

COLESTASE INTRA-HEPÁTICA

JORGE PEREIRA LIMA *

GYORGY M. BÖHM **

A colestase pode ser definida como um impedimento ao fluxo da bile. Nesse sentido, exceção feita às icterícias hemolíticas e àquelas por retenção (disfunção hepática constitucional), pode dizer-se que a colestase é o fundamento fisiopatológico do processo icterico. Interpretá-la seria explicar o mecanismo íntimo das icterícias. Mesmo nas chamadas icterícias idiopáticas crônicas (síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor) há um componente colestático, embora de pequena significação.

Do ponto de vista funcional caracteriza-se a colestase por um aumento da bilirrubina conjugada e livre na corrente sanguínea. A sua expressão morfológica é a presença de pigmento biliar nas células parenquimatosas e de Kupffer e/ou nos canais biliares.

O impedimento ao fluxo biliar pode decorrer quer de um distúrbio no local de formação da bile, — isto é, na célula hepática — quer em virtude da interferência com o fluxo de bile no seu trajeto intra ou extra-hepático. Ela é verdadeiramente uma resposta inespecífica do fígado a uma multiplicidade de agentes (141).

Quando a causa impeditora ao livre fluxo da bile é de localização extra-hepática, o seu diagnóstico é relativamente fácil. Em 90% dos casos a existência de uma obstrução mecânica pode ser determinada no período pré-operatório (158). O mecanismo da obstrução parece então óbvio, e as alterações histopatológicas que se desenvolvem, de acôr-

do com a duração do processo, podem ser apenas sugestivas ou mesmo características de uma obstrução extra-hepática (20, 30, 172, 204).

A colestase intra-hepática pode desenvolver-se em grau maior ou menor numa quantidade relativamente grande de pacientes com alterações hepatocelulares.

Assim, é comum verem-se pacientes com cirrose, hepatite, viral ou tóxica, tendo, ao lado das alterações parenquimatosas, aquelas decorrentes de uma obstrução biliar. Se predominam as primeiras, o diagnóstico é relativamente fácil. As características clínicas são bem distintas e as alterações histopatológicas são facilmente reconhecidas.

De outro lado, a colestase às vezes predomina e noutras é o único elemento indicativo de uma doença hepática. Em tais casos o diagnóstico é bastante difícil e ainda discutida a causa da obstrução e conseqüente mecanismo da icterícia. Mesmo a biópsia de fígado nem sempre traz um pronto esclarecimento, tornando necessário muitas vezes recorrer à laparotomia exploradora (4, 25, 72, 101, 124, 125, 157, 172, 183, 203, 212). Exemplo é o caso já por nós publicado (133) de um homem de 40 anos que, 3 meses após uma colecistectomia, desenvolveu icterícia do tipo obstrutivo. A biópsia de fígado revelou alterações extremamente difíceis de caracterizar a localização do processo obstrutivo, se intra ou extra-hepático. Na opinião de Popper, que examinou a lâmina, o con-

* Livre-Docente e Assistente da Faculdade de Medicina de Porto Alegre — U.R.G.S.

** Instrutor de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

junto das alterações verificadas favoreciam o diagnóstico de colestase intra-hepática. No entanto, a cirurgia revelou tratar-se de uma estenose traumática do colédoco.

Se a colestase é comum a uma série de doenças hepáticas, a forma intra-hepática, ao contrário da extra-hepática, não apresenta características que lhe sejam próprias, exclusivas. Quando muito, alterações ou desvios apenas sugestivos.

A colestase intra-hepática pode assumir uma evolução aguda ou crônica.

Algumas vezes a sua etiologia pode ser determinada ou, pelo menos, reconhecida como tal. O exame histológico permite, em determinadas situações, identificar a causa do processo obstrutivo. Noutras, a maioria, a causa da colestase é puramente conjectural.

Didaticamente podemos reconhecer os seguintes fatores causais da colestase intra-hepática:

1 — mecânico

- a) obstrução dos maiores ductos biliares intra-hepáticos;
- b) obstrução dos ductos biliares septais dentro dos espaços porta;
- c) destruição ductular periporta;

2 — viral;

3 — medicamentoso;

4 — hormonal (?)

Nessas 3 últimas a causa estrutural da obstrução não é demonstrável.

NOMENCLATURA

O conhecimento insuficiente do mecanismo íntimo da colestase intra-hepática deu lugar a uma vasta sinonímia em que cada expressão é a resultante do conceito que o autor tem a respeito da sua patogênese.

Assim, colangite intra-hepática primária (56) e hepatite pericolangítica (50) pressupõem uma localização específica que não é demonstrada em todos os casos. Obstrução biliar intra-hepática (72) implicaria num obstáculo mecânico que, com frequência, não pode ser evidenciado. O mesmo se diga em relação à

hepatite obstrutiva de Smetana (177). O termo colangiólite (203), embora seja o de mais amplo uso, pressupõe um processo inflamatório que nem sempre é evidenciado. Por outro lado, a localização desse processo no colangiolo foi feita antes por exclusão do que por real demonstração. Hepatite colestática pura, de Caroli (30, 31), ou mais simplesmente, hepatite colestática (42) não chamam a devida atenção para o componente intra-hepático do processo. Seguindo a Popper (138) acreditamos que a melhor designação é a de colestase intra-hepática, não só por não implicar em nenhuma patogenia ("non-committal"), como por expressar o fenômeno na sua característica morfológica e funcional.

1 — FATÔR MECÂNICO

a — Obstrução dos maiores ductos biliares intra-hepáticos

A obstrução ou compressão de apenas um dos principais ramos do hepático comum não conduz à icterícia, a não ser de uma forma leve e transitória. Ao contrário, a fosfatase alcalina se eleva em tais situações.

A obstrução dos ductos biliares fora dos espaços porta raramente é suficientemente difusa a ponto de induzir uma icterícia persistente. É o caso, por exemplo, da carcinomatose difusa do fígado. Aqui a icterícia é sinal freqüente apenas nas fases finais da doença (137). E na sua patogenia, entre outras causas, sem dúvida, intervém a obstrução ou compressão dos ductos biliares intra-hepáticos. Prova-o a estase biliar focal freqüentemente apreciada próximo aos nódulos tumorais. Aliás, a verificação numa biópsia de fígado, de estase biliar na ausência de icterícia clínica é elemento bastante sugestivo de metástase (138). O mesmo se diga em relação aos abscessos de fígado, amebicos ou piogênicos.

b — Obstrução dos ductos biliares septais dentro dos espaços porta

Dentro deste grupo incluem-se as doenças granulomatosas e infiltrativas do fígado, tais como a sarcoidose, tuberculose, amiloidose, leucemia e doença de

Hodgkin. A patogenia da colestase em tais situações ainda não está bem definida. A compressão dos ductulos por exsudato inflamatório não nos parece claramente evidenciada, pois grandes quantidades de exsudato podem acumular-se sem que haja evidência de icterícia. A infiltração leucêmica no espaço porta pode ser severa e desacompanhada de icterícia. Uma fibrose porta intensa pode existir nas doenças grannulomatosas ou na esquistomose na ausência de hiperbilirrubinemia.

A única evidência morfológica de obstrução biliar no espaço porta é a ausência de ductulos ou ductos biliares septais no tecido inflamatório ou cicatricial do espaço porta (138). É o caso da cirrose biliar acolângica ou atresia dos ductos biliares intra-hepáticos. O desaparecimento dos ductulos e ductos, não mais agora como uma consequência de um erro de desenvolvimento, mas como uma lesão adquirida, constitui a base anatômica da icterícia prolongada da cirrose biliar primária. Ao contrário, se os ductulos estão presentes, as suas alterações, tais como proliferação, distorção ou fibrose, já não mais podem ser consideradas tão exatamente como base mecânica da obstrução intra-hepática.

c — Destruição ductular periporta

Na colestase intra-hepática ou em casos de colestase seguramente extra-hepática pode desenvolver-se um componente intra-hepático adicional. Com efeito, nos casos de obstrução prolongada, a embebição biliar do hepatócito perilobular se associa à sua degeneração e exsudato inflamatório. Aparecem fibras colágenas ao redor dessas células com consequente destruição dos ductulos. Estabelece-se assim uma barreira de colágeno entre as células parenquimatosas e seus ductulos de drenagem. Esse componente obstrutivo mecânico intra-hepático, quando secundário à colestase extra-hepática, pode ser o fundamento da permanência da icterícia após o tratamento cirúrgico de uma obstrução extra-hepática.

ETIOPATOGENIA

A patogênese das obstruções biliares intra-hepáticas sem causa estrutural demonstrável não tem, até hoje, uma solução definitiva. Existem mesmo autores que atribuem o fenômeno obstrutivo a uma causa extra-hepática.

Menguy e col. (120), administrando Clorpromazina por via endovenosa a cães, observaram aumento da pressão intracoledociana nos animais previamente colescistectomizados. Naqueles com sistema biliar intacto, apenas uma maior lentidão no esvaziamento da bile foi registrada. Daí inferiram a possibilidade da icterícia por Clorpromazina no homem estar na dependência de um espasmo do esfíncter de Oddi.

No entanto, esses trabalhos não podem ser integralmente aplicados ao homem, uma vez que a dose por eles empregada (5 a 10 mg/kg de peso e por via EV) é bastante maior que a correntemente utilizada. Além disso, nem os achados colangiográficos dos casos operados, nem os resultados da biópsia de fígado falam a favor de uma obstrução extra-hepática.

Patogenia similar para essa situação como outras análogas, incluindo a de provável etiologia viral foi, entre nós, defendida por Piquet Carneiro (136).

Numerosas hipóteses tentam explicar o mecanismo da obstrução biliar intra-hepática.

1 — Eppinger (50) admitiu que o edema e o infiltrado inflamatório periportas destruíam as vias biliares ao nível dos ductulos biliares perilobulares. Mecanismo similar foi defendido por Steigmann e col. (cit. em 141), Klemperer (cit. em 141) Eliakim e col. (47) e Hoffman (84) quando aceitaram a obstrução biliar intra-hepática estar na dependência da compressão dos ductos e ductulos biliares pelo infiltrado inflamatório no espaço porta e periporta. De acordo com outros pesquisadores (89) essa inflamação poderia, também, aumentar a tensão intralobular, elevando assim a sobrecarga excretória mecânica dos hepatócitos.

No entanto, a existência de infiltração inflamatória sem OBI, como a presença desta sem aquele achado histoló-

gico, tornam difícil a aceitação dessa patogenia (138, 141, 190). De acôrdo com Popper (141), a reação inflamatória porta tão freqüentemente descrita nos estádios sub-agudos da "colangiólite" é antes consequência do que causa da regurgitação biliar. A fibrose aí pode desenvolver-se e destruir os ductulos biliares, constituindo uma barreira mecânica adicional à drenagem biliar. Processo idêntico pode verificar-se na cirrose biliar secundária — de causa seguramente extra-hepática — sugerindo, assim, estar o processo icterico na dependência da regurgitação biliar.

2 — A obstrução dos ductulos e canaliculos biliares por cilindros biliares seria outra possibilidade (109) porém a verificação de bile distal aos cilindros biliares e a existência dêsses sem a evidência de OBI são argumentos que pesam muito contra esta hipótese (138, 141).

3 — A teoria de que as OBI seriam consequência de uma lesão hepatocelular tem sido bastante discutida e recentemente reafirmada por Dubin (43, 44). Kalk (cit. em 184) pelo menos nos casos de hepatite por vírus, Waitzkin (20) em relação à Clorpromazina e Thorling (193) nas ictericias recorrentes da gravidez, defendem ponto de vista similar.

As alterações hepatocelulares agiriam sobre o fluxo biliar de diferentes maneiras:

a — a necrose e a degeneração dos hepatócitos deslocariam as células, obstruindo os canaliculos biliares (89);

b — distúrbios metabólicos impediriam a eficiência excretora das células parenquimatosas ou alterariam a permeabilidade das membranas celulares que atapetam os canaliculos biliares, perturbando a excreção biliar (89). Klatskin (94) aceita que, em consequência de um tóxico, haja destruição dos sistemas oxidativos essenciais da célula, levando-as à autólise.

c — edema e regeneração dos hepatócitos ocluiriam as vias biliares intra-lobulares (138, 141, 176, 126), entretanto, a presença de bile nos ductulos peri-

porta e mesmo nos do espaço porta não confirma essa hipótese (190).

d — para Dubin (43) a colestase intra-hepática dependeria da falência da célula hepática em secretar bile adequadamente para manter o fluxo biliar.

Popper e col. (138, 141, 190) são contrários a essas teorias hepatocelulares visto que, em muitos casos, não se encontram alterações dos hepatócitos embora haja inequívoca OBI. Mesmo naqueles casos em que as lesões parenquimatosas são evidentes não há correlação entre a intensidade dessas e o grau de icterícia (190).

4 — A esteatose infiltrativa já foi apontada como causa da OBI (61).

5 — A maioria dos autores aceita que a OBI depende de uma alteração do colangiolo, isto é, a peça intermediária entre a células hepática e os ductos biliares. A expressão colangiólite — significando aquela alteração — tem, pelo menos de acôrdo com os que a introduziram, um sentido meramente funcional, traduzindo uma regurgitação de bile através do colangiolo (203). As alterações morfológicas tardiamente individualizadas nesse processo seriam antes uma consequência do refluxo biliar do que propriamente a causa dêste. Dessa maneira, a icterícia e a reação inflamatória seriam resultantes da alteração funcional primária do colangiolo.

A microscopia eletrônica veio demonstrar, no entanto, em casos de OBI determinadas alterações morfológicas na membrana da célula parenquimatosa (160). Os microvilos do seu polo biliar são alterados, independentemente do grau de dilatação dos capilares biliares. Diminuídos em número, os vilos tornam-se irregulares, mais curtos e mais espessos. Ainda se ignora se lesões similares ou idênticas desenvolvem-se na membrana do colangiolo. Ao que parece, pois, de acôrdo com êsses estudos, é que a alteração dos microvilos do hepatócito é a razão primária da OBI. Isso permitiria o refluxo da bile, principalmente de sua parte mais fluida, com consequente desidratação e espessamento biliar. Êsse poderia ser mais acentuado

pela passagem de proteínas das células para os canalículos — albuminocolia — (138, 141). A existência de uma modificação da composição biliar e o aumento da sua viscosidade, nas OBI, é defendida por numerosos autores (105, 141, 162, 171, 182, 212). Nasser e Caroli (125), ao contrário, acham que, em face dos trabalhos experimentais, a hipótese da modificação da viscosidade biliar, com conseqüente precipitação de bile sob a forma de cilindros, é insustentável.

COLESTASE INTRA-HEPÁTICA DE ORIGEM VIRAL

A hepatite viral é basicamente uma doença do parênquima hepático. Ao lado desta, no entanto, e numa duração e intensidade variáveis, desenvolve-se uma fase em que há cessação completa ou incompleta do fluxo biliar. Isto é, há uma obstrução biliar intra-hepática. O aumento da bilirrubinemia conjugada, a bilirrubinúria, a elevação da fosfatase alcalina e do colesterol total, bem como a diminuição ou desaparecimento do esterco-bilinogênio fecal e urobilinogênio urinário seriam meios de apreciar a maior ou menor intensidade desse componente obstrutivo. Assim, Steigman e Popper (181) verificaram-no em 26% de 79 casos de hepatite viral aguda por eles estudados. E é, realmente, uma experiência comum a associação em graus variáveis das características parenquimatosas obstrutivas nas hepatites virais. As vezes esse componente acompanha a lesão obstrutiva durante toda a evolução da doença. Outras vezes desenvolve-se apenas no final, quando as alterações hepatocelulares estão já em franca regressão. E, por fim, há casos, mais raros, é verdade, em que a obstrução biliar, pelo menos do ponto de vista clínico e funcional, é o único elemento presente. O conhecimento dessa última situação não é recente. Provavelmente foi a essas formas puramente obstrutivas de hepatite viral aguda que Naunyn se referiu em 1919 como "cholangie" e Sigmund em 1931 como "colangite intra-hepática primária" (90). Entretanto, foi verdadeiramente Eppinger (50) quem salientou a etiologia viral dessas formas de hepatite, descrevendo-as como "colangíticas ou peribulbares", ao lado das for-

mas hepatocelulares. Clinicamente caracterizou-as por apresentarem icterícia mais intensa e prolongada, persistência da hipertermia durante a fase icterica, esplenomegalia freqüente, prurido intenso e prolongado, leucocitose, sedimentação acelerada, perfil obstrutivo. Do ponto de vista histopatológico, descreveu uma infiltração celular periporta, estase biliar predominantemente centrolobular e alterações parenquimatosas discretas ou nulas.

Fox, Manso, Penna e Pará (56), em 1942, descrevem os achados histopatológicos em material de necropsia proveniente de uma epidemia de hepatite, no Brasil, e resultante da vacinação contra a febre amarela. Em 2 de 17 necropsias, as alterações parenquimatosas eram inconspícuas, a reação periporta e a estase biliar sendo os elementos dominantes do quadro. A esses 2 casos, os autores chamaram de "colangite intra-hepática obstrutiva" e já naquela época apontaram para a semelhança deste quadro com o então recentemente descrito por Hanger e Gutman, a propósito da administração de arsênamina (72).

Turner e cols. (195), em 1944, descrevem em Camp Polk, Louisiana, similarmente uma epidemia de hepatite proveniente da vacinação contra febre amarela. No total, 4083 casos foram analisados salientando os autores a existência de alguns casos com icterícia intensa e prolongada, características obstrutivas e totalmente destituídos de evidência laboratorial de disfunção hepatocelular. Infelizmente, não há nesse trabalho nem referência ao número desses casos, nem um estudo adequado do ponto de vista histopatológico.

Em 1946, Watson e Hoffbauer (203) publicam as observações de 8 pacientes portadores de icterícia prolongada, de provável etiologia viral, em que a função hepatocelular era normal ou quase normal, na presença de sintomas e sinais de obstrução biliar. As alterações histológicas descritas foram discretas, quase que limitadas a uma infiltração linfocitária periporta, retenção biliar intracelular e cilindros biliares em quantidade variável. A inexistência de uma obstrução extra-hepática — comprovada pela cirurgia em 4 dos 8 pacientes estudados — e a ausência de elementos histo-

lógicos suficientes para indicar um impedimento mecânico ao fluxo biliar, de localização intra-hepática, levaram os autores a interpretar a regurgitação biliar como na dependência de um aumento da permeabilidade dos colangiólos. Uma alteração funcional portanto, sem expressão histológica. E a esses casos, e por causa disso, deram o nome de hepatite colangioliática, a que Lichtman (104), mais tarde, alteraria para hepatite colangioliótica.

Embora, como se viu, não tenham sido esses autores os primeiros a descrever tais casos, pois além dos já citados, Caroli (31) em 1945, já os havia agrupado sob a designação de hepatite colestática pura, é forçoso reconhecer que foi esse trabalho o que maior repercussão alcançou na literatura médica.

A partir de então, numerosos casos têm sido publicados (47, 90, 130, 164, 199) tendo, mesmo, na literatura nacional merecido uma tese de cátedra (136).

A etiologia viral dessas formas de colestase intra-hepática parece indiscutível. Reconhece-a a maioria dos autores (31, 42, 43, 44, 164). Entretanto, essa conclusão não pode ainda ser aceita como definitiva por faltar tanto uma prova laboratorial específica para o diagnóstico de hepatite por vírus quanto a experiência de transmissão a voluntários humanos a partir de casos de hepatite colangioliática. Entretanto, existem evidências indiretas derivadas de dados epidemiológicos a acertar a etiologia viral dessas formas de hepatite. Epidemias de hepatite viral têm sido descritas em que, numa incidência maior ou menor, surgem casos da forma "colangioliática" (43, 44, 174). Nós mesmos publicamos 2 casos dessa natureza em que a etiologia viral era a única admissível. Num deles, moço de 25 anos, o quadro de icterícia se desenvolveu em meio a um provável surto de hepatite na sua cidade natal (132).

A incidência dessas formas de colestase intra-hepática é variável. Alguns consideram-nas raras (164). Caroli encontra-as na proporção de 20%. Ellakim (47) em 104 casos de hepatite encontrou-a em 25%. Na epidemia que ocorreu na Brooke Army Hospital em San Antonio, Texas, a incidência foi de 40,4% (44); na epidemia de Delhi, Índia, no inverno de 55-56, foi de 57,6% (174).

O diagnóstico dessas formas clínicas de hepatite é fácil quando em meio epidêmico. Ao contrário, os casos esporádicos são sempre problemas de difícil solução. A história é o elemento de maior importância no diagnóstico. Os sintomas prodrômicos seguidos por icterícia com recuperação do apetite e bem estar são elementos bastante sugestivos de hepatite por vírus. O exame físico repete os achados frequentemente apreciados na forma comum de hepatite por vírus (134). A esplenomegalia, na opinião de alguns (47, 50) seria mais freqüente que nas formas hepatocelulares. Tratando-se de uma icterícia obstrutiva, se ela fôr intensa, a inexistência de hepatomegalia, ou, pelo menos, fígado discretamente agrandado, desproporcionado à intensidade da icterícia, é argumento altamente sugestivo, a nosso ver, de uma forma intra-hepática de obstrução biliar.

Os exames laboratoriais são aqueles de uma icterícia obstrutiva — elevação da fosfatase alcalina, da colesterolemia total, e normais as provas de turvação, floculação e enzimas do soro.

Na opinião de alguns autores, o diagnóstico de colestase intra-hepática viral repousa em critérios histopatológicos. Haja vista, p.ex., os trabalhos de Dubin (43, 44) e Smetana (174). O primeiro, descrevendo uma epidemia de hepatite no Brooke Army Hospital, em 40,4% diagnosticou a forma colestática. Do ponto de vista clínico funcional, não houve, no entanto, nenhuma diferença entre esses pacientes e aqueles portadores da forma hepatocelular. Atitude similar foi a adotada por Smetana ao analisar uma epidemia de hepatite em Delhi, na qual diagnosticou a "hepatite obstrutiva" em 57,6% dos casos com critérios puramente histológicos. Nenhuma referência é feita nesse trabalho quanto a possíveis diferenças clínicas entre ambos os grupos de pacientes. A análise laboratorial realizada foi restrita, limitando-se à determinação da bilirrubinemia e do timol. A fosfatase alcalina não foi apreciada nos chamados casos "standard". Histologicamente, salienta esse autor, que tôdas as alterações microscópicas da hepatite viral tipo parenquimatosas não vistas na forma obstrutiva. A conclusões similares chegaram também Gall e Braunstein (60), Shal-

doni e Sherlock (164), Piquet Carneiro (136) e nós (132).

O prognóstico dessas formas virais é discutível. Sherlock (164) descreve a possibilidade da transformação cirrótica ou mesmo da passagem da fase aguda para alguma forma crônica da doença. Ao contrário, numerosas autoridades (44, 70, 151, 203) admitem tal situação e Dubin (44) refere um caso em que acredita ter demonstrado, através de biópsias, a transformação de uma hepatite colestática aguda em uma cirrose biliar.

COLESTASE INTRA-HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS

Há muito tempo que se observou a possibilidade do desenvolvimento de uma OBI conseqüente à administração de certas drogas. Com o advento dos tranquilizadores e o largo uso dos mesmos, o problema das doenças hepáticas causadas por drogas, tornou-se de tal monta que, recentemente, foi proposto por Steigmann (180) que os pacientes submetidos a elas deveriam ter uma bateria de provas funcionais hepáticas realizada antes da administração das mesmas e, posteriormente, duas vezes por semana deveriam ser feitas as provas de BSP, SGOT, fosfatase alcalina e, talvez, da bilirrubina total.

De acordo com Popper e Schaffner (139) o estabelecimento de uma relação causal entre a administração de um determinado medicamento e uma doença hepática é muitas vezes difícil, se não impossível, pois:

1 — as modificações estruturais e funcionais do fígado podem ser a expressão de um efeito da doença para a qual o medicamento foi administrado e não da droga em si. Com efeito, em numerosas infecções de localização extra-hepática, e mesmo em doenças do tracto digestivo há alterações inespecíficas do parênquima, das células de Kupffer, assim como do espaço porta, constituindo o que Schaffner e Popper chamam de Hepatite Reacional Inespecífica (161);

2 — a lesão hepática pode decorrer de uma hepatite sérica conseqüente à

administração parenteral do medicamento, e não propriamente deste;

3 — o fígado pode ser sede de uma doença para a qual a droga foi receitada;

4 — muitas vezes a história quanto à administração de drogas é enganadora, quer deliberadamente por parte do paciente quer por falta de uma indagação adequada por parte do médico. Numa série de observações necrópsicas em que o fígado se apresentava sede de lesões fortemente sugestivas de hepatite tóxica, a etiologia por drogas foi determinada somente na minoria dos casos;

5 — a resposta do fígado aos diversos agente é limitada, de forma que é difícil a caracterização e a distinção dos efeitos das diferentes drogas;

6 — por fim, a ausência de critérios padronizados e nomenclatura exata das alterações morfológicas do fígado dificulta a interpretação dos achados relatados na literatura.

Destes 6 itens mencionados por Popper e Schaffner percebem-se as dificuldades da determinação da etiologia das hepatites por drogas. Na tentativa de precisá-la, sugerem esses mesmos autores os seguintes métodos:

1 — Avaliação estatística. Entretanto os autores observam que na maioria das vezes os dados numéricos são ambíguos, dado que só um número pequeno de pacientes se torna icterico.

2 — Investigação funcional. O aparecimento regular de desvios funcionais hepáticos conseqüentes à administração de drogas, e a volta à normalidade com a suspensão da mesma são indícios de que as lesões hepáticas são produzidas pela droga.

3 — Prova da dose teste. A readministração da droga em doses pequenas poderá produzir icterícia ou evidências laboratoriais de doença hepática. Neste caso o papel causal da droga pareceria confirmado. Contudo este fenômeno não ocorre regularmente, tornando esse método menos preciso do que possa parecer à primeira vista.

4 — Estudo das alterações histopatológicas. As reações que o fígado apresenta aos diversos agentes são limitadas. conseqüentemente não se pode esperar que para cada droga haja uma lesão que lhe seja específica. A melhor maneira de se estabelecer a correlação entre a administração da droga e uma eventual lesão hepática é a realização de punção — biópsia do fígado — numa série de pacientes antes e depois da administração de droga.

5 — Experimentação animal. A relação causal droga-lesão hepática seria fortemente fundamentada se a administração da droga a animais de experiência produzisse uma lesão hepática similar àquela observada no homem. Isto entretanto, é contraditório na literatura.

6 — Mecanismo de ação das drogas. O envolvimento por parte de drogas de processos enzimáticos fundamentais para o fígado sugeriria uma relação causal entre a droga e a lesão hepato-celular. É o que se verifica com a Iproniazida.

As drogas até agora apontadas como responsáveis por OBI são: Arsfenamina (4, 41, 44, 49, 57, 72, 129, 147, 185, 198), Carbarsone (145), Clorpromazina (10, 14, 17, 25, 37, 38, 46, 48, 61, 64, 82, 85, 88, 92, 96, 100, 101, 105, 108, 113, 117, 119, 120, 124, 125, 147, 148, 153, 167, 168, 187, 196, 201, 202, 207, 209, 212, 213), Promazina (79, 93, 182), Prochlorperazina (118, 178), Perfenazina (13), Mepazine (53, 122), Trifluoperazina (95), Metiltestosterona (5, 21, 26, 55, 74, 75, 91, 99, 107, 205, 206, 210), Noretandrolna (7, 45, 97, 98, 162, 165), Metandienona (Dianabol) (211), Sulfanilamida (12, 65, 156), Sulfadiazina (66, 78, 84, 215), Sulfametoxipiridazina (194), Furadantina (51), Clorotiazida (36), Clorpropamida (27, 149), Tolbutamida (8, 16, 114), Carbutamida (16, 114), Metahexamida (14, 116, 208), Ácido para amino salicílico (6, 76, 163, 174, 175), Isoniazida (28, 71, 146), Tiouracil (59, 62, 63, 86), Metimazol (154, 171), Cloridrato de para-amino-benzol cafeína (22), Aurotioglicose (30), Dinotrofenol (18, 72, 147, 173), Cincofeno (70), Sais de Magnésio (30), Toluilendiamina (18), Ectiluréia (81), Beta-fenil-isopropil-hidrazina

(11, 13, 40), Novobiocina (73, 73a), Penicilina (44), Difetil-hidantoina (142), Trimetadione (142), Fenil-butazona (34, 68, 87, 142), Zoxasolamida (139), Pirazinamida (139), Alcool (69, 135, 140), Fenindiona (143).

Existem muitas outras drogas hepato-tóxicas. Entretanto, as alterações por elas determinadas, clínica, funcional e histo-patológicas, são do tipo da hepatite viral. A microscopia eletrônica nesses casos revela alterações do retículo endoplasmico que é a porção celular relacionada com a síntese proteica e o metabolismo das drogas (Schaffner, Jama 1960). Assim são os casos de hepatite conseqüentemente ao uso da Iproniazida (Marsilide) (14, 23, 102, 155, 214), Sulfonamida (123, 144).

PATOGENIA

As diferentes substâncias capazes de induzir alterações estruturais ou funcionais do fígado podem ser divididas em três grupos (142):

1 — Drogas que produzem lesão hepato-celular. Tratam-se, neste caso, das hepatites toxopáticas (80, 94). As alterações hepáticas são, geralmente, predizíveis e proporcionais à dose, bem como podem ser produzidas em animais de experimentação. É o caso da Iproniazida, do Propil-tiuracil, da Sulfonamida e outros medicamentos.

2 — Drogas que atuam por hipersensibilidade. Há uma reação alérgica em que o fígado é o órgão de choque (149, 167, 168). Embora haja dúvidas sobre esse mecanismo, a maioria dos autores aceita-o pelas seguintes razões:

a) a falta de correlação entre a quantidade de droga administrada, por exemplo a Clorpromazina, e a manifestação ou intensidade da OBI (149);

b) a observação de que quando um grupo de indivíduos é submetido a um agente capaz de provocar OBI, só uma fração, e não a totalidade do grupo, terá doença hepática (89);

c) o aparecimento de outras ma-

nifestações alérgicas simultaneamente à alteração hepática do tipo OBI, tais como: erupções cutâneas, urticária, asma, eosinofilia periporta e sangüínea (149, 167, 168);

d) a impossibilidade da reprodução do fenômenos de OBI em animais de laboratório (89);

e) a existência de sensibilidade cruzada entre diversos agentes tóxicos, sugerida pelos trabalhos de Herron e Bourdo (79) e Reichel e col. (149);

f) a ocorrência de dois tipos de reação a certos agentes: uma reação lenta (sensibilidade retardada) que surge 4 a 95 dias após a administração de uma droga e outra, rápida (sensibilidade acelerada) que aparece de 10 a 74 horas após a ingestão da droga, quando essa já havia anteriormente despertado a reação retardada (38, 79, 85);

g) o fenômeno da dessensibilização. Esse, pelo menos em relação à Clorpromazina, já foi obtido por numerosos autores (167, 168, 202).

Apesar destes argumentos, como observam Jeffries e Sleisenger (89), há diferenças entre a hipersensibilidade hepática advogada como responsável da OBI e a anafilaxia clássica. Anticorpos circulantes e hipersensibilidade cutânea foram raras vezes demonstrados, além do que o caráter da reação hepática às drogas é muito mais variável do que o observado nas reações anafiláticas verdadeiras e o tempo requerido para a sensibilização do fígado às drogas é imprevisível (89). Klatskin (94) acredita que, para atuarem como antígenos, as drogas, compostos químicos simples, necessitam conjugar-se a moléculas proteicas. Explica, assim, o autor, algumas das divergências acima apontadas, pois é concebível que variações na duração do período latente sejam relacionadas às diferenças de velocidade com que tais substâncias conjugadas são formadas e a impossibilidade da demonstração dos anticorpos circulantes seja devida ao uso de antígeno imprópriamente conjugados. Alguns autores favoráveis à teoria da hipersensibilidade (29, 54, 94, 129,

130, 131) acreditam que as células hepáticas não participam, diretamente, desse tipo de reação, tratando-se, na realidade, de uma reação vascular com conseqüente lesão do parênquima.

Provavelmente essa reação alérgica no fígado resultaria num comprometimento da membrana do hepatócito e, talvez, do colangiolo. O espessamento biliar conseqüente dificultaria o fluxo de bile através dos canais biliares intra-hepáticos. E, por outro lado, o refluxo biliar, conseqüente àquelas alterações da permeabilidade da membrana, estimularia o aparecimento de um infiltrado inflamatório que, secundariamente, pode destruir os dúctulos periporta e intralobulares. Com isso, ao elemento obstrutivo inicialmente funcional, acrescentar-se-ia, um outro, agora de natureza mecânica (190).

A estrutura química da droga parece ter grande influência no determinismo dessa reação. Assim, o átomo de cloro, na Clorpromazina, aumenta enormemente o poder antigênico do composto (167).

Parece que todas as drogas por nós citadas como causadores de OBI, com a exceção da Metiltestosterona e da Noretandrolona, agiriam por esse mecanismo alérgico.

3 — Drogas que interferem com a transferência da bilirrubina ao nível do hepatócito. A administração de Noretandrolona a ratos Wistar — capazes de conjugar a bilirrubina — resultou numa menor excreção do pigmento apreciada por coledocostomia quando aquela era provocada pela administração endovenosa de bilirrubina livre. Que a Noretandrolona dificultava a excreção e não a conjugação da bilirrubina prova-o o fato de que reduções similares foram também observadas, após a administração endovenosa de bilirrubina conjugada a ratos Wistar e a ratos Gunn homozigotos — êsses incapazes de conjugar a bilirrubina (7).

O quadro histopatológico nas OBI determinado por essas 2 drogas, diferente daquele encontrado nas formas alérgicas ou inflamatórias da colestase, seria outro argumento a justificar um mecanismo de ação diversos para essas 2 drogas estudadas (162). De acordo com Drill (142) os compostos capazes de produzir

alteração hepática por êsse mecanismo são a Metiltestosterona e os esteróides que têm um grupo alcoila no carbono 17 e uma ligação dupla entre C_4 e C_5 .

Finalmente, salientemos que uma mesma droga é capaz de agir de várias maneiras sobre o fígado. Desta forma os arsenicais, o ácido-para-amino-salicílico, a Beta-fenil-isopropil-hidrazina (Catron), e outros, produzem ora lesões do tipo parenquimatoso, similares àquelas da hepatite viral aguda, ora obstruções biliares intra-hepáticas.

As primeiras observações a respeito de drogas capazes de causar um quadro clínico de OBI foram as de Hanger (cit. em 72) referentes aos arsenicais. Já em 1920, Turnbull (cit. em 72) relatara as alterações hepáticas em oito casos fatais de administração parenteral de Salvarsan. Nestes casos o quadro histopatológico do fígado era o de uma grave degeneração parenquimatosa, nada lembrando o quadro de obstrução biliar. Foi somente em 1939 que Hanger (cit. em 72) chamou a atenção para o fato de que a lesão hepática nem sempre era do tipo hepatocelular. Numa minoria de casos era do tipo obstrutivo. O quadro clínico tinha um início agudo, vindo diversas horas após a segunda ou terceira injeção de arsênico. Procedido por manifestações discretas de astenia e anorexia, caracterizava-se por icterícia, colúria e acolia fecal. As vezes era acompanhado por hepatomegalia discreta e esplenomegalia. Os exames laboratoriais mostravam fosfatase alcalina sérica elevada e normal a reação de floculação da cefalina-colesterol. Leucocitose e eosinofilia ocorriam com certa frequência. O quadro microscópico do fígado mostrava considerável infiltração inflamatória porta, predominantemente mononuclear, estase biliar com canaliculos biliares distendidos e contendo cilindros biliares. No ano seguinte, Hanger e Gutman (20) atribuíram êste quadro de OBI a uma reação de hipersensibilidade baseados nas seguintes observações:

a — a injeção inicial da droga não produzia acidentes; êsses seguiam-se, geralmente, após a segunda ou terceira dose do medicamento;

b — a reação aparece após pequenas doses de arsenicais;

c — a existência simultânea do quadro de OBI e outras manifestações do tipo alérgico;

d — a recorrência dos sintomas com maior severidade e rapidez quando as injeções eram continuadas.

De tôdas as drogas capazes de causar OBI sem dúvida a Clorpromazina é a mais importante pela difusão do seu uso e conseqüente frequência de acidentes hepáticos causados. Êste medicamento servirá, na revisão presente, para ilustrar o quadro clínico, laboratorial e histopatológico geral.

Clorpromazina

Desde o primeiro caso de OBI relatado em conseqüência da administração desta droga, por Zatuchini e Miller (212), até a data de hoje, muitos trabalhos foram publicados. Sem dúvida a Clorpromazina ocupa um lugar de grande importância neste capítulo das OBI induzidas por drogas, pois pelo seu largo uso em meios psiquiátricos e, em menor escala, na clínica geral, produz uma alta incidência de OBI. Basta lembrar que o próprio fabricante da droga calculou que, em 1957, sete milhões de norte-americanos já haviam recebido êsse medicamento (25). Nasser e Caroli (125) verificaram que em 9896 pacientes tratados com Clorpromazina e incidência de icterícia foi de 0.18%. Spellberg (cit. in 14), em 8127 pacientes submetidos a êsse medicamento, encontrou uma incidência de 1.26% de OBI. Talvez essa cifra pudesse ser tomada como média, pois a variação é relativamente grande: Doughty (cit. in 168) dá como 1%; Goldman (cit. in 14) 0.2%; Azima e Ogle (cit. in 14) 5%. A disfunção hepática, verificada por meios laboratoriais, sem o quadro clínico da icterícia, aparece com frequência muito mais alta: 20% para Shay e Siple (168) e 50% para Waitzkin (201).

A incidência da lesão hepática, o tempo de início da mesma e a severidade de suas manifestações, não estão relacionados com a idade, sexo, dose total ou diária da droga ou o período de sua administração (139, 201). Porém, é interessante notar, que a forma crônica

da OBI é um pouco mais freqüente entre as mulheres (147).

A administração de Clorpromazina pode dar lugar a 4 tipos de reações, apre-ciáveis tôdas por meio da fosfatase alcaalina (168):

1 — aquela em que a fosfatase alcaalina não sofre variações significati-vas, o paciente permanecendo assinto-mático;

2 — há elevação dos valores da fos-fátase alcaalina, que voltam, no entanto, ao normal com a suspensão da droga. Uma nova administração do medicamen-to não induz modificação dessa enzima;

3 — aquela em que a fosfatase alcaalina se eleva para retornar aos ní-veis normais apesar da administração continuada da droga;

4 — aquela em que a fosfatase alcaalina se eleva, desenvolvendo-se a ic-terícia clínica.

Clínica

A fase prodrômica inicia entre 6 a 14 dias após a administração da droga, 14 dias em média (207). A duração desta fase é, em geral de 4 a 5 dias (207). Caracteriza-se por anorexia, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, diarréia, constipação, febre, calafrios e erupções cutâneas (89, 207). A fase prodrômica segue a icterícia, mas é preciso lembrar que, em 1/3 dos casos, a icterícia coin-cide com ela (138). Nesta segunda fase aparecem icterícia, colúria, acolia e pru-rido, tal como se vê num quadro obstru-tivo. Durante o curso da doença podem surgir a esteatorréia e os sangramentos intestinais, assim como haver perda de pêso (147). O aparecimento da icterícia é, relativamente, súbito para alguns au-tôres (147) e pode surgir mesmo se a droga fôr retirada antes da fase prodrô-mica (89, 201), assim como pode desa-parecer apesar de que se continue o uso da droga (10, 37). No exame físico, en-contram-se discreta sensibilidade à per-cussão hepática e, eventualmente, hepa-tomegalia que atinge, no máximo, 4 cm abaixo do rebordo costal direito na li-

nha hemiclavicular (207). Werther e Korelitz (207), assim como Zelman (213) não registraram, entre os seus casos, es-penomegalia. Entretanto, Movitt (124) registrou um caso de OBI por Clorpro-mazina com baço palpável. Jeffries e Slesinger (89) afirmaram que tanto a esplenomegalia como a linfadenite cervi-cal podem surgir nas reações de hiper-sensibilidade às drogas. A duração média da fase icterícia é de 30 dias (207), exis-tindo, no entanto, casos prolongados. Na experiência de Brick e Buckley (25), em 10% dos casos a icterícia teve uma du-ração acima de 3 meses. Read e col. (147) registraram um caso cuja icterícia prolongou-se por 36 meses. Xantomatose já tem sido descrita em casos de evolu-ção prolongada, superior a 3 meses (147).

Os achados laboratoriais traduzem, geralmente, um quadro típico de obstru-ção biliar: tanto a fosfatase alcaalina quanto o colesterol total estão elevados. As provas de floculação e turvação mos-tram pequena ou nenhuma positividade. As gorduras neutras permanecem nor-mais e os ésteres do colesterol, eventual-mente, estão diminuídos (168). Freqüen-temente há elevação da transaminase oxalacética que se interpreta como con-seqüente à maior permeabilidade hepa-tocelular e não pela necrose, pois essa é, geralmente, mínima (168). Entretan-to, Zelman (213), encontrou certa cor-relação entre esse teste e a extensão da necrose do parênquima. Além disso, en-contram-se, freqüentemente, eosinofilia (25), anemia e queda da albumina sérica a níveis aquém de 3 g% (147).

A elevação da fosfatase alcaalina, colesterolemia e bilirrubinemia é súbita e a volta ao normal é gradativa (168). Os valores da fosfatase alcaalina podem permanecer elevados durante muito tem-po após o desaparecimento da icterícia (168) e podem atingir cifras tão altas quanto 98u Bodansky (213). Já foram relatadas grandes elevações das taxas do colesterol, até acima de 1 g%, o que é raro mesmo nas obstruções biliares extra-hepáticas e nas cirroses biliares primá-rias (147).

Das provas de função hepática a mais importante é a da fosfatase alca-lina, e só ela, por si, basta para contro-lar a sensibilidade individual à droga (167). O seu baixo custo, pequena mar-

gem de erro laboratorial, dosagem cômoda e pouca influência de fatores extra-hepáticos, recomendam-na como a mais útil.

Histopatologia

As alterações histopatológicas poderão ser subdivididas em três partes por razões didáticas: estase biliar, achados no espaço porta e lesões do parênquima.

Estase biliar. — A Clorpromazina produz estase biliar centrolobular (10, 14, 25, 37, 141, 149, 207) com grandes cilindros biliares ramificados e embebição moderada por bile dos hepatócitos e células de Kupffer (138, 141, 147). Alguns autores (10, 147) encontraram retenção biliar difusa por todo o parênquima. Read e col. (147) registraram de sete casos um com estase biliar difusa. Lagos biliares não foram encontrados (207).

Achados no espaço porta. — O espaço porta está discretamente aumentado na maioria dos casos e mostra infiltração inflamatória acentuada (10, 141, 147). Divergem os pesquisadores a respeito da natureza dessa inflamação. Para uns é composta de linfócitos, grandes células mononucleares e esparsos eosinófilos (10, 141). Para outros predominam os neutrófilos, eosinófilos e histiócitos, pelo menos nos estados agudos (147). Talvez o mais certo seja que, quando a biópsia é feita precocemente, predominem os eosinófilos (207, 213). É interessante observar que a reação inflamatória porta pode estar presente em casos não ictericos (138). Não foram encontradas proliferação ductal, distensão dos ductos biliares e fibrose periductal (207). Nos ductos encontram-se muitas vezes, leucócitos (207). Há casos em que o espaço porta tem um quadro microscópico idêntico ao das lesões hepáticas produzidas por drogas, sem ter havido, contudo, ingestão delas. Por outro lado o espaço porta poderá ser inteiramente normal, em pacientes que faleceram com icterícia progressiva causada pela Clorpromazina, mesmo nos casos em que biópsia prévia mostrou alterações no espaço porta (138).

Lesões do parênquima — As células hepáticas não estão alteradas, em geral,

de acordo com a maioria dos autores (138, 141, 147, 207). Entretanto, na experiência de Zelman (213) o dano hepatocelular ocorreu com frequência. Esse autor encontrou tanto necrose centrolobular quanto periporta (2 em 9 casos). Bartholomew (10) também encontrou destruição celular nos seus casos, principalmente, na região periporta. Casos fatais com necroses extensas já foram descritas (46, 130, 141, 153, 213). Popper e col. (141) registraram dois casos fatais com necrose centrolobular e, num desses, esteatose. A causa da necrose seria a ação direta da droga sobre os hepatócitos (213). Read e col. (147) observam degeneração reticular (feathery degeneration) em 2 de 7 casos. Eventualmente podem ocorrer células em forma de balão, corpúsculos hialinos e diminuição do glicogênio (213). Raríssimas vezes, distorção do arcabouço dos lóbulos hepáticos (213). Proliferação ductular está, geralmente, presente e nestes casos, em alguns há pericolangite (141). Regeneração dos hepatócitos está presente (207), principalmente na região centrolobular (213).

Nos casos prolongados de OBI há fibrose porta, proliferação ductular e retenção biliar acentuada (138, 213). Estes quadros histopatológicos poderão ser muito semelhantes à colestase intra-hepática obstrutiva crônica ("cirrose biliar primária"). A diferença fundamental reside no menor dano parenquimatoso na primeira e, principalmente, no fato de que, o curso da icterícia causada pela Clorpromazina, a infiltração inflamatória crônica da região porta tende a diminuir enquanto que na cirrose biliar primária é persistente (147). Até agora na literatura médica só foi relatado um caso de cirrose biliar xantomatosa resultante da administração de Clorpromazina (96). Tratava-se de um paciente que desenvolveu uma doença crônica xantomatosa em consequência do uso de Clorpromazina e que os autores acharam indistinguível da "cirrose biliar primária". Parece-nos, no entanto, que tanto a documentação microscópica quanto a sua própria descrição é insuficiente no trabalho relatado.

O papel das hepatopatias no desenvolvimento das reações do fígado às drogas é discutido. Bartholomew (10) admi-

nistrou 200 mg diários de Clorpromazina a 25 pacientes, 9 dos quais apresentavam anormalidades hepáticas. Nos 16 pacientes com fígado normal, a administração de Clorpromazina determinou alterações histopatológicas em 50%. Dos 9 que já apresentavam alterações hepáticas, houve piora em 8, isto é 88,8%. Desses 25 pacientes, no entanto, apenas 2 apresentaram OBI, um de cada grupo previamente mencionado. Conclusão similar é defendida por Winkelman (209). Contudo a maioria dos autores nega essa predisposição (125, 168, 207), sendo em pacientes alcóolatrás.

Diagnóstico

O mais importante é a anamnese. A história pregressa de ingestão da droga é a chave do diagnóstico. É aconselhável até mostrar ao paciente o remédio (25). Read e col. (147) insistem que as indagações neste sentido deverão ser feitas com o maior cuidado por tratarem-se de pacientes psicóticos que, muitas vezes, negam a ingestão de Clorpromazina.

O diagnóstico diferencial deverá ser feito com as obstruções biliares em geral e entre estas, principalmente, com a extra-hepática. Numerosos casos já foram mesmo levados à exploração cirúrgica com o diagnóstico de obstrução extra-hepática (101, 124, 125, 212). A punção biópsia de fígado é um poderoso auxiliar nestes casos. O quadro de uma infiltração porta com predomínio dos eosinófilos, estase biliar centrolobular e regeneração hepatocelular, em biópsia realizada precocemente, é indicativo de OBI (138). Por outro lado, lago biliar e necrose reticular periportas, dilatação dos ductos biliares no espaço porta, bile na luz dos ductos biliares do espaço-porta ou aí extravasada, são considerados patognomônicos de obstrução biliar extra-hepática (20). São ainda considerados sugestivos de obstrução extra-hepática os achados de grandes cilindros biliares de localização periporta, degeneração e necrose reticulares, células de Kupffer aumentadas de volume, globulosas, fazendo saliência nos sinusóides e carregadas de pigmentos biliares, muitos polimorfonucleares interlobulares, fibrose

periductal ou peroductular e proliferação típica ou atípica severa dos ductos ou ductúlos (20). Quando a biópsia não esclarecer o diagnóstico o melhor é aguardar 3 a 4 semanas. Se fôr obstrução extra-hepática o quadro acentua-se sem grave prejuízo para o paciente; pelo contrário, tratando-se de OBI há, geralmente, melhora clínica (138). O diagnóstico pela prova da dose teste, isto é, a readministração da droga em doses pequenas, não é muito útil pois a reação não ocorre com regularidade (139), embora haja correlação entre a quantidade da dose teste e a intensidade da reação quando ela se realiza (202). A prova terapêutica pelo ACTH e outros esteróides (33, 90, 186) já foi tentada. Alguns autores (82, 196) desacreditam-na totalmente, pois acham que não traz benefício nenhum. Outros, menos cépticos, chegaram à conclusão de que, embora muitos pacientes com OBI possam responder favoravelmente ao ACTH ou esteróides, a prova terapêutica não tem propósito diagnóstico desde que esta resposta não é nem específica, nem predizível (89).

O quadro histopatológico da OBI crônica é semelhante ao da "cirrose biliar primária". É muito importante fazer este diagnóstico diferencial pois esta última é de prognóstico fatal e a outra tem um curso evolutivo benigno (147). Ambas as doenças parecem ser resultado de sensibilizações do tipo alérgico. Ambas são mais freqüentes em mulheres. As complicações clínicas e as provas laboratoriais são semelhantes também. Parece que a diferença reside no início mais súbito da icterícia no caso da Clorpromazina e a queda lenta dos valores da fosfatase alcalina sérica e do colesterol nesta doença. Na "cirrose biliar primária" o início é mais insidioso, com icterícia mais discreta e que permanece no mesmo nível durante longos períodos (147).

Prognóstico

Até o presente momento parece que a OBI conseqüente à Clorpromazina tem um bom prognóstico, pois ainda não houve relatado nenhum caso com cirrose biliar irreversível (119, 147). O único que foi publicado como tal não tem do-

cumentação anátomo-patológica precisa e, mesmo, não era um caso fatal (96). Werther e col. (207) citam 6 casos fatais na literatura cuja análise mostrou que todos eles tinham doenças que, por si só seriam capazes de justificar a morte dos pacientes. Em nossa revisão encontraram-se 18 casos com mais de 3 meses de duração e Read e col. (147) tem um com 36 meses de duração da icterícia. A melhora clínica ocorre mesmo quando há xantomatose e icterícia prolongada (147).

As tentativas de prevenção da sensibilidade à Clorpromazina foram bem sucedidas na experiência de vários autores (48, 167, 202). O teste da sensibilização faz-se da seguinte maneira: administram-se 5 mg de Clorpromazina e 24 horas depois vê-se o perfil hepático pelos testes laboratoriais. Sendo este anormal, repetem-se os mesmos três dias mais tarde e assim, sucessivamente, até a normalização dos mesmos. Quando isto fôr alcançado, administra-se a dose teste novamente. Repetem-se os exames e todo o procedimento descrito até haver tolerância, isto é, normalidade das provas de função hepática. As vezes, mesmo depois de ocorrer icterícia, a sensibilidade poderá desaparecer e a droga poderá ser usada novamente (167). Germany (64) observou febre tôdas as vezes que se reiniciou o tratamento com a Clorpromazina. Shay e Siple (168) preconizam o seguinte esquema prático para a prevenção da OBI conseqüentes à sensibilização à Clorpromazina: ao iniciar o tratamento, solicitar fosfatase alcalina sérica e bilirrubina total. A primeira prova deve ser repetida duas vezes por semana durante três semanas. Se essas forem anormais para-se, imediatamente, com a droga até a normalização das mesmas. Depois administra-se Clorpromazina novamente e dosa-se a fosfatase alcalina duas vezes por semana durante 10 dias. A droga será administrada nas doses usuais somente se não houver alterações das provas funcionais.

Podemos dizer que, genericamente, as OBI produzidas por outras drogas tem um comportamento clínico, histopatológico e laboratorial semelhante à produzida por Clorpromazina. Entretanto algumas fazem exceções importantes e outras apresentam particularidades interessantes.

Metiltestosterona e Noretandrolona

Esses esteróides, que têm um grupo alcoila no carbono 17 e uma liga dupla entre C_4 e C_5 , parecem causar um tipo peculiar de alteração hepática, interferindo no mecanismo de transporte da bilirrubina conjugada do hepatócito para o canalículo biliar (74). Existem experiências, em animais de laboratório, e já citadas, que parecem comprovar essa hipótese (7). Entretanto a ação desses medicamentos sobre o fígado é controversa. Kory e col. (98) verificaram um aumento significativo da BSP em 75% de 56 pacientes subnutridos que receberam Noretandrolona durante 6 meses. Em 6 desses pacientes com BSP alterada a biópsia revelou fígado inteiramente normal. Estes autores aventaram, então, a hipótese de que a retenção aumentada da BSP fôsse a resultante de uma competição da excreção desta substância e do esteróide e não de uma doença hepática propriamente dita. Schaffner e col. (162) inclinam-se mais para uma lesão do hepatócito com alteração conseqüente da permeabilidade dos ductulos e da viscosidade biliar, embora concordam que o quadro histopatológico e os achados bioquímicos sugiram um mecanismo outro que não o alérgico ou inflamatório. A esse propósito cabe observar que a icterícia por metiltestosterona não se produz se doses inferiores a 25 mg por dia são administradas (139). A presença de doença hepática ou de outras afecções não parece influir no aparecimento da icterícia (162). Outro fato que vem a favor de um mecanismo não alérgico é a falta de observação de outras manifestações alérgicas conseqüentes ao uso da Metiltestosterona e similares (142).

Quanto à estrutura química, no caso da Metiltestosterona, talvez o grupo metila seja o responsável (pelo menos em parte) pela OBI pois nenhum caso foi relatado com o Propionato de Testosterona (205).

A fase prodrômica caracteriza-se por anorexia, intolerância alimentar e náuseas, não acompanhadas de vômitos (91). Podem aparecer cratinemia e creatinúria. O aumento na formação da creatina dever-se-ia à uma maior metilação do ácido guanido-acético com conseqüente forma-

ção d ecreatina. No entanto, em virtude do pequeno número de radicais metilas obtíveis a partir da metiltestosterona, supõe-se que essa droga aja como catalizador na reação de metilação, a partir da colina e metionina. Mais ainda, acredita-se que a perda de metilas, pela colina e metionina, perturbe a formação de fosfolipídeos o que por sua vez traria uma alteração na hidratação normal da bile, com conseqüente espessamento (91).

Icterícia com prurido, colúria e acolia sem outros sintomas, desenvolve-se semanas ou meses após a administração da droga. As dificuldades diagnósticas com a icterícia obstrutiva extra-hepáticas são ilustradas pela exploração cirúrgica feita em alguns casos de OBI por Metiltestosterona (5, 75).

Os achados laboratoriais mostram um perfil obstrutivo (91, 139, 169). Aumento da retenção da bromosulfaleína (74, 98) mesmo na ausência de icterícia já foi descrito (98). Na experiência de Schaffner e col. (162) uma elevação considerável da CGOT precede a icterícia. Ainda segundo esses autores a fosfatase alcalina sérica ora está elevada, ora normal e, algumas vezes, a sua alteração precede a d SGOT. Eosinofili já foi vista nas OBI produzidas pela Metiltestosterona (5, 75).

O quadro histopatológico é diferente do da Clorpromazina. Fundamentalmente há ausência de infiltrado inflamatório no espaço porta nos casos de OBI produzidas por Metiltestosterona e Noretandrolona (138, 162). Tão pouco foram verificados infiltrados periductulares (162). Popper (142) observou a dilatação dos canálculos biliares mesmo na ausência de icterícia nos casos de Noretandrolona. O grau da retenção biliar não se relaciona com as provas laboratoriais (162).

Sulfas

A incidência de colestase intra-hepática conseqüente à administração das sulfas é mínima se considerarmos o amplo emprêgo daquelas drogas. E isso é válido, não só no que diz respeito aos derivados de ação quimioterápica, como às sulfonilurías (antidiabéticos orais) e aos derivados de ação diurética. Por

exemplo, a incidência relatada no caso da Clorpromida foi de 0,4% (208) e somente um caso de icterícia por Furadantina foi descrito (21).

Como observação clínica isolada têm-se o aumento da parótida relatado por Reichel e col. (50) num paciente tratado com Clorpropamida, e a persistência da eosinofilia após o desaparecimento da icterícia, o que não é comum na Clorpromazina onde ela é inicial e permanece por curto tempo (51).

Quanto ao quadro histopatológico, as sulfas mostram divergências consideráveis. Assim, a Sulfanilamida traz infiltração porta, enquanto que na Sulfadiazina não se observou exsudato inflamatório no espaço porta (138). Também se tem observado que as Sulfonilurías (Clorpropamida, Tolbutamida e Carbutamida) ocasionam microgranulomas no parênquima hepático (16).

Antibióticos

Raros casos foram relatados com a Novobiocina (73, 73a) e um com a Penicilina (44). Este último teve uma icterícia de um ano e meio de duração. Em relação à icterícia por novobiocina há a sugestão de que o antibiótico interfira com a glicuronil-transférase (73a).

PAS

A icterícia tem sido registrada em 20% das reações do organismo à administração do PAS (175). Na literatura até agora foram descritos 64 casos de icterícia por PAS; desses, 11 foram fatais tendo 7 dos pacientes falecidos por insuficiência hepática (174). As alterações do fígado podem ser tanto do tipo viral da hepatite aguda quanto da OBI (175). Na maioria dos casos a alteração do parênquima hepático é mais chamativa que a colestase intra-hepática (174). A correlação entre os achados clínicos e histopatológicos tem sido decepcionante (175).

Outros

A Beta-fenil-isopropil-hidrazina (Ca-tron) também produz alterações hepáticas mistas, isto é, do tipo viral e obstru-

tivo biliar intra-hepático. Beer e Schaffner (11) relatam um caso fatal com grave lesão celular e estase biliar discreta.

O Metimazole e o Coridrato de para-amino-benzoil cafeína dão um quadro microscópico semelhante ao da Metiltosterona. Não há infiltrado inflamatório no espaço porta (138).

Gravidez

Na gravidez, a icterícia pode ser secundária à uma situação co-existente (colédoco-litíase, p. ex.) ou então depender da própria gravidez. Assim, descreve-se a icterícia dependente da hiperemese gravídica, da eclâmpsia, "atrofia amarela aguda obstétrica" e a chamada icterícia idiopática da gravidez (50, 193). Destas, a última é a única que se caracteriza exclusivamente por uma colestase intra-hepática. Não sendo raras, não são certamente formas freqüentes de icterícia. Na literatura européia, p. ex., registram-se numerosos casos (32, 131, 184, 189), ao passo que na literatura americana, ao que saibamos, apenas 2 casos têm sido publicados — um de Von Woert e col. (197) e o outro de um de nós, em colaboração com a Dra. Walderês Achutti.

A sua etiologia tem sido discutida, negando muitos a sua independência nosológica. Assim, Martini (115) joga-a resultar de uma hepatite viral latente que seria reativada em sucessivas gravidezes. Richman (150) sugere que, pelo menos alguns dos exemplos, sejam casos de hiperbilirrubinemia familiar ou então do síndrome de Dubin-Johnson (!). No entanto, em verdade, as relações entre a gravidez e essa forma de icterícia são demasiado íntimas para que possam ser consideradas como apenas coincidentes. De acôrdo com Pavel (131) haveria, na gravidez um espasmo reflexo do esfíncter de Oddi ou então uma inibição reflexa da secreção biliar, tendo como ponto de partida o peritônio uterino. Para Bret (24) haveria, em consequência da gravidez, uma colestase, extra- ou intra-hepática. Thorling (193) interpreta êsses casos como resultado de uma toxemia, uma verdadeira "hepatotoxemia endógena da gravidez".

Clinicamente, caracterizam-se por

apresentar icterícia do tipo obstrutivo, desenvolvendo-se, em geral, na 2.^a metade da gestação. O prurido pode ser bastante intenso e, segundo alguns (193) o "pruritus gravidarum" seria mesmo uma forma atenuada dêste tipo de icterícia. Com o parto, a bilirrubinemia e a fosfatase alcalina diminuem, alcançado rapidamente os valores normais. Importante na sua caracterização é a sua recorrência com gravidezes sucessivas, o que lhe fez merecer o nome de icterícia recorrente da gravidez (189). Assim, Svanborg observou recorrência em 4 de 6 mulheres que engravidaram mais de uma vez, tendo uma delas apresentado o quadro em 3 gravidezes sucessivas. Pavel publicou 12 casos dêste síndrome. Seis apresentaram icterícia e prurido em 6 gravidezes sucessivas; as outras 6 apresentaram icterícia em 4 e prurido em tôdas as 6 vêzes em que estiveram grávidas.

A biópsia de fígado tem sido realizada por numerosos autores (32, 127, 189). Há apenas retenção biliar, principalmente centrolobular, sem evidência de alterações degenerativas celulares importantes.

COLESTASE INTRA-HEPÁTICA OBSTRUTIVA CRÔNICA (CIOC)

Addison e Gull (cit. em 1) relataram, em 1851, três casos com sintomas clínicos de obstrução biliar crônica e lesões cutâneas xantomatosas. Nas duas décadas seguintes, os seus discípulos publicaram outros casos semelhantes e verificaram, em alguns, xantomatos nos ductos biliares hepáticos (191). Em 1869 foi autopsiado o primeiro caso e Murchison (cit. in 1) mostrou que as vias biliares extra-hepáticas não estavam obstruídas, fato que o levou ao diagnóstico errôneo de cirrose alcoólica. O exame pós-mortem de casos similares, ora mostrou uma obstrução extra-hepática, ora a ausência de qualquer obstáculo extra-hepático ao fluxo biliar, como os de Fagge (1873 e Smith (1877) cit: in 1).

Os estudos experimentais pioneiros de Legg (cit. in 1) e Charcot e col. (cit. in 1) demonstraram, em 1873 e 1876, respectivamente, a relação entre a obs-

diferentes daqueles descritos por Laennec. Finalmente com os trabalhos de Hanot (cit. in 58) começou a distinguir-se a cirrose biliar resultante de uma obstrução extra-hepática, e por isso chamada de secundária, daquela outra em que nenhum obstáculo extra-hepático ao fluxo biliar era observado. Dada a similaridade dos quadros julgou tratar-se de uma obstrução mas intra-hepática. Hanot chamou-a de cirrose biliar hipertrófica, entretanto muitos outros nomes foram sugeridos: cirrose biliar verdadeira, cirrose biliar primária, cirrose biliar pericolangiolítica e colestase intra-hepática obstrutiva crônica. Esse último, sugerido por Sherlock (170), parece-nos o melhor pois o aspeto histopatológico desta doença não satisfaz os critérios clássicos da cirrose (137) e, ainda mais, como Thannhauser (191) já observara, provavelmente não se trata de uma obstrução propriamente dita das vias biliares intra-hepáticas mas de uma reação de hipersensibilidade do fígado, embora não se conheça ainda a natureza da substância sensibilizadora. Em 1938, Thannhauser e Magendantz (192) estabeleceram o síndrome clínico da colestase intra-hepática obstrutiva crônica (CIOC), pondo, assim, fim à grande confusão de conceitos existentes até àquela época.

Desde o trabalho de Murchison muitos outros foram relatados. Varela Fuentes (200) publicou em 1947 os primeiros casos de CIOC da América Latina. Ahrens e col. (1), numa revisão extensa, feita em 1950, coletaram 25 casos de CIC com lesões xantomatosas cutâneas, aos quais acrescentaram 17 casos próprios, dos quais 8 com xantomas. Nos últimos anos outros mais foram publicados (15, 67, 116, 121, 151, 152, 170, 179, 186, 190).

Etiopatogenia

A etiologia da CIOC é ainda desconhecida (1, 58, 110). Török (cit. in 1), em 1893, explicou a CIOC como conseqüente à obstrução dos ductos biliares por nódulos xantomatosos. Thannhauser e Magendantz (192) endossaram essa opinião e sugeriram que os xantomas eram a expressão de um defeito congênito do metabolismo do colesterol. Rössle (cit. in 151), Mac Mahon (cit. in 151)

e, mais tarde, o próprio Thannhauser (191) abandonaram essa hipótese pois a punção biópsia hepática não logrou mostrar os nódulos xantomatosos nos ductos biliares na absoluta maioria dos casos. Apenas ela evidenciou reação inflamatória proliferativa e exsudativa nas áreas porta e junto aos ductulos intra e perilobulares (112). Ahrens e col. (1) nos seus casos tão pouco encontraram xantomas nos ductos biliares. Considerando esses achados, Mac Mahon (110) apontou, como explicação da icterícia e da estase biliar, a hepatite pericolangiolítica proliferativa crônica de que resulta a fibrose dos espaços porta com conseqüente destruição de ductos biliares interlobulares. Contudo esse autor observou que, às vezes, havia uma história sugestiva de hepatite infecciosa, reforçando, desta forma, a hipótese de Eppinger (50) de que a hepatite por vírus seria a causa da CIC.

Que a patogênese da CIOC é de algum modo iniciada por uma "obstrução prolongada" seria demonstrada pelas semelhanças de quadro clínico e dos achados laboratoriais dos pacientes com obstrução biliar extra-hepática prolongada (170). Entretanto uma obstrução, na verdadeira concepção do termo, como causa da CIC é posta em dúvida por muitos. Em primeiro lugar, se existir um obstáculo ao fluxo biliar ele é parcial (170), pois, com a exceção dos estágios finais da doença, as tubagens duodenais sempre demonstraram a presença de bile no tracto intestinal (1). Rolleston (cit. in 111) já em 1927, era da opinião de que a obstrução biliar, por si, não produzia cirrose. Por isso La Mann (cit. in 151) interpretou esta como resultante de uma colangite descendente que envolveria os menores canálculos biliares.

A hipótese mais aceita é de que a CIOC é o resultado de uma reação de hipersensibilidade dos ductulos biliares (72, 141). Thannhauser (191) sugeriu como agente sensibilizante uma substância endógena derivada do metabolismo intermediário. McKay (cit. in 170) aventou a possibilidade de um mecanismo auto-imune. Um fator hormonal também foi lembrado pelo motivo de que a CIC é uma doença quase exclusiva das mulheres de idade adulta (151). Essa reação do tipo alérgico provocaria a in-

tervenção de uma mucoproteína nos capilares biliares que interferiria nas atividades dos vilos dos hepatócitos perturbando o fluxo da bile (138).

Incidência

Fatores raciais e predisposição familiar ou congênita não parecem influir na incidência da CIOC. É uma observação corrente de que essa doença quase só acomete mulheres em idade adulta. Na revisão de Ahrens e col. (1) de 42 casos houve apenas 4 pacientes do sexo masculino e a idade variou de 17 a 68 anos, sendo que a maioria estava entre 30 e 50 anos. Dos 42 doentes estudados por Sherlock (170) apenas 6 pertenciam ao sexo masculino, tendo a idade oscilado de 30 a 76 anos. No entanto, cite-se o caso de Herbert (77) que tinha apenas 7 anos de idade.

Tôdas as pesquisas sistemáticas de antecedentes de hepatite por vírus, exposição a toxinas e drogas, infecção e alergia foram decepcionantes no sentido de apontar uma etiologia à CIOC.

Sintomatologia

A CIOC parece ser uma doença específica com características clínicas, laboratoriais e patológicas próprias. Seu início é insidioso com prurido e icterícia. O primeiro tem sido mais freqüente como sintoma inicial (1) e pode surgir antes ou depois da icterícia (170). As vezes é muito intenso, verdadeiramente torturando a paciente. Ahrens e col. (1) relataram que uma doente tentou o suicídio em virtude do prurido incessante e intolerável. Simultaneamente à icterícia há colúria e fezes mais claras. Entretanto já foram descritos casos em que esses sinais precederam por longo tempo a icterícia. Acolia propriamente dita só raramente aparece no começo da doença pois não há ausência total da bile no intestino (170). Não há dores abdominais, febre, calafrios, astenia, indisposição ou perda de peso (170). Ao contrário, o estado geral das pacientes costuma ser muito bom no início da moléstia (1).

Durante o seu curso há oscilações abruptas da intensidade da icterícia,

acolia, colúria e prurido, com correspondente modificação dos valores laboratoriais, que parecem indicar variações do grau da "obstrução". Não se conhece a causa dessas mudanças (1). Com a progressão da doença, a icterícia aumenta de intensidade e há lenta perda de peso, com ou sem anorexia (1). Este emagrecimento se deve a uma má absorção intestinal (1) que se manifesta, seguidamente, por esteatorréia, pigmentação da pele — lembrando a doença de Whipple (1) — perda de vitaminas A, D e K, assim como de cálcio (170). Daí podem surgir cegueira noturna, modificações esqueléticas — tais como a osteoporose, a osteomalácia, erosões articulares e afrouxamento de dentes — espessamento e inflexibilidade cutânea e alterações nos tempos de protrombina, sangria e coagulação (170). O quadro clínico descrito pode complicar-se pelo aparecimento de úlcera péptica, hematemese e melena (170). A hipertensão porta, ascite e varizes de esôfago são raras antes da fase final da CIOC (1, 170, 191). Essas já foram vistas sem o distúrbio da arquitetura lobular por nódulos regenerativos (170). Ahrens e col. (1) só observaram fraqueza, ascite, edema, hemorragias e como hepático em pacientes com 1.5 a 11 anos de duração da doença.

Entre os sinais mais importantes relata-se a hepatomegalia, encontrada em 100% dos casos (1, 170), a esplenomegalia, em 80% (170) e as alterações cutâneas. Entre essas últimas temos a hiperpigmentação, a dermatose papilar e a xantomatose.

A hiperpigmentação cutânea comparece em cerca de 50% dos casos. É mais marcada nas áreas expostas ao sol, principalmente, nas pálpebras. Deve-se a um aumento de melanina na camada basal da epiderme (1).

A dermatose papular é freqüente. Inicialmente surge como é freqüente. Inicialmente surge como pequenas vesículas claras, sem sinais de inflamação local e associadas com forte prurido. Duas semanas após o estágio vesicular aparecem os nódulos papulares duros. Após algum tempo regredidem, deixando áreas despigmentadas que readquirem a sua coloração normal com o tempo (1).

A xantomatose cutânea foi observada, após alguns meses ou mesmo anos

trução biliar extra-hepática e as lesões consequentes do fígado. E o termo cirrose biliar foi usado pela primeira vez por Nicati e Richaud (cit. in 110) na França, a fim de designar os aspetos histopatológicos do fígado consequentes à obstrução prolongada do colédoco e bastante de evolução da doença, em cerca de 50% dos casos (1). Surge em primeiro lugar no canto interno das pálpebras, quando então leva o nome de xantelasma. Daí pode evoluir, generalizando-se. Duas variedades de xantomatose cutânea são reconhecidas, cuja distinção nem sempre é fácil (2):

1 — Xantomatose plana — predomina nas palmas da mão (principalmente nas dobras cutâneas trazendo a impotência funcional), pescoço, peito e costas.

2 — Xantomatose tuberosa — a sua localização preferencial é nas articulações dos dedos da mão, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e ao longo do tendão da Aquiles, mas nunca nas bainhas tendinosas.

A localização de ambas as formas nas incisões cirúrgicas e nos lugares de punção venosa repetida é frequente. Por vezes os xantomas são dolorosos, exigindo ressecção cutânea. A xantomatose autotomose cutânea parece estar na dependência dos valores dos lípidos totais do sangue, bem como da duração dos mesmos.

No seu determinismo parecem valer não apenas o nível de lípidos total do sangue mas também a sua duração. Níveis de 1800 mg% mantendo-se por 3 meses ou mais são, em geral, acompanhados de xantomas. Esses regrediriam com o abaixamento dos níveis lipídicos do soro (1). No que diz respeito ao colesterol, os níveis exigidos seriam, obviamente, bem menores, 600 mg% (170). Essa última correlação não valeria, entretanto, para o aparecimento do xantelasma, situação ainda agora inexplicável (170).

Linfoadenopatia generalizada, com nódulos inguinais, axilares e cervicais, discretamente aumentados e indolores, tem sido registrada (1, 170). Baqueteamento dos dedos foi encontrado algumas

vêzes (1, 170). Aranhas vasculares e eritema palmar não foram achados comuns nem mesmo nas fases avançadas da doença (1).

O estudo radiológico dos pacientes com CIOC mostrou com frequência osteoporose e erosões próximas às superfícies articulares. Essas últimas são dependentes da infiltração óssea subcondral e subperiosteal por células histiocitárias contendo colesterol (170). Ahrens e col. (1), no estudo radiológico do intestino delgado, observaram o "padrão de deficiência" em 2/3 das pacientes estudadas.

Os achados laboratoriais da CIOC fundamentalmente, aquêles de uma obstrução biliar parcial. As bilirrubinas e a fosfatase alcalina séricas estão elevadas. A hipoalbuminemia é discreta quando comparada com os valores encontrados na cirrose de Laennec (1). As globulinas totais sempre mostram valores acima de 4.0 g% em virtude do aumento das beta e gama-globulinas (1). Sherlock (170) achou valores altos das alfa-2 e beta-globulina pela eletroforese.

Os valores de lípidos totais e colesterol estão aumentados na maioria das vezes. No entanto, a elevação desses depende muito menos do impedimento ao fluxo biliar do que realmente da superprodução desses elementos pelo próprio fígado. Trabalhos feitos com acetato-1-C¹⁴ evidenciaram o aumento na síntese do colesterol e fosfolípidos, confirmando trabalhos anteriores de Balfour usando fosfolípidos com p³² (cit. em 170).

As gorduras neutras apresentam valores normais ou baixos. Isso seria fundamental para o diagnóstico de CIOC, segundo Thannhauser (191) pois quando aquelas estão elevadas no soro indicariam um síndrome clínico inteiramente diferente, qual seja a hepatoesplenomegalia hiperlipêmica com xantoma eruptivo secundário.

Apesar do aumento dos lípidos totais, o soro desses pacientes não apresenta opalescência, ao contrário do que se observa na nefrose, p. ex.. Ao que parece, esse fenômeno se deve aos fosfolípidos que estariam desproporcionadamente elevados naquela afecção (1).

As alfas lipoproteínas estariam reduzidas na CIOC, podendo, provavelmente, haver uma combinação atípica dos lípi-

deos plasmáticos com peptídeos, dando lugar a lipoproteínas anormais migrando com as betas globulinas. Essa distribuição anormal dos lipídeos seria uma explicação de porque o ateroma não se desenvolve mais freqüentemente na CIOC, apesar do distúrbio do metabolismo lipídico que a caracteriza (170).

Devido a predominante incidência nas mulheres, cuidadosas avaliações endócrinas foram feitas. As atividades ovariana, suprarrenal e tireóide foram estudadas, porém não trouxeram resultados conclusivos (1).

Na maioria das pacientes foi encontrada moderada anemia normocrômica e normocítica. Os leucócitos não apresentaram anormalidades (1, 170).

Achados Anátomo e Histopatológicos

O fígado está aumentado de tamanho, endurecido, de coloração verde e, na maioria dos casos liso (1, 110, 170). Às vezes é finamente nodular (1, 110). No hilo hepático encontram-se alguns gânglios linfáticos aumentados (170).

O quadro microscópico é discutido. MacMahon (110) descreveu, como mais característico, uma inflamação crônica junto aos colangiólolos (dúctulos perilobulares) sem, entretanto, invadir a sua parede ou a luz dos mesmos. Este tecido inflamatório estende-se ao parênquima vizinho, bloqueando os sinusóides e desorganizando as colunas hepáticas, sem, no entanto, destruir a arquitetura lobular. Em virtude dessa reação inflamatória muitos pequenos e médios ductos biliares interlobulares desaparecem. Haveria discreta proliferação dos colangiólolos e os pequenos ramos da veia porta desapareceriam gradual e progressivamente. As células hepáticas da zona periporta sofrem alterações regressivas (entumescimento, vacuolização citoplasmática, pigmentação biliar e degeneração hialina). Cilindros biliares estão presentes muitas vezes, predominantemente, na região periporta. Linfócitos proliferam formando nódulos compactos ou mesmo grandes folículos nas áreas porta. Com a progressão da doença haveria desaparecimento de lóbulos conseqüente à fibrose intensa. Nos estágios muito adiantados o quadro poderia assemelhar-se à

cirrose porta ou pós-necrótica (110). MacMahon (110) chamou de cirrose biliar fibroxantomatosa aqueles casos em que encontrou xantomas hepáticos. Nesses encontrou infiltração e proliferação de histiócitos carregados de colesterol na parede ou luz dos ductos biliares interlobulares com destruição conseqüente de muitos desses ductos. Não haveria correlação entre esta chamada cirrose biliar fibroxantomatosa e o síndrome clínico descrito por Thannhauser e Magendantz (192).

Ahrens e col. (1) concordaram em linhas gerais com MacMahon e frisaram que a razão da hepatomegalia é a fibrose porta e essa não alteraria os ductos biliares. Biópsias hepáticas mostraram que a presença dos cilindros biliares é muito inconstante. Pelo contrário, nos casos que faleceram por insuficiência hepática, numerosos cilindros foram encontrados. Esses autores, com a exceção de dois casos, não observaram nódulos regenerativos, nem mesmo em CIOC avançadas. As duas pacientes de exceção, acima mencionadas, foram biopsiadas 6 meses após o início da doença, e além da nodularidade grosseira, o fígado mostrou neoformação de ductos biliares, necrose celular intensa e leucócitos dispersos no parênquima.

Sherlock (170) também descreveu a fibrose que conecta os diversos espaços porta entre si constituindo amplas faixas de tecido conjuntivo, vascularizado e discretamente infiltrado de monocleares que invadem o lóbulo. Esta autora registrou, na região centrolobular, pigmentos biliares nos hepatócitos e cilindros nos canaliculos.

Ricketts e Wissler (151) verificaram em 4 de 8 casos células inflamatórias nos pequenos ductos biliares do espaço porta. Em dois exemplos verificaram a alteração da arquitetura lobular.

Albot (3) descreveu uma proliferação exagerada e anárquica dos hepatócitos, interrompendo a circulação da bile na periferia lobular.

De tudo o que foi dito parece que a alteração histopatológica mais característica é a fibrose porta e periporta.

O baço esteve freqüentemente aumentado de volume (1). O seu estudo microscópico revelou apenas uma hiperplasia retículo-endotelial.

Os gânglios linfáticos aumentados mostraram uma inflamação crônica e fagocitose de pigmentos biliares (1).

A colestase intra-hepática obstrutiva crônica (CIOC) ou cirrose biliar primária ou, ainda, pseudo-cirrose (pelo menos nas suas formas iniciais) não deve ser confundida com as formas crônicas da colestase intra-hepática já anteriormente estudadas e determinada quer pelo vírus da hepatite, quer por um grande número de drogas, quer mesmopela doença de Hand-Schuller-Christian (184). O diagnóstico de uma cirrose biliar primária representa ainda hoje uma sentença de morte, ao passo que as formas crônicas da colestase aguda são sempre reversíveis, mesmo quando em estado aparentemente avançado, com a formação de xantomas.

Entre os casos de colestase intra-hepática merece ainda discutir o problema das suas relações com a fibrose cística do pâncreas. Sua interdependência foi definida por Farber, em 1944 (15). Bodian (13) e MacMahon (190) estudaram com minúcia as alterações histopatológicas do fígado, caracterizando-as inicialmente por um fibrose focal e presença de concreções eosinofílicas nos ductos biliares intrahepáticos dilatados. Este quadro seria patognomônico da fibrose cística do pâncreas (13). Provavelmente, pela progressão e duração da doença ou por influência de deficiências nutritivas, da colangite ascendente conseqüente à deglutição de material infectado ou, finalmente, pela toxidez dos antibióticos por longo tempo administrados, esse processo inicialmente focal se generalizaria, ligando diversos espaços porta entre si e envolvendo muitos lóbulos hepáticos. Resultaria assim, ao final, uma verdadeira cirrose biliar, chamada por di Sant'Agnese (14) de cirrose biliar multilobular difusa com concreções. Recentemente muitos casos similares têm sido registrados (35, 39, 103, 152).

B I B L I O G R A F I A

- 1 — AHRENS, E. H., PAYNE, M. A., KUNKEL, H. G., EISENMENGER, BLONDHEIM, S. H. — Primary Biliary Cirrhosis, *Medicine* 29: 299, 1950.
- 2 — AIRD, I. — Intrahepatic Biliary Obstruction, *Surgical Aspects*, *Ann. Surg.* 136: 27, 1952.
- 3 — ALBOT, G. — Les formes Anatomocliniques de la Cholestase Intrahepatic Chronique. Le Foie et la Veine Porte — Albot, G. — Poilleux, F. Editeur Masson, Paris 1955.
- 4 — ALESSANDRI, H., DUCCHI, H. — Modalidades Evolutivas y de Laboratorio de las Ictericias Interarsenoterapeuticas Precoces — *Rev. Med. do Chile* 70: 673, 1942.
- 5 — ALMADEN, P. J., ROSS, S. W. — Jaundice Due to Methyltestosterone. *Ann. Int. Med.* 40: 146, 1954.
- 6 — ALT, W. J., SPENGLER, J. R. — Severe Systemic Reactions to Para-aminosalicylic Acid: a Case Report and Review of Literature. *Ann. Int. Med.* 45: 541, 1956.
- 7 — ARIAS, I. M. — Effect of Norethandrolone on Hepatic Metabolism of Bilirubin by Normal and Gunn Rats. *Gastroenterology* 40: 554, 1961.
- 8 — BAIRD, E. R., HULL, J. G. — Cholestatic Jaundice from Tolbutamide. *Ann. Int. Med.* 53: 194, 1960.
- 9 — BALLARD, H., BERNSTEIN, M., FARRAR, J. T. — Fatty liver presenting as obstructive jaundice. *Am. J. Medicine*, 30: 196, 1961.
- 10 — BARTHOLOMEW, L. G., CAIN, J. C., FRAZIER, S. H., PETERSEN, M. C., FOULK, W. T., SOULE, E. H., FLEISHER, G. A., OWEN, C. A. — Effect of Chlorpromazine on the Liver. *Gastroenterology* 34: 1096, 1958.
- 11 — BEER, D. T., SCHAFFNER, F. — Fatal Jaundice After Administration of Beta-Phenylisopropylhydrazine. *JAMA* 171: 887, 1959.

- 12 — BERGER, S. S., APPELBAUM, H. S. — Toxic Hepatitis Due to Sulfanilamide, Report of a Fatal Case With Histopathological if the Liver. *J. Lab. Clin. Med.* 26: 785, 1941.
- 13 — BERKOWITZ, D., ROTMAN, M., GREENSTEIN, R. H., SLOANE, N. G. — Occurrence of Jaundice During Treatment with Perphenazine and Beta-phenyl-isopropylhydrazine. *Am. J. Dig. Dis.* 6: 160, 1961.
- 14 — BERNSTEIN, A., SIMON, F. — Chlorpromazine and Ipromiazid Toxic Hepatitis in the Same Patient. *AMA Arch. Int. Med.* 103: 954, 1959.
- 15 — BLANCO MORALES, C.P., VINUELO HERRERO, A. — Étude Anatomoclinique d'un Cas de Maladie de Hanot avec Biopsy du Foie et de la Rate. *Rev. Int. Hepat.* 5: 1099, 1955.
- 16 — BLOODWORTH, J. M. B., HAMWI, G. J. — Histopatologic Lesions Associated with Sulfonilureia Administration Diabetes 10, 90, 1961.
- 17 — BOARDMAN, R. H. — Fatal Case of Toxic Hepatitis Implicating Chlorpromazine. *Brit. Med. J.* 4487: 579, 1954.
- 18 — BODANSKY, A. — Non-osseous Origins of Serum Phosphatases: the Liver. *Enzymologia* 3: 258, 1937.
- 19 — BODIAN, M. — Fibrocystic Disease of the Pancreas, a Congenital Disorder of Mucus Production Mucosis, London, 1952, Wm. Heinemann Medical Books, Ltd.
- 20 — BÖHM, G. M. — Obstrução Biliar Extra-hepática, Contribuição ao Estudo Histopatológico das Alterações Hepáticas. Tese de Doutorado, Porto Alegre — Brasil, 1961.
- 21 — BONNER, C. D., HOMBURGER, F. — Jaundice of Hepatocellular Type during Methyltestosterone Therapy. *Bull. New Engl. Med. Center* 14: 87, 1952.
- 22 — BORGES, F. J., REVELL, S. T. R. Jr., O'MALLEY, W. E. — Prolonged Intrahepatic Obstructive Jaundice Induced by Para-aminobenzyl. Caffeine Hydrochloride an Experimental Antihypertensive Agent. *J. Lab. Clin. Med.* 47: 735, 1956.
- 23 — BRALOW, S. P., SHAY, H. — Jaundice following ipromiazid administration with recovery. *Am. J. Dig. Diseases.* 4: 1014, 1959.
- 24 — BRET, J. A., SENEZE, J. — Les Ictères au Cours de la Grossesse. *Revue Int. d'Hépat.* 7: 557, 1957.
- 25 — BRICK, I. B., BUCKLEY, S. V. — Prolonged Jaundice (Over Three Months) Occurring During Chlorpromazine Administration. *Gastroenterology* 33: 192, 1957.
- 26 — BRICK, I. B., KYLE, L. H. — Jaundice of Hepatic Origin During the Course of Methiltosterone Therapy. *New Engl. J. Med.* 246, 176, 1952.
- 27 — BROWN, G., ZOIDES, J., SPRING, M. — Hepatic Damage During Chlorpromazine Therapy. *JAMA* 170: 2085, 1959.
- 28 — BROWN, H., GOLDSTEIN, G., CHAPMAN, G. — Allergy to Isoniazid. *Amer. Rev. Tuberc.* 74: 783, 1956.
- 29 — BUCKLEY, J. J., BUCKLEY, S. M., GEY, M. R. — Tissue Culture Studies on Liver Cells of Anaphilactically (Arti) Sensitizing Animals in the Presence of the Seditizing Agent. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 84: 195, 1949.
- 30 — CAROLI, J. — Les Ictères par Rétention. Masson et Cie, Éditeurs, Paris, 1956.

- 31 — CAROLI, J., ÉTÉVÉ, J., CHARBONNIER, A. — Les Ictères Hépatolytiques Prolongés. Le Foie et la Veine Porte — Albot, G. — Poilleux, F. Éditeurs Masson, .. 1955.
- 32 — CAROLI, J., PUYO, G., Mlle. RAMPON — Remarques sur les Hépatitis Ictériques de la Grossesse. Semaine des Hôpitaux de Paris, 27: 1692, 1954.
- 33 — CHALMERS, T. C., GILL, R. J., JERNIGAN, T. P., SVEC, F. A., JOURDAN, R. S., WALDSTEIN, S. S., KNOWLTON, M. — Evaluation of a Four-Ray ACTH Test in the Differential Diagnosis of Jaundice. Gastroenterology 30: 8, 1956.
- 34 — COSTE, A., CHEVALIER, P. — Ictère du Alaphénilbutazone. Rev. du Rhum. 3: 245, 1954.
- 35 — CRAIG, J. M., HADDAD, H., SCHWACHMAN, H. — The Pathological Changes in the Liver in Cystic Fibrosis of the Pancreas. Dis. Child. 93: 357, 1957.
- 36 — DERUP, A. L., ALEXANDER, W. A., LAMB, G. D., CUMMINGS, A. J., CLARK, G. M. — Jaundice Occurring in a Patient Treated with Chlorotiazide. New Eng. J. Med. 259: 534 1958.
- 37 — DEVORE, J. K., DAUDHERTY, SCHNEIDER, E. M. — The Effect of Chlorpromazin on Hepatic Function and Morphology. Gastroenterology 31: 391, 1956.
- 38 — DICKERS, R., SCHENKER, V., DEUTSCH, L. — Serial Liver Function and Blood Studies in Patients Receiving Chlorpromazine. New Engl. J. Med. 256: 1, 1957.
- 39 — DI SANT'AGNESE, P. A., BLANC, W. A. — A distinctive Type of Biliary Cirrhosis of the Liver Associated with Cystic Fibrosis of the Pancreas. Pediatrics 18: 387, 1956.
- 40 — DOMINGUES, J. P., ORELLANA ALCALDE, J. M., ETCHART, P. — Fatal Jaundice Related to Ca-tron Administration. Gastroenterology 42: 69, 1962.
- 41 — DOMINGUES RODINO, E. — La Llamda Ictericia Salvarsanica. Rev. Clin. Española 10: 20, 1943.
- 42 — DUBIN, I. N. — Cholestatic Hepatitis (Primary Pericholangites; Cholangitic Hepatitis). Bull. New York Acad. Med. 32: 645, 1959.
- 43 — DUBIN, I. N. — Intrahepatic Bile Stasis in Acute Nonfatal Viral Hepatitis its Incidence, Pathogenesis, and Correlation with Jaundice. Gastroenterology 36: 645, 1959.
- 44 — DUBIN, I. N., SULLIVAN, B. N., LEGOLVAN, P. C., MURPHY, L. C. — The Colestatic Form of Viral Hepatitis. Am. J. Med. 29: 55, 1960.
- 45 — DUNING, M. F. — Jaundice Associated with Noretandrolone (Nilevar) Administration. JAMA 167, 1242, 1958.
- 46 — Editorial. Chlorpromazine. Brit. M. J. 4487, 581, 1954.
- 47 — ELIAKIM, M., RACHMILEWITZ, M. — Cholangiolitic Manifestations in Virus Hepatitis. Gastroenterology 31: 369, 1956.
- 48 — ELKES, J., ELKES, C. — Effect of Chlorpromazine on the Behavior of Cronically Overactive Psychitic Patients. Brit. M. J. 4487: 560, 1954.
- 49 — ELLEGAST, H., THALLER, H. — Intrahepatischer Verschussiktterus nach Salvarsan, Deutsch. Med. Wochnschr. : 1713, 1950.
- 50 — EPPINGER, H. — Enfermedades del Hígado. Ed. Labor, S. A. — B. Aires, 1941.

- 51 — ERNAELSTEEN, D., WILLIAMS, R. — Jaundice due to Nitrofurantoin. *Gastroenterology* 41: 590, 1961.
- 52 — FARBER, S. — Pancreatic Function and Disease in Early Life v. Pathologic Changes Associated with Pancreatic Insufficiency in Early Life. *Arch. Path.* 37: 328, 1944.
- 53 — FELDMAN, P. — Clinical Evaluation of Pacathal. *Am. J. Psychiat.* 114: 143, 1957.
- 54 — FOLLIS, R. H., Jr. — The Metabolism of tissues from Anaphilactically Hypersensitivity Animals when Antigen is added in Vitro. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 92: 371, 1953.
- 55 — FOSS, G. L., SIMPSON, S. L. — Oral Methyltestosterone and Jaundice. *Brit. Med. J.* 1: 259, 1959.
- 56 — FOX, J. P., MANSO, C., PENNA, H. A., PARA, M. — Observations on the Occurrence of Icterus in Brasil Following Vaccination against Yellow Fever. *Am. J. Hyg.* 36: 68, 1942.
- 57 — FREIS, E. D., MATER, D. A. — Intrahepatic Obstrutive Jaundice Following Mapharsen, with Development of a Spru. Like Syndrome. *JAMA*, 126: 892, 1944.
- 58 — FROELICH, A. L., ALBOT, G. — La Cholestase Intrahépatique. La Foie et la Veine Porta — Albot, G., — Poilleux, F. — Masson et Cie. Paris, 1954.
- 59 — GABRILOVE, J. L., KERT, M. J. — Sensitivity Thiouracil; report of 3 cases. *JAMA*, 124: 504, 1944.
- 60 — GALL, E. A., BRAUNSTEIN, H. — Hepatitis with Manifestations Simulating Bile Duct Obstruction. *Am. J. Clin. Path.* 25: 1113, 1955.
- 61 — GAMBESCIA, J. M., IMBRIGLIA, J., GALAMAGA, P. WINKELMAN, W. Jr. — Jaundice Associated with Administration of Chlospomazine. *Gastroenterology*, 30: 735, 1956.
- 62 — GARGELL, S. L., LESSES, M. F. — Toxic Reactions to Thiouracil. *JAMA* 152: 606, 1953.
- 63 — GARGELL, S. L., LESSES, M. F. — Toxic Reactions to Thiouracil, *JAMA* 127: 890, 1945.
- 64 — GARMANY, G., MAY, A. R., FOLKSON, A. — The use and Action of Chlorpromazine in Psychoneuroses. *Brit. M. J.* 4487: 439, 1954.
- 65 — GARVIN, C. F. — Toxic Hepatitis Due to Sulfanilamide, *JAMA* 111: 2283, 1938.
- 66 — GEEVER, E. F. — Pathologic Changes in Sulfadiazine Intoxication. *Am. J. Med. Sc.* 207: 331, 1944.
- 67 — GIRARD, M., FRAISSE, H., POTTON, F., GRIVET, A. — A Propos d'un Cas de Cirrhoses Ictéroxantomateuse. *Rev. Int. d'Hepat.* 10: 695, 1954.
- 68 — GIRARD, M., GUILHERMET, J., ALEX, R. — Ictère et Hématémèses Associés au Cours d'un Traitement par Butazolidine a L'Amydopyrine. *Rev. Int. d'Hepat.* 7: 431, 1957.
- 69 — GORDON BECKETT, A., LIVINGSTONE, A. V., HILL, K. R. — Acute alcoholic hepatitis — *Brit. Med. J.*, 2: 1113, 1961.
- 70 — GUTMAN, A. B. — Drug Reactions Characterized by Cholestasis Associated with intrahepatic Biliary Tract Obstruction — Editorial. *Am. J. Med.* 23: 841, 1957.
- 71 — HABER, E., OSBORNE, R. K. — Icterus and Febrile Reaction in Response to Isonicotinic Acid Hy-

- drazide; Report of Two Cases and Review of Literature. *New Engl. J. Med.* 260: 417, 1959.
- 72 — HANGER, F. M., GUTMAN, A. B.
— Port Arsphenamine Jaundice Apparently Due to Obstruction of Intrahepatic Biliary Tract. *JAMA* 115: 263, 1940.
- 73 — HAUBRICH, W. S. — Jaundice Concomitant with Novobiocin Therapy. *Gastroenterology* 37: 206, 1959 (abstract).
- 73a — HARGREAVES, T., HOLTON, J. B. — Jaundice of the newborn due to Novobiocin — *Lancet*, 1: 839, 1962.
- 74 — HEANEY, R. P., WHEDON, G. D. — Impairment of Hepatic Bromosulphalein Clearance by two 17-Substituted Testosterone. *J. Lab. Clin. Med.* 52: 169, 1958.
- 75 — HENRY, O. Jr., CAYER, D. — Jaundice Occurring During Methyltestosterone Therapy. *North Carolina Med. J.* 15: 499, 1954.
- 76 — HENSLER, N. M., SINGER, E. P., HILL, H. E. — Hypersensitivity Reactions Due to Para-Amino-Salicylic Acid; Review of Literature and Report of Case Showing Cholangiolitic Hepatitis. *Amer. Rev. Tuberc.* 76: 132, 1957.
- 77 — HERBERT, F. K. — A Case of Juvenil Xanthomatosis — *Arch. Dis. Child.* 18: 41, 1943.
- 78 — HERBUT, P. A., SCARICACIOT-TOLI, T. M. — Diffuse Hepatic Necrosis Caused by Sulfadiazine. *Arch. Path.* 40: 94, 1945.
- 79 — HERRON, J., BOURDO, S. — Jaundice Secondary to Promazine and an Analysis of Possible Cross Sensitivities Between Phenothiazine Derivatives. *Gastroenterology* 38: 87, 1960.
- 80 — HIMSWORTH, H. P. — Lectures on the Liver and its Diseases. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1947.
- 81 — HOCHMAN, R., ROBBINS, J. J. — Jaundice Due to Ectylurea. *New Engl. J. Med.* 259: 583, 1958.
- 82 — HODGES, H. H., LA ZERTE, G. B. — Jaundice and Agranulocytosis with Fatality Following Chlorpromazine Therapy. *JAMA* 158: 114, 1955.
- 83 — HOFFBAUER, F. W. — Clinical Aspects of Jaundice Resulting of Intra-hepatic Obstruction. *JAMA* 169: 1453, 1959.
- 84 — HOFFMAN, F. G. — Cholangiolitic Hepatitis: Case Report and Review. *Gastroenterology* 29: 247, 1955.
- 85 — HOLLISTER, L. E. — Allergy to Chlorpromazine Manifested by Jaundice. *Am. J. Med.* 23: 870, 1957.
- 86 — HOLOUBECK, J. E., MATHEWS, W. R., HOLLIS, W. J. — Thiouracil Hepatitis. *Am. J. Med.* 5: 138, 1948.
- 87 — HUETE-ARMIGO, A. and EXTON-SMITH, A. N. — Causes and diagnosis of Jaundice in the elderly. *British Medical Journal* — April 21, pg. 1113 — 1962.
- 88 — ISAACS, B., MACARTHUR, J. G., TAYLOR, R. M. — Jaundice in Relation to Chlorpromazine Therapy. *Brit. M. J.* 4948: 1122, 1955.
- 89 — JEFFRIES, G. H., SLEISENGER, M. H. — Acute Intrahepatic Cholestasis. *Med. Clin. N. Amer.* 44: 623, 1960.
- 90 — JOHNSON, H. C., DOENGES, J. P. — Intrahepatic Obstructive Jaundice (Primary Cholestasis), a Clinicopathologic Syndrome of Varied Etiology; a Review with Observations of the Use of Corti-

- cotrophin as a Diagnostic Tool. *Ann. Int. Med.* 44: 589, 1956.
- 91 — KAPLAN, A. A. — Jaundice Due to Methyltestosterone Therapy. *Gastroenterology* 31: 384, 1956.
- 92 — KELSEY, J. R. Jr., MOYER, J. H., BROWN, W. G., BENNETT, H. D. — Chlorpromazine Jaundice. *Gastroenterology* 29: 865, 1955.
- 93 — KEMP, J. A. — Jaundice Occurring During Administration of Promazine. *Gastroenterology* 32: 937, 1957.
- 94 — KLATSKIN, G. — Toxic Hepatitis. Em "Diseases of the Liver" Schiff, L., J. B. Lippincott Cia. Philadelphia and Montreal, 1956.
- 95 — KOHN, N. N., MYERSON, R. M. — Cholestatic hepatitis associated with trifluoperazine. *New Engl. J. Med.*, 264: 549, 1961.
- 96 — KOHN, N. N., MYERSON, R. M. — Xanthomatous Biliary Cirrhosis Following Chlorpromazine. *Am. J. Med.* 31: 665, 1961.
- 97 — KORY, R. C., BRADLEY, M. H., WATSON, R. N., CALLAHAN, R., PETERS, B. J. — A Six Month Evaluation of an Anabolic Drug, Norethandrolone, in Underweight Persons. II. Bromosulphalein (BSP) Retention and Liver Function. *Am. J. Med.* 26: 243, 1959.
- 98 — KORY, R. C., WATSON, R. M., BRADLEY, M. A., PETER, B. J. — Six Month Evaluation of an Anabolic Drug, Norethandrolone, in Chronically Underweight Individuals. *J. Clin. Invest.* 36: 907, 1957.
- 99 — KOSZALKA, M. F. — Medical Obstructive Jaundice: Report of a Death Due to Methyltestosterone *Journal Lancet.* 77: 51, 1957.
- 100 — LANCASTER, N. P., JONES, D. H. — Chlorpromazine and Insulin in Psychiatry. *Brit. Med. J.* 4487: 565, 1954.
- 101 — LEMIRE, R. E., MITCHELL, R. A. — Regurgitation type of Jaundice Associated with Chlorpromazine (Thorazine) Administration. *J. Lab. Clin. Med.* 44: 825, 1954.
- 102 — LEVIN, H. G., BERK, J. E., PAUL, L. J., BERMAN, C. — Hepatitis associated with iproniazid (Marsilid) — *The Am. J. Dig. Diseases*, 4: 297, 1959.
- 103 — LE TAN VINH, ALLAGILE, D., PENOT, J., LE LONG, M. — Le Cirrhose Biliaire ave Concretions de la Maladie Fibro-kystique de Pancreas. *Rev. Int. d'Hepat.* 1: 111, 1959.
- 104 — LICHTMAN, S. S. — Disease of the Liver, Gallbladder and Bile Ducts. Ed. Lea and Fabiger, 3 edition, 1953.
- 105 — LINDSEU, S., SKAHERN, R. — Jaundice During Chlorpromazine (Thorazine) Therapy. *Arch. Path.* 61: 84, 1956.
- 106 — LIVINGSTON, H. J., LIVINGSTON, S. F. — Agranulocytosis and Hepatocelular Jaundice; Toxic Reactions Following Propylthiouracil Therapy. *JAMA* 135: 422, 1947.
- 107 — LLOYD-THOMAS, H. G. L., SHERLOCK, S. — Testosterone Therapy for the Pruritus of Obstructive Jaundice. *Brit. Med. J.* 2: 1289, 1952.
- 108 — LOFTUS, L. R., HUIZENGA, K. A., STAUFFER, M. H., ROME, H. P., CAIN, J. C. — Jaundice Caused by Chlorpromazine (thorazine), *JAMA* 157: 1286, 1955.
- 109 — LUCKÉ, B. — The Pathology of Fatal Epidemic Hepatitis. *Am. J. Path.* 20: 471, 1944.
- 110 — MACMAHON, H. E. — Biliary Cirrhosis: Differential Features of the Types. *Lab. Investigation* 4: 243, 1955.

- 111 — MACMAHON, H. E., MALLORY, F. B. — Obstructive Corrhosis. *Am. J. Path.* 5: 645, 1929.
- 112 — MACMAHON, H. E., THANNHAUSER, S. J. — Xanthomatous Biliary Cirrosis (a Clinical Syndrome). *Ann. Int. Med.* 30: 121, .. 1949.
- 113 — MAGGI, A. L. C., MEEROFF, M. — Icterícia por Chlorpromazina. *Rev. Bras. Gastroenterologia* 9: 195, 1957.
- 114 — MARBLE, A. — Critique of the Therapeutic Usefulness of the Oral Agents in Diabetes. *Am. J. Med.* 31: 919, 1961.
- 115 — MARTINI, G. A., VON HARNACK, G. A., NAPP, J. H. — Hepatitis und Schwangerschaft; die Auswirkung der Hepatitis auf die Mutter. *Deut. Med. Wochschr.* 78: 661, 1953.
- 116 — MAZET, G., GIOANNI, T., SENHAUSER, A. — Une Maladie de Hanot au Cours d'une Schlerodermie. *Rev. Int. d'Hepat.* 8-9: 635, 1954.
- 117 — MCHARDY, G., MCHARDY, R., CANALI, S. — Chlorpromazine (Thorazine) Hepatitis. *Gastroenterology* 29: 184, 1955.
- 118 — MECHANIC, R. C., MYERS, L. — Chlorpromazine Type Cholangitis, Report of a Case Ocurring After Administration of Prochlorpromazine. *New Engl. J. Med.* 259: 778, 1958.
- 119 — MELROSE, A. G., ROY, J. R. — Late Prognosis of Chlorpromazine Jaundice. *Brit. Med. J.* 1: 818, 1959.
- 120 — MENGUY, R. B., GRINDLAY, J. C. — The Effects of Chlorpromazine Hydrochloride on the Dynamics of the Biliary Tree: an Experimental Study. *Gastroenterology* 30: 752, 1956.
- 121 — MILLER, R. W., POLLARD, H. M. — Xanthomatous Biliary Cirrhosis. *Ann. Int. Med.* 38: 845, 1953.
- 122 — MITCHELL, P. H., SYKES, P., KING, A. — Effects of "Pacathal" on Symptoms in Cronic Psychotic Female in Patients. *Brit. M. J.* 1: 204, 1957.
- 123 — MORE, R. H., MCMILLAN, G. C., DUFF, G. L. — Pathology of Sulfonamide in Man. *Am. J. Path.* 22: 703, 1946.
- 124 — MOVITT, E. R., MEYER, M. A., SNELL, A. M., GOLDMAN, M. J., GIBSON, J. R., SULLIVAN, B. H., WEBSTER, J. G., STONE, R. B. — Jaundice Associated with the Administration of Chlorpromazine, SKF-2601-A (Thorazine). *Gastroenterology* 28: 901, 1955.
- 125 — NASSER, W., CAROLI, J. — Ictère et Chlorpromazine. *Rev. Int. d'Hepat.* 7: 335, 1957.
- 126 — NEZELOF, C. — L'hépatite épidémique et ces Aspects Hystologiques. *Le Foie et la Veine Porte* — Albot, G., Poilleux, F., Éditeur, Masson, Paris, 1955.
- 127 — NIXON, W. C. W., EGELI, E. S., LAQUEUR, W., YAHYA, O. — Icterus in Pregnancy: Clinicopathological Study Including Liver Biopsy. *J. Obst. Gynaec. Brit. Empire.* 54: 642, 1947.
- 128 — NOEL, R., CAROLI, J., PARAF, A. — Ictère Prolongé au Cours d'une Hépatite Ictérigène. *Rôle de la Cholangiolose Thrombosante.* *Sem. Hôp. Paris* 43: 1973, 1946.
- 129 — OLIVEIRA BASTOS, C. — Fígado — Sífilis e Arsenicais Tera-pêuticos. *Rev. Med. Cir. S. Paulo* — 9: 19, 1949.
- 130 — OVERHOLT, E. L., HARDIN, E. B. — Cholangiolitic Hepatitis. *AMA Arch. Med.* 103: 859, 1959.

- 174 — SIMPSON, D. G., WALKER, J. H. — Hypersensitivity to Para-aminosalicylic Acid. *Am. J. Med.* 29: 297, 1960.
- 175 — SLEEPER, J. C., TYOR, M. P., SMITH, A. G. — Hepatitis Due to Para-aminosalicylic Acid Hypersensitivity. *Gastroenterology* 39: 208, 1960.
- 176 — SMETANA, H. F. — Pathology of Hepatitis. *Disease of the Liver*, Chapter 10, Schiff, L. J. B. Lippincott Cia. Philadelphia, 1956.
- 177 — SMETANA, H. F. — Pathologic Anatomy of Early Stages of Viral Hepatitis, em "Hepatitis Frontiers" — Ed. Hartman, F. W. — Lo-Grippo, G. A. — Mateer, J. G. — Barron, J. Little Brown and Cia — Boston, 1957.
- 178 — SOLOMON, F. A. Jr., CAMPAGNA, F. A. — Jaundice Due to Prochlorperazine (Compazine) *Am. J. Med.* 27: 840, 1959.
- 179 — SPELLBERG, M. A., GATTAS, F. A. — Xanthomatous Biliary Cirrhosis in the Male. *Gastroenterology* 28: 216, 1955.
- 180 — STEIGMANN, F. — The Early Recognition of Drug Induced Liver Disease *Med. Clin. N. Amer.* 44: 183, 1960.
- 181 — STEIGMANN, F., POPPER, H. — Intrahepatic Obstructive Jaundice. *Gastroenterology* 1: 645, 1943.
- 182 — STEIN, A. A., WRIGHT, A. W. — Hepatic Pathology and Jaundice Due to Promazine. *JAMA* 161: 508, 1956.
- 183 — STEIN, L. A., BENDIX, R. M., SWARTS, J. M. — Indications for Surgical Exploration in Diagnosis of Intrahepatic Obstructive Jaundice. *Gastroenterology* 22: 232, 1952.
- 184 — STENRAM, U. — Intrahepatic Obstructive Jaundice. *Acta Med. Scand.* 168: 7, 1960.
- 185 — STOLZER, B. L., MILLER, G., WHITE, W. A., ZUCHERBROD, M. — Postarsenical Obstructive Jaundice Complicated by Xanthomatosis and Diabetes Mellitus. *Am. J. Med.* 9: 124, 1950.
- 186 — SUMMERSKILL, W. H. J., AVERY JONES, F. — Corticotrophin and Steroids in Diagnosis and Management of "Obstructive" Jaundice. *Brit. M. J.* 2: 1499, 1958.
- 187 — SUSSMAN, R. M., SUMMER, P. — Jaundice Following the Administration of 50 mg of Chlorpromazine. *New Engl. J. Med.* 253: 499, 1955.
- 188 — SVANBORG, A. — A Study of Recurrent Jaundice in Pregnancy. *Acta Obstetr. Gynec. Scand.* 33: 434, 1954.
- 189 — SVANBORG, A., OHLSSON, S. — Recurrent Jaundice of Pregnancy. *Am. J. Med.* 27: 40, 1959.
- 190 — SYMPOSIUM: Intrahepatic Cholestatic Jaundice. Abstracts of Presentations at the Annual Meeting, Chicago, Illinois, October 31, 1957. *Gastroenterology* 34: 1020, 1958.
- 191 — THANNHAUSER, S. J. — Lipidoses. Ed. Grune-Stratton, Third Edition, New York, London, 1958.
- 192 — THANNHAUSER, S. J., MAGENDANTZ, H. — The Different Clinical Groups of Xanthomatous Diseases; a Clinical and Physiological Study of 22 Cases. *Ann-Int. Med.* 11: 1662, 1938.
- 193 — THORLING, L. — Jaundice in Pregnancy — A Clinical Study. *Acta Med. Scand. Supl.* 302, 1955.
- 194 — TISDALE, W. A. — Focal Hepatitis Fever and Skin Rash Following Therapy with Sulfamethoxypiridazine, a Long-Acting Sulfonamide *New. Engl. J. Med.* 258: 687, 1958.

- 195 — TURNER, R. H., SNAVELY, J. R., GROSSMAN, E. B., BUCHMANN, R. N., FOSTER, S. O. — Some Clinical Studies of Acute Hepatitis Occurring in Soldiers after Inoculation with Yellow Fever Vaccin; with Special Consideration of Severe Attacks. *Ann. Int. Med.* 20: 193, 1944.
- 196 — VAN OMMEN, R. A., BROWN, C. H. — Obstructive — Type Jaundice Due to Chlorpromazine (Thorazine) *JAMA* 57: 321, 1955.
- 197 — VAN WOERT, M. H., KIRSNER, J. B. — Idiopathic Jaundice of Pregnancy *Gastroenterology* 40: 633, 1961.
- 198 — VARELA FUENTES, B., GRAÑA, A., URDAMPILLETA, P. — Ictericia Postsalvarsanica del Tipo Obstrutivo. La Bilirrubinemia Eteroextraible como un Nuevo Elemento para su Diagnóstico. *Rev. Med. Brasil* 16: 733, 1944.
- 199 — VARELA FUENTES, B., MESCIA, W. — La Forma Obstructive Biliaire Pure des Hepatitis par Virose A ou B. *Rev. Int. d'Hépat.* 5: 467, 1955.
- 200 — VARELA FUENTES, B., VELASCO SUÁREZ, C., DEL CAMPO, J. C. — Cirrose Biliar Xantomatosa. *Patologia Digestiva* — Tomo II, pag. 507 — Varela Fuentes, B. Munilla, A., Ed. Espasa-Calpe, Argentina S. A. Buenos Aires, 1947.
- 201 — WAITZKIN, L. — Hepatic Dysfunction Due to Chlorpromazine Hypersensitivity. *Ann. Int. Med.* 49: 607, 1958.
- 202 — WAITZKIN, L. — Probable Hepatic Allergy to Chlorpromazine and Deliberate Desensitization. *Ann. Int. Med.* 53: 116, 1960.
- 203 — WATSON, C. J., JOFFBAUER, F. W. — The Problem of Prolonged Hepatitis with Particular Reference to the Cholangiolitic Type and to the Development of Cholangiolitic Cirrhosis. *Ann. Int. Med.* 25: 195, 1946.
- 204 — WEISBROD, F. G., SCHIFF, L., GALL, E. A., CLEVELAND, F. P., BERMAN, J. R. — Needle Biopsy of the Liver. *Gastroenterology* 14: 56, 1950.
- 205 — WERNER, S. C. — Clinical Syndroms Associated with Gonadal Failure in Man. *Am. J. Med.* 3: 52, 1947.
- 206 — WERNER, S. C., HANGER, F. M., KRITZLER, R. — Jaundice During Methiltestosterone Therapy. *Am. J. Med.* 8: 325, 1950.
- 207 — WERTHER, J. L., KORELITZ, B. I. — Chlorpromazine Jaundice. *Am. J. Med.* 22: 351, 1957.
- 208 — WILLIAMS, R. H., POLLEN, R. H., TANNER, D. C., BARNES, R. H. — Oral Antidiabetic Therapy. *Ann. Int. Med.* 51: 1121, 1959.
- 209 — WINKELMAN, N. W. — Chlorpromazine in the Treatment of Neuro Psychiatric Disorders. *JAMA* 155: 18, 1954.
- 210 — WOOD, J. C. — Jaundice Due to Methiltestosterone Therapy. *JAMA* 150: 1484, 1952.
- 211 — WYNN, V., LANDON, J., KAWERAN, E. — Studies of hepatic function during methandierone therapy. *Lancet*, 1: 69, 1961.

- 212 — ZATUCHINI, J., MILLER, G. — Jaundice During Chlorpromazine Therapy New Engl. J. Med. 251: 1003, 1954.
- 213 — ZELMAN, S. — Liver Cedd Necrosis in Chlorpromazine Jaundice (Allergic Cholangiolitis). A Serial Study of Twnety-Six Needle Bipsy Specimens in Nine Patients. Am. J. Med. 27: 708, 1959.
- 214 — ZETZEL, L., KAPLAN, H., DUS-SIK, K. T. — Liver-function tests in patients receiving iproniazid. The Am. J. Dig. Diseases, 4: 1026, 1959.
- 215 — ZIEGLER, H. R., PATTERSON, J. M., JOHNSON, W. A. — Death from Sulfadiazine with Agranulocytosis Jaundice and Hepatoses: Report of a Case New Engl. J. Med. 223: 59, 1945.