

INTRODUÇÃO

Prof. J. Pinto Correia

COLESTASE

...significa, em termos fisiopatológicos redução do fluxo biliar canalicular global^{3,5}. Embora a fixação e transporte de sais biliares pelo hepatocito não seja competitivo com o da bilirrubina, não é seguro que os dois sistemas sejam completamente independentes⁴. Contudo pode haver defeito grave no transporte de bilirrubina conjugada, como p.e. no Síndrome de Dubin-Johnson, com defeitos mínimos, imperceptíveis pelos métodos correntes, no transporte dos sais biliares.

Na prática, a redução no fluxo biliar significa redução na excreção de sais biliares e sua consequente elevação no soro, a maioria das vezes (mas não obrigatoriamente) acompanhada de redução de excreção e acumulação do pigmento biliar.

É evidente que o conceito de Colestase varia conforme a perspectiva em que nos colocamos. O que enunciámos é a perspectiva do fisiopatologista, que dá origem directa ao conceito clínico decorrente da acumulação de substâncias biliares no sangue, como dissemos. Para o patologista o conceito será morfológico, e significa a acumulação de material com pigmento biliar nas células e/ou canaliculos ou ductos biliares. Finalmente para o radiologista será a demonstração de obstrução biliar.

Seja qual for o conceito, sob o ponto de vista etiológico continua a ser útil dividir os síndromas colestáticos em dois grandes grupos (Quadro 1):

1. por alterações intra-hepáticas, ou classicamente consideradas colestases médicas;
2. por alterações extra-hepáticas, ou classicamente consideradas colestases cirúrgicas;

Quadro 1

Colestase

1. Por alterações intra-hepáticas

1.1. Intralobulares: Hepatocito e Canaliculo

- a. alterações metabólicas (congestão, esteatose, α -antitripsina I)
- b. drogas, álcool
- c. vírus, bactérias (?)
- d. ?, Hodgkin, sarcoidose

1.2. Extralobulares: ductulos e ductos

- a. congénitas (mucoviscidose, atresia biliar, d. Caroli, etc.)
- b. adquiridas (C.B.P., parasitoses, litíase intra-hepática, colangiólite esclerosante, sepsis, infiltração celular, tumores, etc.)

2. Por alterações extra-hepáticas

- 2.1. Lesões congénitas
 - 2.2. Processos traumáticos (p.e. cirúrgicos) e inflamatórios (pancreatite, colangite)
 - 2.3. Cálculos; Parasitas; Coágulos; etc.
 - 2.4. Tumores
-

1. As alterações intra-hepáticas podem ainda subdividir-se em lesões intra e extra-lobulares, conforme a causa se localiza (ou se pensa que se localiza) no Hepatocito e Canalículo ou no Ductulo e Ducto. São todas alterações primárias a nível bioquímico, molecular, de que não está excluído um componente mecânico intra-hepático.

2. As alterações extra-hepáticas correspondem a lesões de obstrução mecânica ao fluxo biliar observadas entre a bifurcação do hepático comum no hilo do fígado e a ampola de Vater. Estas provocam muito precocemente alterações intralobulares que podem ser semelhantes às descritas com carácter patogénico, como veremos. Estabelece-se assim um autêntico ciclo vicioso.

As alterações molecular e/ou ultra-estruturais inicialmente descritas, localizam-se essencialmente na membrana canalicular do hepatocito e suas microvilosidades, nas *tight junction* dos espaços intercelulares, nas mitocondrias e sistemas de microfilamentos citoplásmicos, e no próprio meio ambiente canalicular (Fig. 1). Neste há, sobretudo, alterações das micelas de sais biliares, que normalmente são agregados moleculares de 2 a 100 moléculas. O fluxo biliar é em grande parte osmótico, e portanto dependente do estado destas micelas².

Assim, e muito sumariamente, na base de uma Colestase intra-hepática, podem existir: 1) Alterações da secreção dependente dos sais biliares ou 2) da secreção independente dos mesmos sais biliares¹.

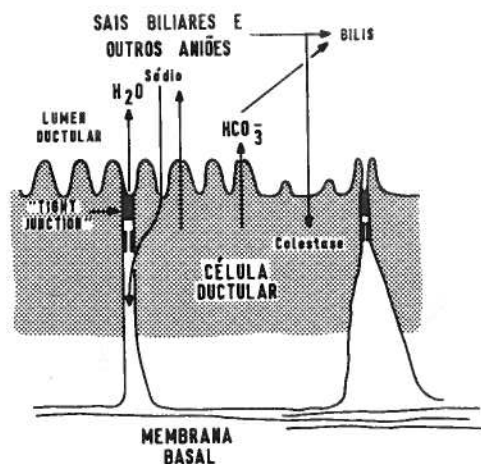


Fig. 1 — Células ductulares e *tight junction*.

1. A redução do fluxo biliar dependente dos sais biliares pode, por sua vez, resultar de defeitos de formação dos próprios sais biliares (congénitos ou adquiridos); da interferência de drogas; ou das alterações da membrana importantes no fluxo dos sais biliares. Nos defeitos de formação jogam papel importante a proporção dos Mono, Di e Tri OH. Se aumentarem os mono ou os tri (p. ex. 30H Coprostan) ^{3,4}, ou se se reduzir a sua sulfatação (p.e. redução da sulfokinase), provoca-se precipitação micelar no meio canalicular com dificuldades no fluxo, e precipitação de colesterol e valências ácidas na membrana, aumentando a sua permeabilidade retrógrada (Fig. 2).

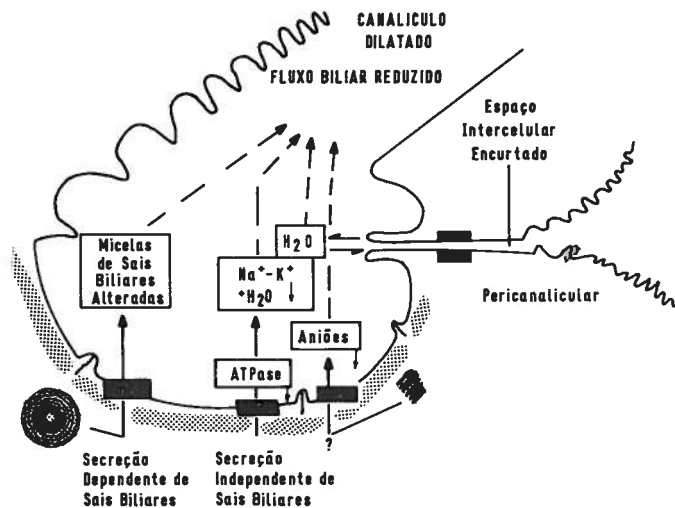


Fig. 2 — Mecanismos fundamentais da Colestase Intra-hepática. Zonas de alterações com significado etiopatogénico.

A clorpromazina provoca precisamente em parte precipitação micelar, e em parte interfere com o Na^+ e ATPase da membrana. * Os estrogénios interferem também com aquela actividade enzimática e assim com a permeabilidade da membrana (aumentando a difusão retrógrada), e agem sobre os sistemas microsómicos de transporte.

Noutros casos, o defeito inicial será a nível *mitochondrial*, ou da *tight junction* ou dos *filamentos proteicos contracteis* (por ex. induzido pela citochalasina B e faloidina) e teremos defeitos na síntese e funcionamento de substâncias transportadoras ou de fontes de energia, nomeadamente ATPase e bomba de Na, localizadas também na membrana. Vimos já que a clorpromazina interfere também a este nível.

2. A redução do fluxo independente dos Sais Biliares decorre naturalmente, quase sempre de lesões da membrana (Fig. 2). É um fluxo dependente da bomba canalicular de Na^+/K^+ e ATP, e bloqueável autonomamente p.e. pela Oubaína, ou estimulável p.e. pelo fenobarbital e cortisona ou hormonas tiroideias ². Todos os defeitos nas fontes de energia (Na^+/K^+ ATP, etc.) provocam alterações na permeabilidade da membrana e portanto do transporte de sais biliares ².

Além de alterações genéticas e das induzidas por algumas drogas (como as já citadas clorpromazina e estrogénios), muitos outros agentes têm sido incriminados como causadores de colestase intra-hepática: infecções a vírus, álcool, infecções bacterianas, situações de alimentação parentérica total, deficiência de α -Antitripsina, doença de Hodgkin e metastases, sem lesões obstrutivas mecânicas ⁵.

* Hoje admite-se que a localização predominante da ATPase e do Na^+/K^+ é na membrana plasmática sinusoidal e não na membrana canalicular.

Nos últimos anos avançou-se muito na caracterização das situações, e portanto no diagnóstico da zona de bloqueio inicial, dependentes de meios macrofísicos. Contudo, embora se conheça muito mais da bioquímica da colestase, pouco se avançou no conhecimento da sua patogenia, isto exactamente pelos círculos viciosos em que (a partir de certa altura), se observam alterações que tanto podem ser causa como consequência, tornando-se impossível a sua destrinça⁵.

Por estas razões e pelo carácter de interesse clínico imediato, pareceu mais útil consagrar esta reunião aos aspectos do diagnóstico. Se se estabelece a sugestão diagnóstica inicial de colestase, baseada em icterícia \pm prurido \pm elevação de enzimas marcadores (F.A. e 5N), os problemas do clínico continuam a ser o ter de decidir entre lesão extra-hepática que impõe cirurgia, ou intra-hepática que impõe terapêutica médica. E os perigos continuam a ser a laparotomia intempestiva em Colestase intra-hepática ou o protelar da cirurgia em Colestase extra-hepática.

A abordagem clássica não permitia ultrapassar estes perigos. Daí o interesse dos novos métodos. Mas os clássicos têm que ser revistos à luz das novas informações. Quanto menos cruentos pudermos ser na fase diagnóstica melhor!

Daí a necessidade de rever criticamente um a um os vários métodos usados. É o que vamos fazer na primeira parte deste colóquio. Na segunda parte, Mesa Redonda, abordaremos o assunto não por métodos, mas por problemas dos vários modelos de doentes com colestase, e discutiremos o uso dos métodos em cada situação-tipo, e finalmente as implicações desta tecnologia na planificação da assistência, no seu custo e na educação dos profissionais de saúde.

Na terceira parte do colóquio, amanhã, discutiremos vários casos de doentes que o põem na prática alguns dos problemas a que nos referiremos.

BIBLIOGRAFIA

1. DESMET VJ: Morphological and histological aspects of cholestasis in: *Progress in liver diseases*, vol. IV. Ed H. Popper e F. Schaffner, New York e Londres, Grune & Stratton, p. 97-132, 1972.
2. ERLINGER S: Cholestasis: pump failure, microvilli defect or both? *Lancet* 1: 533-34, 1978.
3. JAVITT NB: The cholestatic syndrome - 1971 *Amer J Med*. 51: 637-641, 1971.
4. JAVITT NB: Hepatic Bile Formation *New Engl J Med* 295: 1464-1469 e 1511-1516, 1976.
5. POPPER H, SCHAFFNER F, DENK H: Molecular Pathology of cholestasis in *The Hepatobiliary System (Nato Advanced Study Institutes Series)*. Ed. W. Taylor, Plenum Press, New York, p. 605-629, 1976.

Pedido de separatas: *J. Pinto Correia*
Serviço de Medicina 2
Hospital de Santa Maria
Lisboa - Portugal