícia.

A colostase da gravidez é talvez mais frequente do que se supõe. Mesmo na ausência de icterícia, a atenção prestada a todos os casos de prurido e a execução sistemática de provás laboratoriais adequadas no período final da gravidez, revelariam provavelmente muitas formas sub-clínicas. Por outro lado, não é impossível que alguns casos não identificados possam evoluir para a cirrose biliar chamada primitiva, cuja prevalência na mulher é bem conhecida.

O alcoolismo pode também, posto que raramente, através de fenómenos agudos de esteatose e necrose do fígado, originar um quadro de colostase intra-hepática, com icterícia.

A par dos episódios de colostase intra-hepática mais ou menos seguramente atribuíveis a virus, drogas, gravidez ou álcool, outros há cuja causa não transparece e que, por enquanto, teremos que considerar idiopáticos. Talvez sejam habitualmente devidos a infecção viral, para a qual não possuímos ainda meios de diagnóstico específico, mas



não é impossível que, pelo menos alguns, tenham uma etiologia diferente.

Alguns autores descreveram, recentemente, uma forma curiosa, que, além de idiopática, se mostra recorrente. Summerskill e Walshe relataram dois doentes, sem ligações familiares, em que a colostase se manifestou por repetidos ataques de icterícia e prurido, durando meses ou anos, com intervalos de perfeita normalidade. Por seu turno, Tygstrup publicou dois outros casos, em rapazes possivelmente aparentados, cujos episódios de colostase intra-hepática começaram, quando tinham, respectivamente, 1 e 2 anos de idade. As principais diferenças, em relação aos casos de Summerskill e Walshe, residiam no possível carácter familiar, no início precoce e no apreciável rebate geral, durante as crises. De Groote et al. e Schapiro e Isselbacher, juntaram, respectivamente, 2 e 1 exemplares à casuística deste curioso síndrome.

Merecem igualmente uma palavra de comentário as eventuais relações da colostase intra-hepática com a chamada cirrose biliar primitiva. Esta entidade é tão antiga quanto obscura. Provavelmente, corresponde já à «cirrose hipertrófica com icterícia crónica», descrita por Hanot em 1876, e muitas vezes ainda hoje designada por cirrose de Hanot. Deve coincidir também com a cirrose biliar xantomatosa, apresentada por Tannhauser como devida a uma alteração primária do metabolismo do colesterol, com obstrução dos ductos intra-hepáticos por lesões ateromatosas, quando hoje se sabe que o dismetabolismo lipídico e as suas manifestações clínicas e bioquímicas são, na realidade, secundários. Watson e Hoffbauer, por seu lado, chamaram-lhe cirrose biliar colangiolítica, postulando uma lesão viral dos colangiólolos, que nunca pôde ser provada. Modernamente, tende a prevalecer o título de cirrose biliar primitiva. Sherlock, porém, lembrando que o processo só numa fase tardia merece, em rigor, a designação de cirrose, prefere chamar-lhe icterícia obstrutiva intra-hepática crónica. Contudo, também esta designação me parece sujeita a crítica, já que não está provado o mecanismo obstrutivo da icterícia. Talvez fosse mais apropriado chamar-lhe colostase intra-hepática crónica primitiva.

A etiologia é desconhecida, falando-se de causa virusais, medicamentosas, endócrinas, etc., sem que alguma delas tenha sido seguramente provada. Discute-se, particularmente, se a colostase intra-hepática aguda, de origem viral ou medicamentosa, pode evoluir para esta situação. Alguns autores têm publicado casos em que a transição se afigura indiscutível, mas, na grande maioria, a origem não parece ser essa.

O processo observa-se quase sempre na mulher, e em regra dos 35 aos 70 anos. O início é insidioso, quase sempre marcado por prurido, que pode preceder a icterícia de meses ou anos. O estado geral mantém-se bom e as queixas são escassas ou nulas, excepção feita para os sinais correntes de obstrução biliar. Desde cedo que se descobre uma apreciável hipertrofia do fígado e do baço, especialmente daquele. No fim da evolução, que costuma prolongar-se por vários anos, surge o período de cirrose franca, com manifestações de hipertensão portal e de insuficiência hepática.

A diagnose diferencial é sobretudo difícil com a colostase intra-hepática e com a icterícia obstrutiva extra-hepática. Em relação à primeira, basear-nos-emos principalmente no início insidioso, na hepato-esplenomegália e nas alterações histológicas demonstráveis pela punção-biópsia (acentuada reacção infiltrativa e fibrose dos espaços de Kiernan, mais tarde lesões cirróticas). Da obstrução extra-hepática distinguem-na sobretudo os caracteres clínicos e a histologia (nunca há lagos biliares, nem trombos biliares nos ductos dos espaços de Kiernan). Contudo, a destrinça definitiva exige muitas vezes o recurso à laparotomia com colangiografia.

A confusão entre a icterícia por colostase intra-hepática e a icterícia obstrutiva extra-hepática é muito fácil e algo perigosa, já que pode conduzir a uma laparotomia desnecessária e arriscada, pois alguns casos de morte parecem dever ser-lhe atribuídos.

Com efeito, a colostase intra-hepática reveste-se de todos, ou quase todos os atributos da icterícia obstrutiva. Clinicamente, urinas escuras, fezes descoradas e prurido. Sob o ponto de vista bioquímico, positividade dos testes de obstrução biliar e negatividade das provas de lesão parenquimatosa. Como podemos, então, fazer a destrinça? Torna-se necessário valorizar todos os elementos, e particularmente alguns que se mostram mais expressivos.

Em primeiro lugar, o inquérito etiológico. É indispensável averiguar se o doente esteve sujeito a alguma causa possível de colostase intra-hepática (contacto com casos de hepatite, transfusões ou injeções recentes, utilização de certas drogas, alcoolismo, gravidez).

O começo é em regra mais brusco e muitas vezes marcado pelos sintomas prodrómicos usuais da hepatite. Pode haver dores, mas não costumam ter as características da cólica hepática. É frequente haver febre de início, porém não toma o carácter intermitente da febre bilio-séptica observada na obstrução biliar com colangite secundária.

A esplenomegália é mais frequente que na obstrução extra-hepática, mas a vesícula não aparece distendida.

Do lado da bioquímica, o tom geral é semelhante ao que se observa nas icterícias obstrutivas. Contudo, algumas divergências têm sido apontadas, capazes de auxiliar-nos na diferenciação.

Assim, alguns autores chamam a atenção para a seromucoidemia, que, na colostase intra-hepática, seria baixa, a exemplo do que sucede nas hepatites, e contra o que se observa nas obstruções extra-hepáticas. Não é, contudo, essa a nossa experiência, já que costumamos observar valores altos tanto na icterícia obstrutiva, como na colostase intra-hepática.

A soma da SGOT com a sideremia poderia igualmente ajudar-nos, sendo superior a 400 na colostase intra-hepática e inferior a 400 na obstrução extra-hepática. As exceções, porém, não são raras, sobretudo nas colostases medicamentosas.

Um outro fermento, infelizmente ainda pouco explorado, comportar-se-ia também diferentemente nas duas hipóteses: a dehidrogenase isocítrica, normal na icterícia obstrutiva ( $\leq 250$  U), alta nas colostases e nas hepatites.

Também a curva da radiolipidemia, a que atrás fizemos referência (v. pg. 74), se comportaria, na colostase intra-hepática, à maneira do que sucede nas hepatites, isto é, normalmente, em contraste com a curva achatada das obstruções extra-hepáticas.

Talvez mais valiosas que qualquer das anteriores são as provas de eliminação de corantes, coadjuvadas por alguns artifícios já anteriormente descritos. Combinando a injeção endovenosa de bromossulfaleína com a tubagem duodenal, pode-se calcular o tempo de aparecimento do corante no intestino, normal na colostase intra-hepática (7 a 20 mn), aumentado na obstrução extra-hepática parcial ( $> 25$  mn), indeterminável na obstrução completa. A prova do rosa bengala radioactivo permite calcular também o tempo de aparecimento do corante, embora por um processo diferente, e autoriza deduções análogas. Igualmente, nesta prova, o estudo das curvas de radioactividade determinadas na cabeça, na região hepática e no abdómen, fornece elementos valiosos. Como a captação do rosa bengala é feita exclusivamente pelo fígado, as duas primeiras curvas são simétricas, e basta usar uma delas. Em regra, a contagem cefálica mostra uma descida pequena na colostase e uma queda nítida na obstrução extra-hepática. Há, porém, uma apreciável sobreposição de valores, sobretudo nas formas impuras, pelo que é de toda a conveniência determinar também

a curva abdominal e a sua resposta à administração de leite (que estimula o fluxo biliar e faz contrair a vesícula). Na colostase, a contagem abdominal eleva-se após a ingestão do leite, mas na obstrução não há subida significativa.

Alguns autores atribuem grande valor à peritoneoscopia, através dos dados que nos fornece sobre o estado do fígado, da vesícula, das vias biliares e doutras formações intra-abdominais. Já é, porém, uma técnica mais complexa, e nem sempre fornece elementos decisivos.

O exame radiológico pode ser de importância capital. As técnicas correntes, de colangiografia oral ou intra-venosa, apenas poderão ser valorizadas quando positivas, o que infelizmente não sucede muitas vezes. A colangiografia transhepática percutânea falha habitualmente na colostase intra-hepática. Pelo contrário, na icterícia obstrutiva, como as vias biliares, dentro do fígado, estão dilatadas, é fácil punccionar uma e pôr em evidência, pela injeccção do contraste, o estado da árvore biliar. Contudo, em face de icterícia acentuada, o processo envolve um risco de coleperitoneu, pelo que alguns autores só o aconselham como último recurso, e mesmo assim, apenas quando é possível operar o doente dentro de 3 horas. Se a colangiografia transhepática percutânea falha, a decisão radiológica só poderá basear-se na colangiografia peritoneoscópica.

Outro método de importância capital é, naturalmente, a punção-biopsia do fígado e Popper e Schaffner dão-nos uma boa descrição das imagens observadas na colostase intra-hepática.

«Histologicamente, observam-se três manifestações. A mais impressionante é a estase biliar, predominante na zona centro-lobular e traduzindo-se pela presença de trombos biliares nos canalículos, coágulos proteicos pigmentados de bÍlis nos hepatócitos, grânulos pigmentados de bÍlis nas células de Kupffer e acumulações extra-celulares de bÍlis (Fig. 17). Algumas células hepáticas circunvizinhas mostram rarefecção do citoplasma. A segunda característica é a infiltração dos espaços portais, edematosos, por mononucleares, com mistura variável de eosinófilos. As células dos ductulos proliferam no espaço portal e na zona periférica do parênquima e habitualmente estão rodeadas pelo mesmo tipo de exsudato. Eventualmente, os bordos dos espaços portais tornam-se indistintos e a lâmina limitante mostra-se desorganizada. A terceira característica é a necrose focal das células hepáticas, com substituição por mononucleares. Destas três imagens, apenas a primeira é considerada significativa, enquanto as outras são transitórias.

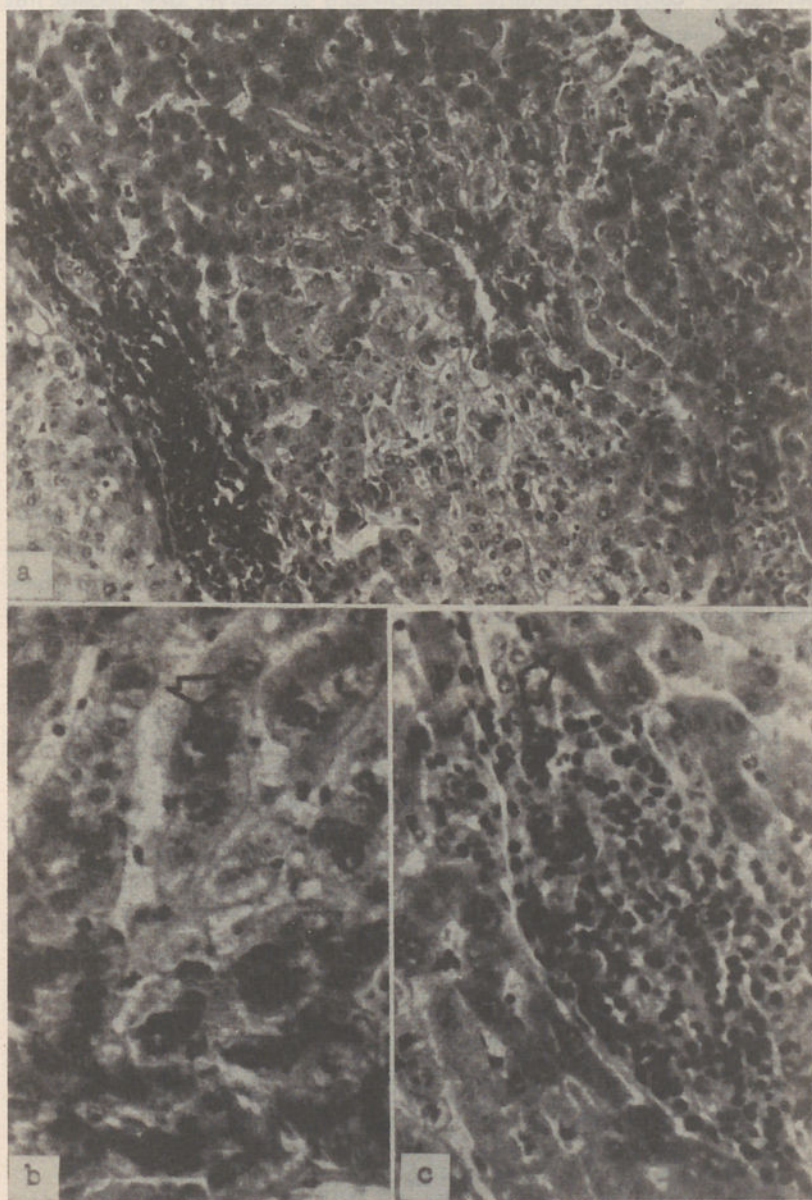


Fig. 17

O estudo histológico pode mesmo fornecer alguma achega à caracterização etiológica da colostase. Assim, nas formas devidas a hepatite, é corrente encontrar participação apreciável dos hepatócitos e infiltrados dos espaços de Kiernan; todas as transições são possíveis, entre a colostase pura e a hepatite pura. Nas formas medicamentosas, os infiltrados portais faltam por completo quando estão em causa determinadas drogas (metil-testosterona e similares). O mesmo sucede na colostase da gravidez. Quando a causa é o alcoolismo, são notáveis a esteatose e a necrose, ou pelo menos a primeira; aqui a punção-biópsia não só é particularmente expressiva, como preciosa, dado o risco muito grande que acompanharia uma intervenção cirúrgica.

As imagens típicas de obstrução extra-hepática são diferentes. Também se observa acumulação de pigmento biliar, sobretudo na zona centro-lobular, nos hepatócitos, nas células de Kupffer, sob a forma de trombos biliares nos canaliculos. Mas vêm-se também importantes extravasamentos de biliar na periferia do lóbulo e no próprio espaço portal, enfartos biliares na periferia do lóbulo e colostase, com trombos, nos próprios ductos do tracto de Kiernan. Há ainda uma notável proliferação de ductos biliares nos espaços portais. Com o prolongamento da obstrução, nota-se infiltração de mononucleares e polinucleares, bem como fibrose, nos espaços de Kiernan, com eventual propensão ulterior para a cirrose biliar (Fig. 18, 19 e 20).

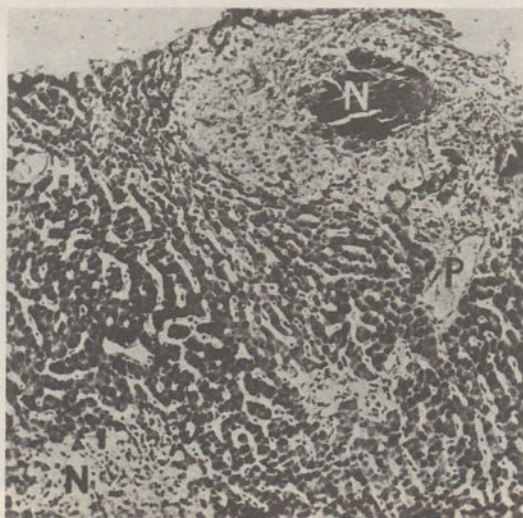


Fig. 18

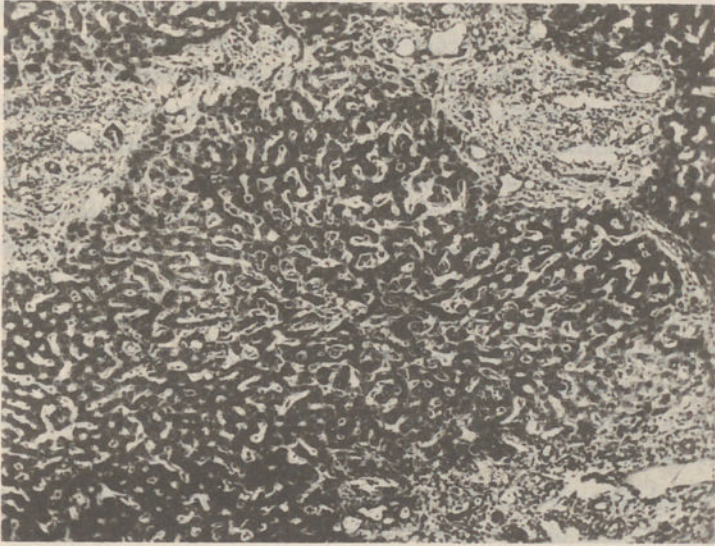


Fig. 19

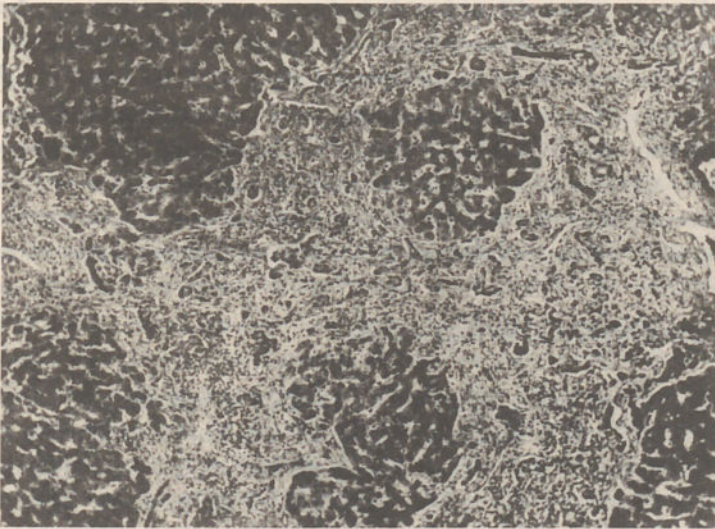


Fig. 20

Parece, pois, que a biópsia resolve facilmente o problema. Assim seria, se não tivesse limitações sérias. Com efeito, está contraindicada na presença de infecção, que poderia estender aos tecidos vizinhos, ao peritoneu, ou ao sangue. Por outro lado, os únicos critérios patognómicos da obstrução extra-hepática são os enfartes biliares, os extravasamentos de bÍlis nos espaços de Kiernan e a dilatação dos ductos portais. Estas imagens só se constituem tardiamente, depois da terceira semana, em consequência da hidrohepatose. Ora a mesma hidrohepatose, com dilatação das vias biliares intra-hepáticas, torna a biópsia arriscada, pelo perigo de coleperitoneu. Por outras palavras, nas três primeiras semanas a biópsia é inócua mas pouco esclarecedora; mais tarde é expressiva mas perigosa. No entanto, usando agulhas de pequeno calibre e técnicas rápidas, consegue-se reduzir substancialmente o risco de peritonite biliar.

Finalmente, um último critério tem sido proposto para a diagnose entre a icterícia obstrutiva e a colostase intra-hepática: a prova terapêutica com ACTH ou corticosteroides. Na colostase intra-hepática, a administração destas drogas provocaria uma queda rápida e intensa da bilirrubinémia, cujo mecanismo é ainda obscuro (acção anti-inflamatória, favorecedora do fluxo biliar? efeito anti-hemolítico? criação ou estimulação de uma via excretora adicional? acção colerética? diminuição da permeabilidade dos capilares biliares?).

Por ser mais prático, é preferível usar a prednisolona, na dose de 40 mg por dia, durante 6 dias. Considera-se que a prova é positiva quando houver uma baixa da bilirrubinémia igual ou superior a 40 %.

A prova tem, contudo, limitações insofismáveis. Se é certo que nas obstruções extra-hepáticas a baixa é mais discreta, ou mesmo nula, também costuma sê-lo nas colostases de causa medicamentosa. Verdadeiramente, só é de esperar consistentemente uma prova positiva na hepatite de forma colostática, e mesmo esta faz por vezes excepção.

## V — DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

É evidente que o diagnóstico etiológico se mistura mais ou menos intimamente com a diagnose diferencial, versada no capítulo anterior. De facto, muitas das investigações levadas a cabo para distinguir a icterícia obstrutiva das outras modalidades de icterícia, fornecem já elementos de valor para a caracterização causal do processo. Contudo, por razões de ordem pedagógica e de metodologia clínica, devemos



escalonar, no nosso espírito, os dois problemas, tentando primeiramente demonstrar que se trata de uma icterícia obstrutiva e procurando em seguida averiguar a causa da obstrução.

Partamos, pois, do princípio que a primeira questão está resolvida. Isto é, seguindo as normas apontadas no capítulo anterior, convençemo-nos de que o nosso doente sofria, realmente de uma icterícia obstrutiva. Como chegar, agora, ao diagnóstico etiológico?

Apontámos, no capítulo III, as causas da obstrução biliar. São múltiplas, mas muitas delas têm escassa relevância clínica, por serem muito raras, por só excepcionalmente originarem icterícia (em regra ligeira e breve), por ser a icterícia mero epifenômeno dentro do quadro geral da doença, por não haver dificuldade no diagnóstico, ou por este ser impossível sem o recurso à laparotomia. Estes casos têm um interesse relativamente pequeno, porque são poucos e porque, das duas uma: ou o clínico os resolve facilmente, ou têm que ser sujeitos a investigação especializada, em centro idóneo.

Pela sua frequência, pelas dificuldades que tantas vezes criam e pela necessidade de tomar decisões firmes em tempo oportuno, as três etiologias que mais importa focar são a litíase biliar e os tumores do pâncreas e das vias biliares.

Das três, a mais acessível ao diagnóstico é, sem dúvida, a litíase biliar. Na quase totalidade dos casos, o doente refere cólicas hepáticas mais ou menos típicas, que orientam imediatamente o diagnóstico. Caracterizada a icterícia como obstrutiva, resta provar a existência dos cálculos. Para esse fim, a primazia cabe aos métodos radiológicos. Começa-se, evidentemente, pelas técnicas simples, do tipo da colecistografia oral ou intravenosa. Se a icterícia for discreta (bilirrubinemia  $< 50 \text{ mg } \%$ ), a negatividade do exame é, já por si, muito sugestiva. Com icterícias mais intensas, não podemos valorizá-la, embora alguns autores afirmem a possibilidade de visualizar os cálculos, desde que se recorra a técnicas intensificadas e ao auxílio da tomografia.

Por via de regra, mesmo com exame radiológico negativo, a fenomenologia clínica é suficientemente expressiva para sancionar a laparotomia, sem outras preocupações semiológicas prévias. Há, porém, formas atípicas, como já referi no capítulo III. Nesses casos, poderá estar indicado recorrer a técnicas de exame menos usuais, como a peritoneoscopia e a colangiografia transhepática ou laparoscópica. Alguns autores atribuem muito interesse à tubagem duodenal, que pode revelar cristais de colesterol e massas de bilirrubinato de cálcio.

O diagnóstico do cancro do pâncreas é já consideravelmente mais difícil. Órgão profundo, quase inacessível à exploração física, originando em grande parte uma sintomatologia de empréstimo, proveniente dos órgãos vizinhos, e até hoje inexplorável radiologicamente, compreende-se que as suas lesões sejam duras de diagnosticar.

Porventura a primeira condição necessária para reconhecer o cancro do pâncreas é uma atitude de espírito, que consiste em pensar mais frequentemente nessa hipótese, mesmo na ausência de icterícia. Num indivíduo em idade oncológica, a eclosão de diabetes, e o aparecimento recente de perturbações dispépticas ou de alteração do funcionamento intestinal, que o exame radiológico não permite atribuir ao tubo digestivo, devem deixar-nos de sobreaviso. O mesmo se diz da flebite migratória e do síndrome depressivo, com insónias rebeldes.

Contrariamente às noções clássicas, não devemos considerar o cancro do pâncreas como afecção indolor. Com efeito, ele origina frequentemente dores, embora não costume provocar verdadeiras cólicas. As dores são em regra persistentes, localizadas ao epigastro, irradiando para trás e agravando-se com a rectificação da coluna, pelo que o doente muitas vezes anda curvado ou, na cama, evita o decúbito dorsal, sentando-se em flexão ou deitando-se lateralmente e meio enrolado.

A icterícia, quando surge, é quase sempre progressiva, com sinais de obstrução completa da via biliar. Não é, contudo, impossível observar uma atenuação passageira, se o tumor sofrer um processo de necrose, com redução de volume.

O exame físico não permite praticamente nunca sentir o cancro, mas fornece muitas vezes um elemento de grande valor, o sinal de Courvosier-Terrier. É certo que pode faltar, se a vesícula estiver simultaneamente doente e inextensível. É exacto que não é patognomónico, podendo surgir em qualquer oclusão biliar baixa. É verdade ainda que a sua verificação clínica é muitas vezes difícil, embora a laparotomia venha a mostrar uma vesícula distendida. Em minha opinião, porém, não é menos certo que muitas vezes se não reconhece porque não se procurou com o devido cuidado. Repetidas vezes tenho sido chamado a observar doentes em que se dizia não existir, quando uma palpação minuciosa me revela a clássica vesícula grande, lisa e tensa que Courvoisier e Terrier descreveram.

O estudo radiológico gastro-duodenal adquiriu, no diagnóstico do cancro do pâncreas, um prestígio que, a meu ver, não merece, através do celebrado alargamento do arco duodenal, ou mesmo da sua

invasão. Em primeiro lugar, torna-se difícil apreciar a largura de um arco duodenal, já que varia muito de indivíduo para indivíduo, e que raramente possuímos um exame anterior do mesmo doente, feito em condições comparáveis. Na maior parte dos casos, o suposto alargamento corresponde, afinal, ao arco duodenal que aquele indivíduo sempre teve. Por outro lado, se o tumor já alarga, de facto, o arco, não está certamente em fase precoce e o período operatório passou. A invasão do duodeno pelo processo neoplásico tem porventura mais interesse semiológico, mas é rara e não é patognomónica. A variabilidade anatómica do arco duodenal é considerável e vários processos patológicos, intrínsecos ou da vizinhança, podem deformar o duodeno. Em conclusão: se me parece justificado requisitar um estudo radiológico gastro-duodenal em enfermo suspeito de neoplasia pancreática, creio também que não devemos esperar muito desse exame, nem valorizá-lo em excesso, num ou noutro sentido.

São ainda maiores as minhas reservas relativamente à apreciação radiológica do espaço retro-gástrico. Poderá ter algum interesse na localização de uma massa quística volumosa, mas, no cancro do pâncreas, é de interpretação aleatória e certamente pouco útil se o que pretendemos é prestar ao doente um serviço terapêutico, em período eficaz.

O ideal, do ponto de vista radiológico, seria obter uma substância que se fixasse ou eliminasse electivamente pelo pâncreas, onde seria revelada pelos métodos clássicos ou pela cintilografia. Várias tentativas têm sido feitas neste sentido, mas nenhuma logrou ainda o êxito ambicionado. Muito recentemente, vimos referidos, por Svoboda e outros, alguns resultados de certo modo animadores, utilizando a seleno-metionina, cujo selénio fôra marcado, e recorrendo à cintilografia. Há, porém, que aguardar novos elementos.

No campo laboratorial, são numerosos os testes propostos, e quase outros tantos os fracassados. Não devemos deixar de atender a uma diabetes de início recente, franca ou apenas revelável por provas de sobrecarga, muito particularmente se não houver história familiar da doença. Também nos cumpre valorizar uma eventual esteatorreia, em regra larvada, mas não podemos esquecer que a simples obstrução biliar é susceptível de originá-la. As determinações enzimáticas no sangue, muito úteis na pancreatite aguda, pouco interesse têm nos processos crónicos do órgão.

No momento presente, creio que os resultados mais valiosos são ainda os que se extraem do teste da secretina, ou da secretina-pan-

creozimina, combinado com a citologia. O teste é trabalhoso, demorado e incómodo para o doente, mas as dificuldades não são intransponíveis. O que se pretende é estimular a secreção pancreática — a do fluido e bicarbonato pela secretina, a dos fermentos pela pancreozimina. Uma dupla intubação, do estômago e do duodeno, com aspiração contínua, permite-nos recolher a prática totalidade do conteúdo duodenal, sem contaminação gástrica. Nesse produto, determinamos o volume e a concentração do bicarbonato e da amilase. Nas neoplasias do pâncreas, pelo menos nas da cabeça e corpo, costuma haver baixa desses elementos. A associação do estudo citológico é da maior importância, pois é capaz de nos revelar a presença de células neoplásicas.

A prova da secretina-pancreozimina, aliada à citologia, fornece-nos uma percentagem elevada de diagnósticos concordantes com as observações cirúrgicas ou anátomo-patológicas ulteriores. Contudo, não é de forma alguma infalível, estando sujeita a falsos resultados, quer num, quer noutro sentido.

Os tumores das vias biliares (incluindo os da ampola de Vater), como já acentuámos no capítulo III, têm maior interesse para o clínico que o cancro do pâncreas. De facto, ao contrário deste, dão sinais precoces e seguem uma marcha relativamente lenta, viabilizando a cura cirúrgica em razoável percentagem de casos. São, pois, tumores de melhor prognóstico, e portanto também de mais pesadas responsabilidades para o médico encarregado do diagnóstico.

A icterícia que condicionam é, em regra, indolor, e frequentemente acompanhada de sinais de colangite. O estado geral do doente mantém-se muito satisfatório durante largo tempo e a icterícia não raro exhibe flutuações. Com efeito, há tumores que se reduzem de tamanho, por necrose ou hemorragia e outros que se comportam, nas vias biliares, como uma válvula, que nem sempre origina o mesmo grau de oclusão. Por isso, e porque o edema e o espasmo, reversíveis, também desempenham por vezes o seu papel, a icterícia pode sofrer uma remissão mais ou menos completa e mais ou menos duradoura, facto sobretudo frequente no cancro da ampola de Vater. Temo-lo verificado pessoalmente e já vimos citada uma remissão completa, com a duração de 19 meses, numa icterícia por cancro vateriano.

O fígado está geralmente um pouco hipertrofiado, como de um modo geral sucede nas icterícias obstrutivas. O estado da vesícula depende da localização do tumor. Se este for vesicular, poderemos, em

regra, palpá-lo directamente, sob a forma de uma massa dura e irregular. Se estiver alojado na via biliar principal, é geralmente demasiado pequeno para se sentir e a vesícula estará distendida ou vazia consoante o tumor se localize abaixo ou acima da origem do colédoco.

A radiologia corrente — oral ou intravenosa — poderá, num caso ou outro, fornecer-nos elementos de interesse. Mais elucidativas serão, como se compreende, a peritoneoscopia e a colangiografia transhepática ou laparoscópica.

As outras causas de obstrução (v. pg. 39) merecem apenas um comentário breve, pelas razões expostas.

As estenoses biliares responsáveis pela icterícia são, na maior parte das vezes, lesões operatórias. Em face de um icterico, há, pois, que averiguar se foi recentemente submetido a qualquer intervenção sobre as vias biliares ou na sua vizinhança. Os vários métodos radiológicos citados anteriormente poderão dar-nos uma ideia da situação em que ficaram as vias biliares e habilitar o cirurgião a planear, com antecedência, a reconstrução necessária.

As estenoses inflamatórias são raras e geralmente associadas à litíase. Quanto às estenoses congénitas, igualmente invulgares, provocam icterícia logo no período pós-natal, havendo que distingui-las das numerosas outras causas de icterícia observáveis nessa época da vida. Aliás, a diferenciação não é em regra difícil, por serem então raras as obstruções biliares. Mais séria é a destrinça da localização intra ou extra-hepática da estenose. Alguns autores chamam a atenção para o comportamento curioso da fosfatase alcalina. Na atresia congénita das vias biliares extra-hepáticas, a fosfatase não se eleva, a não ser que haja lesões de raquitismo (raquitismo hepático). Pelo contrário, se a atresia for intra-hepática, não falta a hiperfosfatasmia, por vezes muito acentuada. Ghadini e Sass-Kortsak, depois de lembrarem que é imperioso, na atresia das vias biliares extra-hepáticas, proceder à correcção cirúrgica nas primeiras quatro semanas, se queremos evitar lesões irreversíveis do parênquima hepático, e que a intervenção é desnecessária e arriscada noutras formas de icterícia, põem em relevo o teste do rosa bengala radioactivo, considerando-o a melhor prova para a diagnose diferencial da icterícia obstrutiva na criança. Em sua opinião, uma excreção fecal igual ou superior a 10 % da dose administrada, indica obstrução incompleta, o que é incompatível com o diagnóstico de atresia biliar. Nestes casos, a operação deve ser evitada, a menos que se suspeite de alguma situação rara, como a estenose simples ou o

quisto do colédoco. Se a excreção fecal não atingir 5 %, com toda a probabilidade a criança sofre de atresia e deve ser operada. Claro, a execução do teste exige o emprego de técnicas esmeradas, que evitem a contaminação das fezes pela urina.

A colangite não vem em regra isolada, mas associada a outras lesões das vias biliares, em especial à litíase e aos tumores. A sua presença revela-se sobretudo pela clássica febre bilio-séptica. O estudo do aspirado duodenal, com pesquisa de pus e germens, pode orientar-nos no diagnóstico e na terapêutica.

A icterícia devida a parasitas é muito rara. Já anteriormente chamei a atenção para os casos de fasciolose que têm aparecido ultimamente em Portugal. Posta a suspeita, o hemograma mostrará quase sempre uma acentuada eosinofilia. Depois, o clínico pode lançar mão do teste cutâneo e, sobretudo, da pesquisa do parasita no conteúdo duodenal. Frequentemente, a investigação terá que ser repetida, uma ou várias vezes, antes de confirmar o diagnóstico. Em última análise, uma prova terapêutica, com emetina, pode esclarecê-lo *ex-juvantibus*.

Os espasmos das vias biliares quase não contam como causa de icterícia. Muitos autores negam a possibilidade, pelo menos aos espasmos isolados, admitindo apenas que possam contribuir para a icterícia devida a tumores ou à litíase. De qualquer forma, seria sempre uma icterícia leve e intermitente, frequentemente acompanhada de cólicas, mas com normalidade anátomo-radiológica das vias biliares.

As pancreatites são relativamente raras entre nós e poucas vezes originam icterícia, que não passa aliás de um sintoma no quadro clínico bem conhecido dessas afecções. Igualmente raros e pouco icterígenos são os quistos do pâncreas.

Nas adenopatias do hilo hepático, a icterícia tem também um papel secundário, sendo muitas vezes evidente e já conhecida a afecção causal.

Quanto às lesões gástricas e duodenais, poucas vezes ocasionam icterícia e são facilmente esclarecidas pelo exame radiológico.

As aderências intra-abdominais, inflamatórias ou pós-operatórias, podem suspeitar-se em face da história clínica do doente e da falta de outra causa plausível para explicar a icterícia. Exigem praticamente sempre a laparotomia para um diagnóstico definitivo.

Finalmente, a rubrica mais importante é a das lesões do próprio fígado, susceptíveis de originar uma obstrução intra-hepática. Dada a

raridade actual dos abscessos, quistos e gomas, teremos que pensar sobretudo nos tumores, na esteatose e na doença de Hodgkin. Destas três hipóteses, porém, já nos ocupámos anteriormente (v. pg. 55, 40 e 41).

## VI — EVOLUÇÃO

Ao estudar a evolução da icterícia obstrutiva, interessam-nos fundamentalmente os quadros que podem constituir-se em consequência da própria obstrução. Não podemos, contudo, deixar de incluir duas palavras sobre outros aspectos evolutivos.

Em primeiro lugar, o futuro do doente pode ser dominado, como é evidente, pela afecção causal, em cujo seio a icterícia se perde como simples sintoma. A afirmação é sobretudo exacta no caso das lesões malignas (cancro, Hodgkin, etc.), em que a icterícia, em si, desempenha um papel secundário.

Por outro lado, mesmo em lesões solucionáveis, a falta de um tratamento precoce e adequado pode deixar que se instalem complicações eventualmente graves, ou até mortais. Assim pode suceder, por exemplo, com as hemorragias por falta de vitamina K, ou ante o desenvolvimento de uma angiocolite, susceptível de originar, por seu turno, abscessos hepáticos, sepsis, ou urémia.

A própria desobstrução cirúrgica tem sido responsabilizada, às vezes, por acidentes sérios. Não falando já na lesão das vias biliares pelo próprio cirurgião, nem na pancreatite pós-operatória, ainda uma intervenção perfeitamente correcta e suave, em enfermo com lesão benigna, litíase por exemplo, pode ser seguida de um quadro de insuficiência hepática e renal grave, a que alguns autores chamam síndrome hepato-renal, e que não raro conduz à morte. A situação é uma mistura de coma hepático e insuficiência renal aguda, com oligúria ou anúria e urémia. O mecanismo deste quadro é mal conhecido. É provável que a responsabilidade principal caiba a fenómenos de hemorragia e hipotensão, ocorridos durante a intervenção ou depois dela e susceptíveis de ocasionar, no rim, a necrose tubular aguda e, no fígado, a necrose hepática. É também perfeitamente plausível o papel favorecedor de alterações hepáticas e renais prévias, relacionadas com a própria obstrução (rebate parenquimatoso e nefrose colémica) ou independentes dela.

Quanto às consequências directas da obstrução, quando se prolonga, por não ser ou não poder ser removida, estão hoje bem escla-

recidas. Como é natural, fazem-se sentir principalmente sobre a árvore biliar e o fígado. Acima da obstrução, as vias biliares dilatam-se e a bÍlis é substituída por um líquido incolor, conhecido há muito por bÍlis branca. É que o aumento de pressão nas vias biliares extra-hepáticas, quando atinge um certo nível (cerca de 30 cm de água), faz deter a secreção biliar, como já vimos no capítulo II. Os pigmentos existentes nos ductos são absorvidos ou descorados por acção leucocitária ou bacteriana e apenas fica a secreção mucosa das glândulas da parede dos ductos. A presença da bÍlis branca não tem o significado sombrio que se lhe atribuiu, quando se pensava que traduzia grave insuficiência hepática. Na realidade, removido o obstáculo, a bÍlis normal volta a correr, com rapidez tanto maior quanto mais breve tenha sido a oclusão. Além da distensão e da bÍlis branca, a árvore biliar pode apresentar-se infectada. O papel da infecção na génese das lesões hepáticas foi outrora muito valorizado, mas hoje pensa-se que elas resultam fundamentalmente da obstrução.

O fígado não pode deixar de sentir os efeitos do obstáculo ao bom escoamento da bÍlis que normalmente produz. Assim, o órgão aumenta de tamanho e apresenta-se corado de verde pela bÍlis que o impregna. Histològicamente, muito cedo se começam a notar sinais de estase biliar, sob a forma de acumulação de pigmento nos hepatócitos, nas células de Kupffer e nos canalículos biliares, particularmente na zona centro-lobular. Depois, surgem pequenos focos de necrose, proliferação de ductos biliares e infiltração inflamatória dos espaços de Kiernan, com polinucleares ou mononucleares, consoante há ou não infecção.

Em regra, só depois de três semanas o quadro está bem desenvolvido. Nessa altura, começam a tornar-se patentes os sinais de hidrohepatose, com dilatação das vias biliares intra-hepáticas, inclusivé dos ductos portais, derramamentos de bÍlis nos próprios espaços portais e zonas de necrose ou enfarte, por vezes extensas, na periferia do lóbulo. É também notável a proliferação de ductos biliares nos espaços de Kiernan (Fig. 21, de Sherlock (129)).

Se a obstrução continua, surge a fibrose dos espaços portais, que começa a circundar o lóbulo, em direcção aos espaços vizinhos, acabando por rodear o lóbulo de um anel fibroso, contendo ductos biliares de neo-formação (Fig. 22, id). Mesmo nesta fase, a arquitectura lobular mantém-se, pelo que não devemos ainda falar de cirrose.



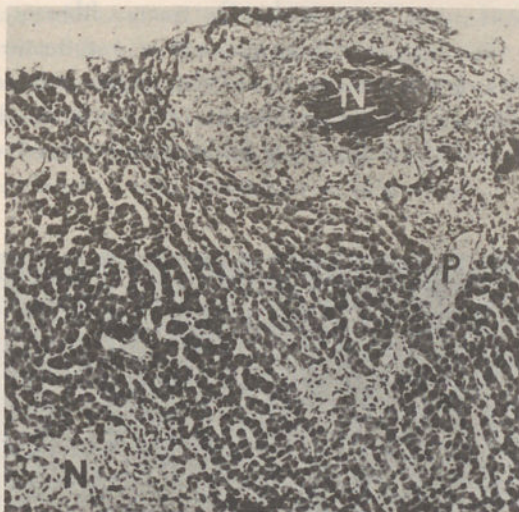


Fig. 21

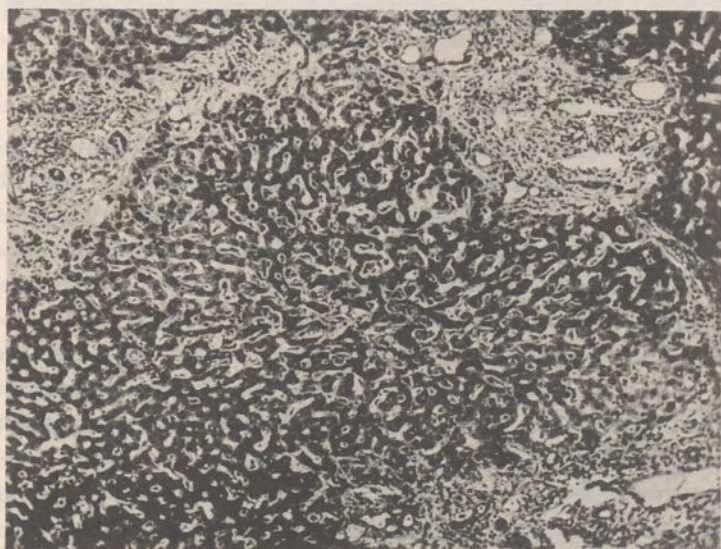


Fig. 22

Esta apenas surge mais tarde. Os tractos fibrosos estendem-se agora através dos lóbulos, desorganizando a arquitectura normal, e aparecem lesões degenerativas e nódulos regenerativos. A cirrose biliar está finalmente constituída (Fig. 23, id.), a princípio ainda distinguível da cirrose de Laënnec, mais tarde indiferenciável desta.

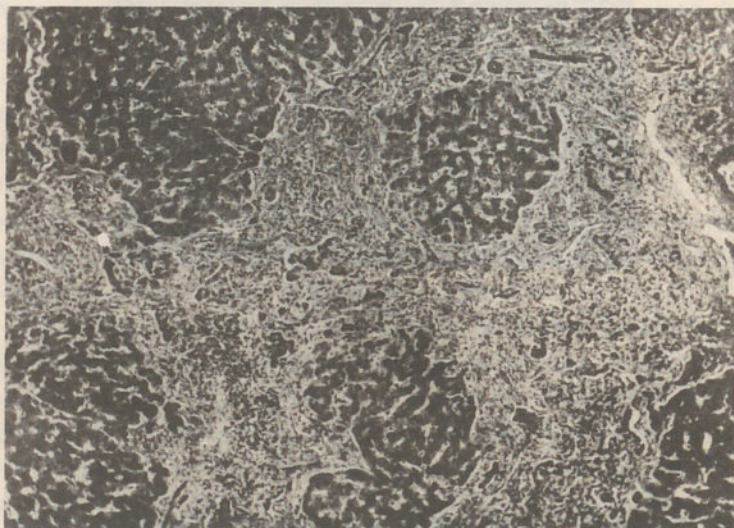


Fig. 23

As alterações hepáticas iniciais surgem precocemente, poucas horas depois da obstrução biliar. Mas o quadro patognomónico só se constitui, como vimos, depois de 3 semanas e a evolução ulterior faz-se lentamente, em meses ou anos. Por isso Sherlock reserva o título de cirrose biliar para os casos com comprovação histológica, designando os outros simplesmente por icterícia obstrutiva crónica.

Uma vez constituída a cirrose biliar, o doente acaba por exhibir sinais de descompensação celular e portal, isoladas ou associadas, mas o seu desenvolvimento é, em regra, lento. O quadro clínico também se torna então praticamente sobreponível ao da cirrose de Laënnec.

As lesões hepáticas consecutivas à obstrução biliar são, pelo menos, parcialmente reversíveis, até a uma fase muito avançada da sua evolução, o mesmo sucedendo às perturbações funcionais e aos sintomas clínicos que elas originam. Por isso, mesmo já na fase de cirrose

biliar, desde que não se encontre extremamente avançada, a remoção do obstáculo ao fluxo da bÍlis é capaz de deter o processo e as suas consequências. No período terminal, porém, a desorganização arquitetural do órgão pode ter já criado condições, sobretudo no domínio circulatório, que conferem autonomia ao processo, assegurando a sua progressão, mesmo que a causa primária seja eliminada.

## VII — TRATAMENTO

Cabe-nos abordar sucessivamente dois aspectos, na terapêutica da icterícia obstrutiva: o tratamento de fundo, isto é, a remoção do obstáculo, ou o seu flaqueamento, de molde a restabelecer o fluxo biliar; e o tratamento sintomático, seja como preparação para a terapêutica de fundo, seja como medicação paliativa, quando o problema não tem solução radical.

O tratamento de fundo só pode, por via de regra, conseguir-se pela Cirurgia. A sua viabilidade e o porte da intervenção a realizar, dependem da natureza da afecção causal e do seu grau de adiantamento. Felizmente, o problema que mais vulgarmente se põe é o da litíase biliar, cuja solução cirúrgica não oferece, em regra, dificuldades, e conduz, quase sempre, a um êxito compensador. Já as outras duas causas mais vulgares de obstrução se revelam menos tratáveis, em particular o cancro do pâncreas, cuja cirurgia é francamente desanimadora. Os tumores das vias biliares são mais acessíveis, sobretudo os da ampola de Vater ou do colédoco, desde que diagnosticados precocemente.

Mesmo entre as causas benignas de icterícia, algumas há de terapêutica muito difícil, como são as estenoses das vias biliares, cuja correção cirúrgica é geralmente de uma grande delicadeza. Casos há, inclusivamente, em que a solução é impossível e então, se é certo que a lesão causal, em si, não ameaça o enfermo, este vem contudo a ser vitimado pelas consequências da obstrução, morrendo de cirrose biliar ao cabo de uns anos.

Muito raramente, a própria terapêutica de fundo poderá ser de ordem médica. Assim sucederia na colangite, com os antibióticos e os coleréticos, se a infecção não se enxertasse, quase sempre, em terreno predisposto por condicionalismos de ordem mecânica, insensíveis à medicação. Assim poderá acontecer nos raros casos de parasitose ou de espasmo, e na pancreatite aguda. Também na esteatose hepática a

eliminação do factor causal (geralmente o alcoolismo), o repouso, a dieta hepato-protectora e a administração de lipotrópicos resolvem conservadoramente um problema que a intervenção só poderia agravar. A hipótese pouco vulgar de adenopatias tuberculosas ou tumorais do hilo hepático presta-se a uma terapêutica médica radical ou paliativa, pelos métodos usuais.

O caso particular da doença de Hodgkin merece alguns comentários. Levitan e col., na sua excelente revisão, chegam a conclusões pouco encorajadoras. Dos casos em que foi possível avaliar o efeito da terapêutica, apenas 12 % mostraram regressão completa da icterícia. A própria taxa de 12 % é ilusória, porque 8 % eram casos de icterícia por hepatite, em que apenas se fez o habitual tratamento de suporte. Na grande maioria dos casos (84 %) a icterícia em nada foi influenciada pela terapêutica. Como existe o risco potencial de ver a radioterapia ou os citostáticos exercerem efeito desfavorável sobre o fígado, Levitan e col. concluem, a meu ver judiciosamente, que estas modalidades terapêuticas não devem ser utilizadas para tratamento da icterícia na doença de Hodgkin antes de se fazerem todos os esforços no sentido de esclarecer a causa da icterícia. Se houver razões fortes para acreditar que a icterícia é devida a obstrução extra-hepática por tecido hodgkiniano, justifica-se o uso da radioterapia dirigida à região hilar, poupando tanto quanto possível o fígado. Se a icterícia for devida a hemólise, pensar-se-á na corticoterapia, na irradiação do baço ou mesmo, por vezes, na esplenectomia. Quando, como mais frequentemente acontece (70,2 % dos casos), a icterícia resulta da invasão do próprio fígado pelo processo patológico, as perspectivas terapêuticas são francamente más. Podem tentar-se a roentgenterapia e a quimioterapia, mas os resultados são pobres e a fibrose resultante também tem os seus perigos.

Repetimos, porém, que, na grande maioria dos casos, o tratamento de fundo da icterícia obstrutiva terá que ser feito pelo cirurgião. Mesmo assim, todavia, o médico vê-se envolvido, pois é ele quem costuma ver o doente em primeira mão e é ele quem tem que decidir da oportunidade de pedir a colaboração do operador. Claro, se a averiguação etiológica foi feita, o clínico orientar-se-á pela afecção causal. Na prática, o problema mais importante é o que se põe quando o médico não está certo do motivo da icterícia, ou mesmo da sua natureza obstrutiva. Quanto pode esperar pela cirurgia, sem comprometer o doente?

As opiniões expressas por várias autoridades divergem consideravelmente, porque nem todos avaliam da mesma forma os dois pontos capitais em causa, isto é, o perigo da intervenção nas hepatites e o risco da demora nas obstruções.

Quanto ao primeiro aspecto, é indiscutível que até uma simples laparotomia, realizada num doente com hepatite, pode precipitar o coma hepático. A afirmação, porém, apenas é verdadeira para as hepatites de virus, não para as colastases medicamentosas puras, e a incidência exacta das complicações é desconhecida. Provavelmente, será pequena para a laparotomia simples.

O segundo ponto, tem duas facetas a ponderar. Por um lado, o atraso na intervenção pode ocasionar lesões hepáticas. Porém, lesões graves só se constituem com lentidão, chegando alguns autores a afirmar que o fígado tolera perfeitamente uma oclusão, mesmo completa, do colédoco, durante longos meses. Por outro lado, a demora pode ser perigosa, se a lesão causal é maligna e deixamos passar o período de operabilidade. Vários autores minimizam, contudo, esta objecção, dizendo que o atraso pouco pode alterar o prognóstico, já tão sombrio, das icterícias obstrutivas malignas.

Destas divergências vemos decorrer duas normas de conduta opostas. Uns, pouco receosos da operação nas hepatites, aconselham a intervenção precoce, desde que os dados clínicos, laboratoriais e histológicos, aliados à prova terapêutica pelos corticosteróides, não permitam eliminar a hipótese de obstrução extra-hepática. Outros, pelo contrário, temendo as complicações da cirurgia nas icterícias hepatocelulares, afirmam que a icterícia nunca é uma urgência cirúrgica e aguardam que a evolução esclareça o diagnóstico.

Quer-me parecer que qualquer destas atitudes extremistas é pouco recomendável. Não há dúvida que a simples laparotomia pode precipitar o coma hepático numa hepatite e a ocorrência é extremamente desagradável para o médico. Mas é também certo que uma espera prolongada pode lesar o fígado ou fazer gorar a cura cirúrgica, sobretudo nos tumores das vias biliares ou da ampola de Vater. Por isso me inclino para uma espera, mas curta. Três a quatro semanas afigura-se-me um prazo razoável. Durante este período, não há perigo de se constituírem lesões hepáticas irreversíveis, e, nos tumores de crescimento lento — os únicos extirpáveis — o prejuízo não deverá ser grande. Nesse lapso de tempo, muitas icterícias parenquimatosas entrarão em franca regressão, e o estudo clínico e bioquímico repetido do doente, iluminará muitas dúvidas. Se, ao cabo de três ou quatro

semanas, o diagnóstico continuar incerto, deve proceder-se à punção-biópsia, caso não haja contra-indicação. Se mesmo esta deixar persistir as dúvidas, a laparotomia está indicada.

A preparação do doente para a intervenção cirúrgica de intuito curativo, não oferece, por via de regra, dificuldades. Com efeito, na grande maioria dos casos, o enfermo sofreu de obstrução biliar por um período curto, insuficiente para acarretar perturbações metabólicas sérias ou rebato hepático apreciável. Nestas circunstâncias, há praticamente uma única medida a tomar, qual seja a administração parenteral de vitamina K, para corrigir um provável aumento do tempo de protrombina e evitar hemorragias durante ou depois da intervenção. É de aconselhar que se verifique a normalização do tempo de protrombina antes da operação, salvo se esta for urgente, o que quase nunca sucede. O desconhecimento destes factos responsabilizou-se por bom número de mortes no pós-operatório dos ictericos.

Se a obstrução já se prolonga por alguns meses — nem sempre vemos o doente em primeira mão e o médico assistente pode ter seguido um critério diferente do que aconselhámos atrás — é muito possível que a oclusão biliar tenha acarretado consequências mais sérias. Como a operação quase nunca se põe em termos de emergência, deve-se procurar fazer uma avaliação correcta da situação e um adequado tratamento pré-operatório, que não costuma exigir mais de 8 ou 10 dias. Há que prestar atenção, por um lado, às consequências nutritivas e metabólicas da obstrução biliar, por outro lado ao seu rebato hepático.

Muitos destes enfermos alimentaram-se mal durante a doença, por falta de apetite, restrições impostas, má digestão e absorção deficiente. Convém administrar-lhes uma dieta apropriada, contendo cerca de 100 g de proteínas, dose ampla de hidratos de carbono, de molde a atingir o valor calórico desejado, que deve ser alto, e ração lipídica moderada (40 g/dia), já que as gorduras são mal toleradas. Se a lesão compromete o fluxo do canal de Wirsung, há vantagem em juntar fermentos pancreáticos.

Também é vulgar a anemia, relacionável com as mesmas deficiências alimentares e com perdas de sangue devidas à falta de vitamina K ou à própria causa da obstrução. Essa anemia deve ser corrigida, utilizando os meios usuais.

Se as perturbações da hemostase já mereciam atenção nas obstruções agudas, mais exigem ainda nas formas arrastadas. Se estão relacionadas directamente com a oclusão, cedem bem à administração

parenteral de vitamina K. Se ligadas à insuficiência hepática, imporão outras medidas, que abordaremos mais adiante.

Podem observar-se também perturbações hidro-electrolíticas, em particular nos doentes que vomitam. A sua correcção, em especial a da hipotassémia, é de fundamental importância.

Estudos recentes chamam ainda a atenção para a frequência da hipotensão arterial nestes doentes e para o seu agravamento em face de pequenas perdas de sangue suplementares, espontâneas ou provocadas pela operação. Esta hipotensão pode ser de consequências desastrosas, pelo rebate que produz no fígado e no rim. A generalidade dos ictericos que exibem um síndrome hepato-renal no pós-operatório, estiveram em hipotensão por períodos de algumas horas. Há que prestar a maior atenção a este ponto, combatendo a queda tensional antes da cirurgia e evitando-a cuidadosamente durante e depois desta.

Quanto ao possível rebate hepático da obstrução biliar, é mais difícil de corrigir. Devemos, contudo, tentar. As medidas já citadas, em particular a dieta, algum benefício podem trazer neste sentido. Muitos autores administram cerca de 3 g diários de neomicina a todos os doentes, nos dois dias que precedem a intervenção, como prevenção do coma hepático. Por outro lado, a insuficiência hepática pode comprometer vários factores da hemostase, e nesse caso a simples injeção de vitamina K não basta, tanto mais que o fígado doente não está em condições de aproveitá-la. O melhor recurso é a transfusão de sangue fresco, com menos de 24 horas se estiverem em jogo os factores plasmáticos, e com menos de 4 horas se houver trombopenia séria.

Quando, porém, a actuação do médico ganha maior realce, é nas ictericias obstrutivas que se não prestam a um tratamento curativo. Ou porque o doente não quer ser operado, ou porque a oclusão não é removível, o obstáculo mantém-se, a icterícia persiste e o enfermo evolui para a cirrose biliar, se antes não for vitimado pela lesão causal. Nestas circunstâncias, o médico terá que ampará-lo, prolongando-lhe a vida, prevenindo as complicações que são evitáveis, tratando-as se já surgiram e combatendo os sintomas incomodativos para o doente.

Em primeiro lugar, terá que instituir uma dieta apropriada, de molde a manter um bom estado de nutrição. As normas indicadas atrás continuam válidas, mas alguns autores vão mais longe. Com efeito, a elevação da lipidémia e da colesterolémia, com as suas possíveis consequências clínicas, pode ser atenuada pela ingestão de uma dieta

rica em ácidos gordos polidessaturados. O mecanismo da sua acção não está completamente esclarecido, invocando-se diversas possibilidades: interferência com a absorção do colesterol, inibição da síntese do colesterol, maior catabolismo do colesterol quando este se encontra ligado a ácidos gordos dessaturados, etc. Seja como for, o regime parece de tentar, aconselhando-se que a relação entre os ácidos gordos polidessaturados e saturados seja igual ou superior a 2/1. A dificuldade reside em convencer o doente a aceitar produtos que não pertencem aos seus hábitos culinários (óleo de cereais, óleo de algodão, óleo de açafoa, óleo de soja, nozes, etc.). O azeite e a margarina, embora melhores que as gorduras de origem animal, contêm sobretudo ácidos monodessaturados, o que os torna inferiores às gorduras polidessaturadas. As gorduras de animais marinhos são também muito recomendáveis, pelo que se aconselha preferir o peixe à carne. Devem evitar-se, sobretudo, as carnes gordas, os ovos, a manteiga, os queijos gordos e as vísceras, especialmente as mioleiras.

Com o mesmo objectivo de baixar a lipidémia e ainda com o intuito de combater o prurido, tem-se tentado ultimamente a utilização de sequestrantes dos ácidos biliares, particularmente de uma resina troca-íões, a colestiramina. Fixando os ácidos biliares, não os deixa absorver, promovendo a sua perda com as fezes. Desta forma, baixa a colalémia, melhorando o prurido. Por outro lado, a perda de ácidos biliares, aumenta a conversão do colesterol neste seu metabolito principal, baixando a colesterolémia. Claro, esta terapêutica só tem razão de ser nas obstruções parciais. A resina não é absorvida, devido ao seu elevado peso molecular, pelo que carece de toxicidade. Apenas pode causar leves perturbações digestivas, obstipação e baixa de vitamina K, facilmente corrigível por injeção parenteral desta substância. A dose diária é de 6 a 15 g, repartidos em várias tomas.

Como a absorção das vitaminas lipossolúveis e do cálcio está comprometida, é necessário administrá-las regularmente, por via parenteral. Sherlock aconselha, quando não há manifestações carenciais, uma injeção intramuscular mensal de 10 mg de vitamina K, 100.000 U de vitamina A e 100.000 U de vitamina D. Se a clínica revela já falta de vitamina K, deve esta ser administrada diariamente até se obter a correcção, passando-se então à dose mensal. Havendo complicações ósseas por carência de vitamina D, deverão dar-se 100.000 U semanalmente durante um mês, antes de passar ao regime mensal. A recalificação far-se-á à custa de leite e de injeções de cálcio.



A anemia é geralmente devida à perda de sangue e impõe a administração de ferro. Por vezes, torna-se necessário recorrer à transfusão de sangue. Nalguns doentes, o hiperesplenismo desempenha o papel capital e deve então tentar-se a corticoterapia.

Os surtos de infecção biliar devem ser combatidos com antibióticos, embora o efeito destes seja fraco em face duma obstrução persistente.

Se a complicação surgida foi uma úlcera duodenal, há que tratá-la segundo os moldes habituais, usando sobretudo da dieta e dos alcalinos.

A administração de sais biliares parece lógica, mas na prática resulta mal. Em primeiro lugar, provocam muitas vezes vômitos e diarreia. Depois, a simples administração a quando das refeições não resulta, porque os ácidos biliares ingeridos são rapidamente absorvidos, desaparecendo do intestino antes da digestão estar completa. Para actuarem eficazmente, teriam que ser dados de meia em meia hora, na dose de 0,5 a 1 g. ao longo de todo o período digestivo, o que é manifestamente pouco prático. Finalmente, podem elevar a colalémia e agravar o prurido.

Ora este é, em regra, o sintoma mais incómodo para o doente, tendo inclusivamente levado alguns enfermos a tentativas de suicídio. O seu tratamento exige muita persistência e encorajamento. Além duma escrupulosa higiene da pele, podemos tentar aplicações locais, de calamina por exemplo. O escasso efeito e o carácter difuso do prurido são, porém, pouco encorajantes. A dieta rica em ácido gordos dessaturados e a colestiramina, principalmente quando usadas em associação, podem aliviar o prurido dentro de uma a três semanas. Por vezes, os anti-histamínicos, per os, resolvem o problema, pelo menos durante algum tempo, e devem sempre ser tentados. Os corticosteróides também registam alguns êxitos. Os melhores resultados são, porém, os que se obtém com a norentandrolona e sobretudo com a metil-testosterona, na dose de 10 a 25 mg, por via sub-lingual. O efeito é por vezes espectacular, mas a masculinização e o agravamento da icterícia são inconvenientes vulgares.

Quando surge, finalmente, a cirrose biliar, com sinais de descompensação celular ou portal, serão estas tratadas de acordo com as normas usuais.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 — Albot — La cholestase intra-hépatique chronique — *Arch. mal. app. digest.* — 46: 177, 1957.
- 2 — Amaral, E. Girão do — Colangiografia transhepática percutânea — *J. Soc. C. Méd. Lisboa* — 127: 180, 1963.
- 3 — *Ann. Int. Med.* — Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis — 48: 471, 1958.
- 4 — Arias — Chronic familial nonhemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum — *Gastroenterology* — 43: 588, 1962.
- 5 — Arias — Studies of chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells — *Am. J. Med.* — 31: 510, 1961.
- 6 — Arias — The transport of bilirubin in the liver — In *Progress in Liver Disease—1*—Edit. Grune e Stratton—New York e Londres 1961, pg. 187.
- 7 — Ballard, Bernstein e Farrar — Fatty liver presenting as obstructive jaundice — *Am. J. Med* — 30: 196, 1961.
- 8 — Banks, Pineda, Goldberg e Rutenburg — Clinical value of serum leucine aminopeptidase determinations — *New Eng. J. Med.* — 263: 1277, 1960.
- 9 — Baptista, M. — Sobre alguns aspectos da fisiopatologia e clinica das icterícias não hemolíticas — *O Médico* — 23: 606, 1962.

- 10 — Barton, Wilson e Walker — Idiopathic jaundice in premature infants — *Lancet* — II: 847, 1962.
- 11 — Bastos, J., A. Ramos e C. Azevedo — Sobre a colangiografia transhepática percutânea — *O Médico* — 21: 618, 1961.
- 12 — Benack e Lynch — Jaundice associated with isocarboxasid therapy — *New Eng. J. Med.* — 264: 294, 1961.
- 13 — Berkowitz, Entine e Chunn — Dubin-Johnson syndrome: report of a case occurring in a negro male — *New Eng. J. Med.* — 262: 1028, 1960.
- 14 — Berkowitz, Sklaroff e Tumen — The use of radioactive tagged lipids in the differential diagnosis of jaundice — *Gastroenterology* — 40: 515, 1961.
- 15 — *Bol. Cl. Hosp. Civis Lisboa* — Métodos de diagnóstico em Gastroenterologia — 25: 1, 1961.
- 16 — Bollman — Bile formation — In *Progress in Liver Disease* — I — Edit. Grune e Stratton — New York e Londres, 1961, pg. 251.
- 17 — Bouroncle, Old e Vazques — Pathogenesis of jaundice in Hodgkin's disease — *Arch. Int. Med.* — 110: 872, 1962.
- 18 — Brauer — Mechanisms of bile secretion — *J. A. M. A.* — 169: 1462, 1959.
- 19 — Brent e Geppert — Use of radioactive rose bengal in evaluation of infantile jaundice — *J. Dis. Child.* — 98: 720, 1959.
- 20 — Brown, Porta e Reder — Idiopathic jaundice of pregnancy — *Arch. Int. Med.* — 111: 592, 1963.
- 21 — Burnett, W. — An assessment of the value of serum cholinesterase as a liver function test and in the diagnosis of jaundice — *Gut* — 1: 294, 1960.
- 22 — Cachera e Darnis — Examen du foie humain au microscope électronique — *Sem. Hôp. Paris* — 31: 2187, 1955.
- 23 — Calderon e Goldgraber — Chronic idiopathic jaundice — *Gastroenterology* — 40: 244, 1961.
- 24 — Carbonne e Grodsky — Metabolism of sulfobromophthalein sodium (BSP): recent advances — *Gastroenterology* — 38: 659, 1960.

- 25 — Carbonne, Grodsky e Hielte — Effect of hepatic dysfunction on the circulating levels of sulfobromophthalein and its metabolits — *J. Cl. Invest.* — 38: 1989, 1959.
- 26 — Carey — Bile acids in the serum of jaundiced patients — *Gastroenterology* — 41: 285, 1961.
- 27 — Carey e Watson — Alterations in serum bile acid concentrations accompanying liver injury — *Gastroenterology* — 33: 267, 1957.
- 28 — Caroli e Ricordeau — Value of peritoneoscopy and peritoneoscopic photography in colour and of scintilography in the diagnosis of liver diseases — In *Progress in Liver Disease* — Vol. I — Edit. Grune e Stratton — New York e Londres 1961, pág. 296.
- 29 — Cordeiro, Robalo — Icterías obstrutivas — *J. Méd.* — 41: 677, 1960.
- 30 — Cordeiro, Robalo — Colostase intrahepática primitiva — *O Médico* — n.<sup>os</sup> 507 e 508, 1961.
- 31 — Cordeiro, Robalo — Crítica prática do valor actual do laboratório em Hepatologia — *Coimbra Médica* — 7: 447, 1960.
- 32 — Costa, Bruno da — Análise clínico-biológica do problema da insuficiência hepática — *O Médico* — 22: 751, 837 e 894, 1962.
- 33 — Culver, Mc Dermott e Jones — Diagnostic value of selective interference with certain excretory processes of the liver — *Gastroenterology* — 33: 163, 1957.
- 34 — De Groote, Goubeau e Vandenbroucke — Ictère cholostatique récidivant — *Acta gastroenterol.* — 23: 747, 1960.
- 35 — De Ritis, Coltorti e Ginzi — Transaminase activity in liver disease — *Lancet* — II: 214, 1958.
- 36 — Dias, Benedito — Contribuição ao estudo do diagnóstico diferencial das icterías parenquimatosas e obstrutivas — Edição do autor — Coimbra, 1961.
- 37 — Domingues, Orellana-Alcalde e Etchart — Fatal jaundice related to Catron administration — *Gastroenterology* — 42: 69, 1962.
- 38 — Doxiadis, Fessas, Valaes e Mastrokalos — Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency — *Lancet* — I: 297, 1961.

- 39 — Dubin — Rotor's syndrome and chronic idiopathic jaundice — *Arch. Int. Med.* — 110: 823, 1962.
- 40 — Dubin, Sullivan, Le Golvan e Murphy — The cholostatic form of viral hepatitis — *Ann. J. Med.* — 29: 55, 1960.
- 41 — Dubin — Intrahepatic bile stasis in acute non fatal viral hepatitis; its incidence, pathogenesis and correlation with jaundice — *Gastroenterology* — 36: 645, 1959.
- 42 — Dubin e Peterson — An explanation for the centrolobular localization of intrahepatic bile stasis in acute liver diseases — *Am. J. Med. Sc.* — 236: 45, 1958.
- 43 — Ernaelsteen e Williams — Jaundice due to nitrofurantoin — *Gastroenterology* — 41: 590, 1961.
- 44 — Farreras Valenti — Clasificación etiopatogénica actual de las ictericias — *Medicamenta* — 20: 173, 1962.
- 45 — Fauvert, R. — A propósito da exploração funcional do fígado — *Terapêutica* — 62: 13, 1962.
- 46 — Fauvert, R. — The concept of hepatic clearance — *Gastroenterology* — 37: 603, 1959.
- 47 — Fee e Fedoruk — Clinical value of liver photoscanning — *New Eng. J. Med.* — 262: 123, 1960.
- 48 — Fernandes, Justiniano — Contribuição para o estudo dos pigmentos biliares — Edição do autor — Coimbra, 1962.
- 49 — Ferreira, J. A. — A cirurgia das ictericias — *Sem. Méd.* — n.º 145 — 6, 1962.
- 50 — Garcia, Ahmed, Wegst e Beierwaltes — *Gastroenterology* — 37: 725, 1959.
- 51 — Garcia et al. —  $I_{131}$  — rose bengal test of liver function — *Gastroenterology* — 37: 725, 1959.
- 52 — Ghadini e Sass-Kortsak — Evaluation of the radioactive rose-bengal test for the differential diagnosis of obstructive jaundice in infants — *New Eng. J. Med.* — 265: 351, 1961.
- 53 — Goldstein, Seligson e Bockus — Serum glutamic oxalacetic transaminase and iron in the differential diagnosis of jaundice — *Gastroenterology* — 36: 487, 1959.

- 54 — Gökçen e Zinneman — Liver «antibodies» in a case of drug-induced jaundice — *Gastroenterology* 44: 69, 1963.
- 55 — Goodman — Cholesterol metabolism and the liver — *Med. Cl. N. Am.* — 47: 649, 1963.
- 56 — Greendyke — Congenital refractory normoblastic anemia with jaundice and ineffective erythropoiesis — *Am. J. Med.* — 32: 611, 1962.
- 57 — Hanger — Liver function tests — *Med. Cl. N. Am.* — 44: 681, 1960.
- 58 — Hanger e Gutman — Post-arsphenamine jaundice apparently due to obstruction of the intrahepatic biliary tract — *J.A.M.A.* — 115: 263, 1940.
- 59 — Harold, Robson e Smith — Involvement of the liver in generalized hypersensitivity reaction — *Arch. Path.* — 66: 306, 1958.
- 60 — Hausheer e Lauer — Recurrent jaundice of pregnancy: report of a case — *New Eng. J. Med.* — 267: 1300, 1962.
- 61 — Haverback e Wirtschafter — Familial nonhemolytic jaundice with normal liver histology and conjugated bilirubin — *New Eng. J. Med.* — 262: 113, 1960.
- 62 — Helander et al. — Venographic and scintillographic demonstration of liver metastases — *Acta radiol.* — 50: 533, 1958.
- 63 — Henley, F. Schmidt e E. Schmidt — Newer diagnostic tests in liver disease — In *Progress in Liver Disease* — Vol. I — *Edit. Grune e Stratton* — New York e Londres, 1961, pg. 216.
- 64 — Hoffbauer — Clinical aspects of jaundice resulting from intrahepatic obstruction — *J. A. M. A.* — 169: 1453, 1959.
- 65 — Hoffman — Medical management of the preoperatively and postoperatively jaundiced patient — *Med. Cl. N. Am.* — 46: 1.013, 1962.
- 66 — Hunton, Bollman e Hoffman — Studies of hepatic function with indocyanine green — *Gastroenterology* — 39: 713, 1960.
- 67 — Ingelfinger — Differential diagnosis of jaundice — *Disease-a-Month* — Nov. de 1958.
- 68 — Israels, Suderman e Ritzman — Hyperbilirubinemia due to an alternate path of bilirubin production — *Am. J. Med.* 27: 693, 1959.

- 69 — Jeffries e Sleisenger — Acute intrahepatic cholestasis — *Med. Cl. N. Am.* — 44: 623, 1960.
- 70 — Jones, Mills e Capps — The effect of liver disease on serum vitamin B<sub>12</sub> concentrations — *J. Lab. Clin. Med.* — 49: 910, 1957.
- 71 — Juniper — Prolonged severe obstructive jaundice in Hodgkin's disease — *Gastroenterology* — 44: 199, 1963.
- 72 — Kessel — Acute transient hyperlipemia due to hepatopancreatic damage in chronic alcoholics (Zieve's syndrome) — *Am. J. Med.* — 34: 749, 1962.
- 73 — King e Kerrins — Recurrent idiopathic jaundice of pregnancy — *New Eng. J. Med.* — 268: 1180, 1963.
- 74 — Klemperer — Chronic intrahepatic obliterating cholangitis — *J. Mt. Sinai Hosp.* — 4: 279, 1937.
- 75 — Kowlessar, Haeffner, Riley e Sleisenger — Comparative study of serum leucine aminopeptidase, 5-nucleotidase and nonspecific alkaline phosphatase in diseases affecting the pancreas, hepatobiliary tree and bone — *Am. J. Med.* — 31: 231, 1961.
- 76 — Kozoll et al. — The use of radioactive rose bengal in the study of liver diseases in the human — *Gastroenterology* — 37: 207, 1959.
- 77 — *Lancet* — Reactions with phenindione — I: 145, 1962.
- 78 — *Lancet* — Hepatotoxicity of drugs — I: 1056, 1962.
- 79 — *Lancet* — Surgery in acute hepatitis — I: 1199, 1963.
- 80 — Latner e Smith — Serum transaminase/alkaline phosphatase ratio in differential diagnosis of jaundice — *Lancet II*: 915, 1958.
- 81 — Levitan, Diamond e Craver — Jaundice in Hodgkin's disease — *Am. J. Med.* — 30: 99, 1961.
- 82 — Lima e Fagundes — Dificuldades no diagnóstico das icterícias — *Port. Méd.* — 45: 532, 1961.
- 83 — Magee — Gastro-intestinal physiology — Edit. Charles Thomas — Springfield, Ill. — 1962.
- 84 — Mandema, Fraiture, Niewage e Arends — Familial chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprinz disease), with a note on bromosulphalein metabolism in this disease — *Am. J. Med.* — 28: 42, 1960.



- 85 — Martini, Dölle e Strohmeier — Liver disease — *Gastroenterology* — 44: 866, 1963.
- 86 — Mc Gill, Hoffman e Bollman — Serum bile pigment fractions during the course of jaundice — *Gastroenterology* — 43: 261, 1962.
- 87 — Moisés, R. — A radiografia com pneumoperitoneu no diagnóstico de algumas afecções cirúrgicas do fígado — *J. Soc. C. Méd. Lisboa* — 127: 280, 1963.
- 88 — Monteiro, J. Gouveia — Provas de turvação e floculação em semiologia hepática — Edição do autor — Coimbra, 1951.
- 89 — Monteiro, J. Gouveia — Estado actual da semiologia hepática — *Clín. Hig. e Hidr.* — 18: 157, 1952.
- 90 — Monteiro, J. Gouveia — Diagnose diferencial e tratamento das icterícias — *Clín. Hig. e Hidr.* — 19: 3, 1953.
- 91 — Monteiro, J. Gouveia — Reflexões sobre o diagnóstico das icterícias — *Medicamenta* — 22: 287, 1954.
- 92 — Monteiro, J. Gouveia, J. Serra Pratas e Diniz S. Freitas — Estudos sobre o seromucóide — *O Médico* — 13: n.ºs 545, 549, 559 e 568, 1962.
- 93 — Moore — Recurrent jaundice of pregnancy — *Lancet* — II: 57, 1963.
- 94 — Moran, Eliakin, Suchowolski e Ungar — Serum vitamin B<sub>12</sub> and glutamic-oxalacetic transaminase in experimental intrahepatic obstructive jaundice — *Gastroenterology* — 40: 408, 1961.
- 95 — *New Eng. J. Med.* — Ineffective erythropoiesis — 267: 565, 1962.
- 96 — Nordyke e Blahd — Differential diagnosis of biliary tract obstruction with radioactive rose bengal — *J. Lab. Cl. Med.* — 51: 565, 1958.
- 97 — Okumura e Spellberg — Serum isocitric dehydrogenase activity in the differential diagnosis of liver disease — *Gastroenterology* — 39: 305, 1960.
- 98 — Osserman e Takatsuki — The plasma proteins in liver disease — *Med. Cl. N. Am.* — 47: 679, 1963.
- 99 — Peck, Rey e Snell — Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation — *Gastroenterology* — 39: 625, 1960.

- 100 — Perez-Mera e Shields — Jaundice associated with norethindrone acetate therapy — *New Eng. J. Med.* — 267: 1137, 1962.
- 101 — Perkins — Phenindione jaundice — *Lancet* — I: 125, 1962.
- 102 — Pineda, Goldbarg, Banks e Rutenburg — Serum leucine aminopeptidase in pancreatic and hepatobiliary disease — *Gastroenterology* — 38: 698, 1960.
- 103 — Polin, Spellberg, Teitelman e Okumura — The origin of elevation of serum alkaline phosphatase in hepatic disease — *Gastroenterology* — 42: 431, 1961.
- 104 — Popper e Szanto — Intrahepatic Cholestasis («cholangiolitis») — *Gastroenterology* — 31: 683, 1956.
- 105 — Popper e Schaffner — Drug-induced hepatic injury — *Ann. Intern. Med.* — 51: 1230, 1959.
- 106 — Popper e Schaffner — The renaissance of morphology — *Gastroenterology* — 37: 689, 1959.
- 107 — Popper e Schaffner — Pathology of jaundice resulting from intrahepatic cholestasis — *J. A. M. A.* — 169: 1447, 1959.
- 108 — Porush, Delman e Fever — Chronic idiopathic jaundice with normal liver histology — *Arch. Int. Med.* — 109: 302, 1962.
- 109 — Rachmilewitz et al. — The clinical significance of serum cyanocobalamin in liver disease — *Arch. Int. Med.* — 101: 1118, 1958.
- 110 — Reichel, Goldberg, Ellemberg e Schaffner — Intrahepatic cholestasis following administration of chlorpropamide. Report of a case with electron microscopic observations — *Am. J. Med.* — 28: 654, 1960.
- 111 — Relvas, Moura — Alguns aspectos técnicos da colecistografia — *Acta Ibérica Radiol. Cancerol.* — 13: 233, 1959.
- 112 — Robinson, Varner, Desforges e Schmid — Jaundice in thalassemia minor: a consequence of «ineffective erythropoiesis» — *New Eng. J. Med.* — 267: 523, 1962.
- 113 — Royer — Cholangiography — In *Progress in Liver Disease* — Vol. I — Edit. Grune e Stratton — New York e Londres, 1961, pg. 262.
- 114 — Rumball, Stone e Hasset — The behaviour of serum iron in acute hepatitis — *Gastroenterology* — 36: 219, 1959.

- 115 — Sagild, Dalgaard e Tygstrup — Constitutional hyperbilirubine-  
mia with unconjugated bilirubin in the serum and lipochrome-  
-like pigment granules in the liver — *Ann. Int. Med.* — 56: 308,  
1962.
- 116 — Salzman, Spurck e Watkins — X-ray diagnosis of bile duct  
calculi — *Gastroenterology* — 37: 587, 1959.
- 117 — Sborov — Jaundice — *Am. J. Dig. Dis.* — 4: 65, 1959.
- 118 — Schachter — The formation and excretion of bilirubin — *Med.  
Cl. N. Am.* — 47: 621, 1963.
- 119 — Schachter — Estimation of bilirubin mono and diglucoronide in  
the plasma and urine of patients with non-hemolytic jaundice —  
*J. Lab. Cl. Med.* 53: 557, 1959.
- 120 — Schaffner e Popper — Morphologic studies of cholestasis — *Gas-  
troenterology* — 37: 565, 1959.
- 121 — Schaffner — The clinical utilization of liver biopsy — *Med. Cl.  
North Amer.* — 44: 709, 1960.
- 122 — Schapiro e Isselbacher — Benign recurrent intrahepatic cholesta-  
sis — *New Eng. J. Med.* — 268: 708, 1963.
- 123 — Schiff — Differential diagnosis of jaundice — Edit. *Year Book  
Publishers* — Chicago, 1946.
- 124 — Schiff e Billing — Congenital defects in bilirubin metabolism  
as seen in the adult — *Gastroenterology* — 37: 595, 1959.
- 125 — Schiff — Jaundice in the alcoholic — *Arch. Int. Med.* — 110:  
824, 1962.
- 126 — Seligson — Serum iron and transaminase in the differential  
diagnosis of jaundice — *Med. Cl. N. Amer.* — II: 1631, 1957.
- 127 — Serra, Vaz e B. Dias — As mucoproteínas, ácido siálico e teste  
de Jirgl nos hepáticos, cancro do fígado e estômago e ulcerados  
gastro-duodenais — *Coimbra Médica* — 10: 13, 1963.
- 128 — Serrão, D. — Uma nova reacção de labilidade sérica; a reacção  
do ácido cloranílico ou de Karl Closs — *J. Méd.* — 44: 753,  
1961.
- 129 — Sherlock, S. — Diseases of the liver and biliary system — Edit.  
*Blackwell* — Oxford — 2.<sup>a</sup> Ed. — 1958.
- 130 — Sherlock, S. — Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic  
obstructive jaundice) — *Gastroenterology* — 37: 574, 1959.

- 131 — Shimaoka e Firat — A serum flocculation test for diagnosis of obstructive jaundice — *Arch. Int. Med.* — 109: 270, 1962.
- 132 — Simmons — Recurrent jaundice in pregnancy — *Lancet* — II: 60, 1963.
- 133 — Spellberg — Liver function tests — Their clinical significance — *Med. Cl. North Amer.* — I: 357, 1959.
- 134 — Stevenson e Beard — Serum vitamin B<sub>12</sub> content in liver disease — *New Eng. J. Med.* — 260: 206, 1959.
- 135 — Sugar — Familial non-hemolytic jaundice — *Arch. Int. Med.* — 108: 121, 1961.
- 136 — Summerskill e Walshe — Benign recurrent intrahepatic «obstructive» jaundice — *Lancet* — II: 686, 1959.
- 137 — Svoboda, Hayne e Znidema — Photoscanning and pancreozymin-secrelin-cytology test in pancreatic disease — *Gastroenterology* — 44: 855, 1963.
- 138 — Szczeklik, Orłowski e Szewczuk — Serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity in liver disease — *Gastroenterology* — 41: 353, 1961.
- 139 — Teixeira, F. e Barata Corrêa — Uma nova reacção de flocculação aplicável ao estudo das hepatopatias — *J. Soc. Ç. Méd. Lisboa* — 127: 247, 1963.
- 140 — Testut — *Traité d'Anatomie Humaine* — Edit. Doin — Paris, 1931, 8.<sup>a</sup> edição — Vol. IV — pg. 643.
- 141 — Tickin e Zimmerman — Hepatic dysfunction and jaundice in patients receiving triacetyloleandomycin — *New Eng. J. Med.* — 267: 964, 1962.
- 142 — Tumen, H. J. — Obstructive jaundice — *In Gastroenterology* — Bockus — Vol. III — pg. 185 — Edit. Saunders — Filadélfia, 1949.
- 143 — Tygstrup — Intermittent possibly familial intrahepatic cholestatic jaundice — *Lancet* — I: 1171, 1960.
- 144 — Van Itallie e Hashim — Clinical and experimental aspects of bile acid metabolism — *Med. Cl. N. Amer.* — 47: 629, 1963.
- 145 — Vassilounis e Stamatiades — Ictère chronique familial non hémolytique avec hyperbilirubinémie mixte et foie normal — *Presse Méd.* — 70: 1569, 1962.

- 146 — Wagner, Mc Afee e Mozley — Diagnosis of liver disease by radioisotope scanning — *Arch. Int. Med.* — 107: 324, 1961.
- 147 — Waitzkin — Prolonged hepatic dysfunction after clinical recovery from chlorpromazine jaundice — *Gastroenterology* — 43: 337, 1962.
- 148 — West e Zimmerman — Serum enzymes in hepatic disease — *Med. Cl. N. Amer.* — : 371, 1959.
- 149 — Wheeler — Electrolyte transport and bile formation — *Med. Cl. N. Amer.* — 47: 607, 1963.
- 150 — Williams e Billing — Action of steroid therapy in jaundice — *Lancet* — II: 392, 1961.
- 151 — Williams, R. — The place of steroid therapy in the treatment of liver disease — *Med. Cl. N. Amer.* — 47: 801, 1963.
- 152 — Willner, Treiber e Manderson — Chronic hyperbilirubinemia with normal liver biopsy — New type? Report of a case and review of the literature — *Gastroenterology* — 38: 829, 1960.
- 153 — Wolf et al. — Chronic idiopathic jaundice: A study of two afflicted families — *Am. J. Med.* — 28: 32, 1960.
- 154 — Wróblewski — Serum enzyme alterations in diseases of the liver and biliary tract — *Med. Cl. N. Amer.* — 44: 699, 1960.
- 155 — Wróblewski — The significance of alterations in serum enzymes in the diagnosis of icteric and non icteric hepatic disease — *World Congress of Gastroenterology* — Vol. II — pg. 894, 1958.
- 156 — Wróblewski — The clinical significance of transaminase activities of serum — *Am. J. Med.* — 27: 911, 1959.
- 157 — Young, I. I. — Serum 5-nucleotidase: characterization and evaluation in disease states — *Ann. New York Acad. Sc.* — 75: 357, 1958.
- 158 — Zieve, Hanson e Hill — *J. Lab. Clin. Med.* — 37: 40, 1951.
- 159 — Zimmerman, H. J. — Drugs and the liver — *Disease-a-Month* — Maio, 1963.





## I N D I C E

I — Considerações gerais sobre icterícias. Delimitação do conceito de icterícia obstrutiva . . . . .	5
II — Fisiopatologia da obstrução biliar . . . . .	26
III — Etiologia . . . . .	35
IV — Diagnóstico diferencial com as icterícias não obstrutivas . . . . .	43
a) Icterícias por eritropoiese ineficaz . . . . .	51
b) Icterícias hemolíticas . . . . .	52
c) Icterícias por defeito de bilirrubinofereze . . . . .	53
d) Icterícias por defeito de glicorono-conjugação . . . . .	53
e) Icterícias por lesão hepato-celular . . . . .	54
V — Diagnóstico etiológico . . . . .	86
VI — Evolução . . . . .	93
VII — Tratamento . . . . .	97





COMPOSTO E IMPRESSO NA  
TIP. L. HENRY GRIS, LDA.  
AV. JOÃO CRISÓSTOMO, 44-B  
LISBOA

—  
8 750 EX. - JULHO DE 1964





Sala

Est.

Tab

N.º