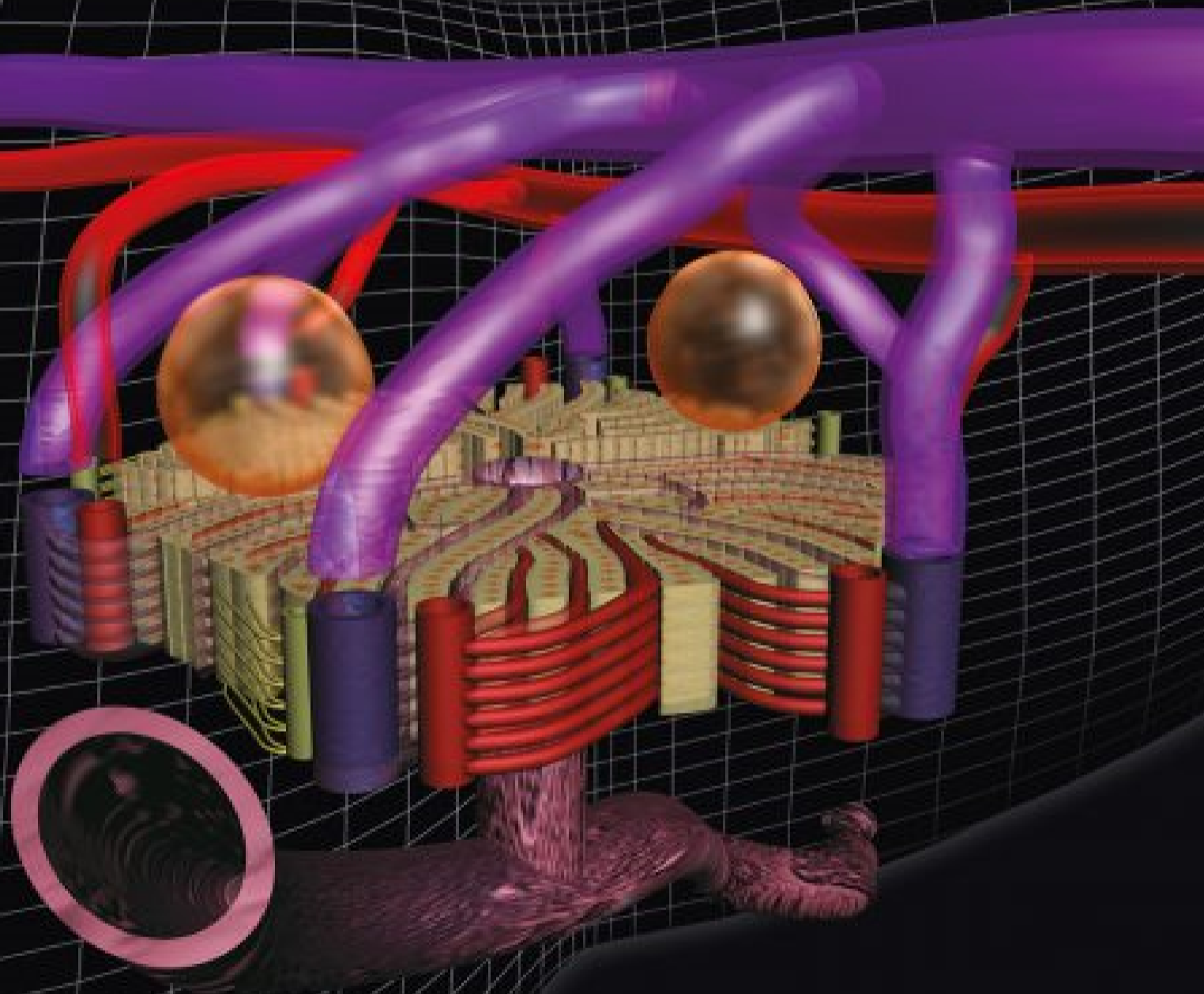


MEC

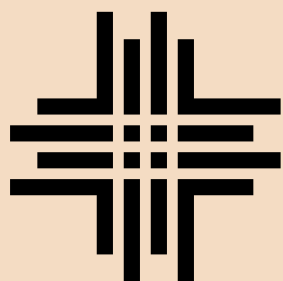


MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019



VOLUME 2

CIRROSE HEPÁTICA
E SUAS CAUSAS



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 2

HEPATOLOGIA

2019

Cap. 1 - Introdução à Cirrose

Introdução

Diagnóstico – O Paciente Tem Cirrose?

Etiologia – Qual é a Causa da Cirrose?

Tratamento

Cap. 2 - Doença Hepática Alcoólica (DHA)

Introdução e Patogênese

Patologia

Manifestações Clínicas

Laboratório

Biópsia Hepática

Tratamento

Prognóstico

ADENDO 1 - Rastreo de Alcoolismo pela Anamnese

ADENDO 2 - Complicações

Neuropsiquiátricas do Alcoolismo

Cap. 3 - Esteato-Hepatite Não Alcoólica

Introdução e Epidemiologia

Etiologia

Como a Síndrome Metabólica Produz DHGNA?

Quadro Clínico

Exames Laboratoriais

Exames de Imagem

Biópsia

Tratamento

Cap. 4 - Hepatite Autoimune

Introdução e Epidemiologia

Manifestações Clínicas

Manifestações Laboratoriais

Critérios Diagnósticos

Tratamento e Prognóstico

Cap. 5 - Colangite Biliar Primária (CBP)

Introdução

Epidemiologia e Etiopatogenia

Manifestações Clínicas

Manifestações Laboratoriais

Diagnóstico e Tratamento

Cap. 6 - Doença de Wilson

Manifestações Clínicas

Exames Laboratoriais que Avaliam o

Metabolismo do Cobre

Diagnóstico e Tratamento

Cap. 7 - Hemocromatose

Introdução e Fisiopatologia

Manifestações Clínicas

Diagnóstico

Tratamento e Prognóstico

Cap. 8 - Hepatopatia Medicamentosa

Introdução

Princípios de Diagnóstico e Manuseio

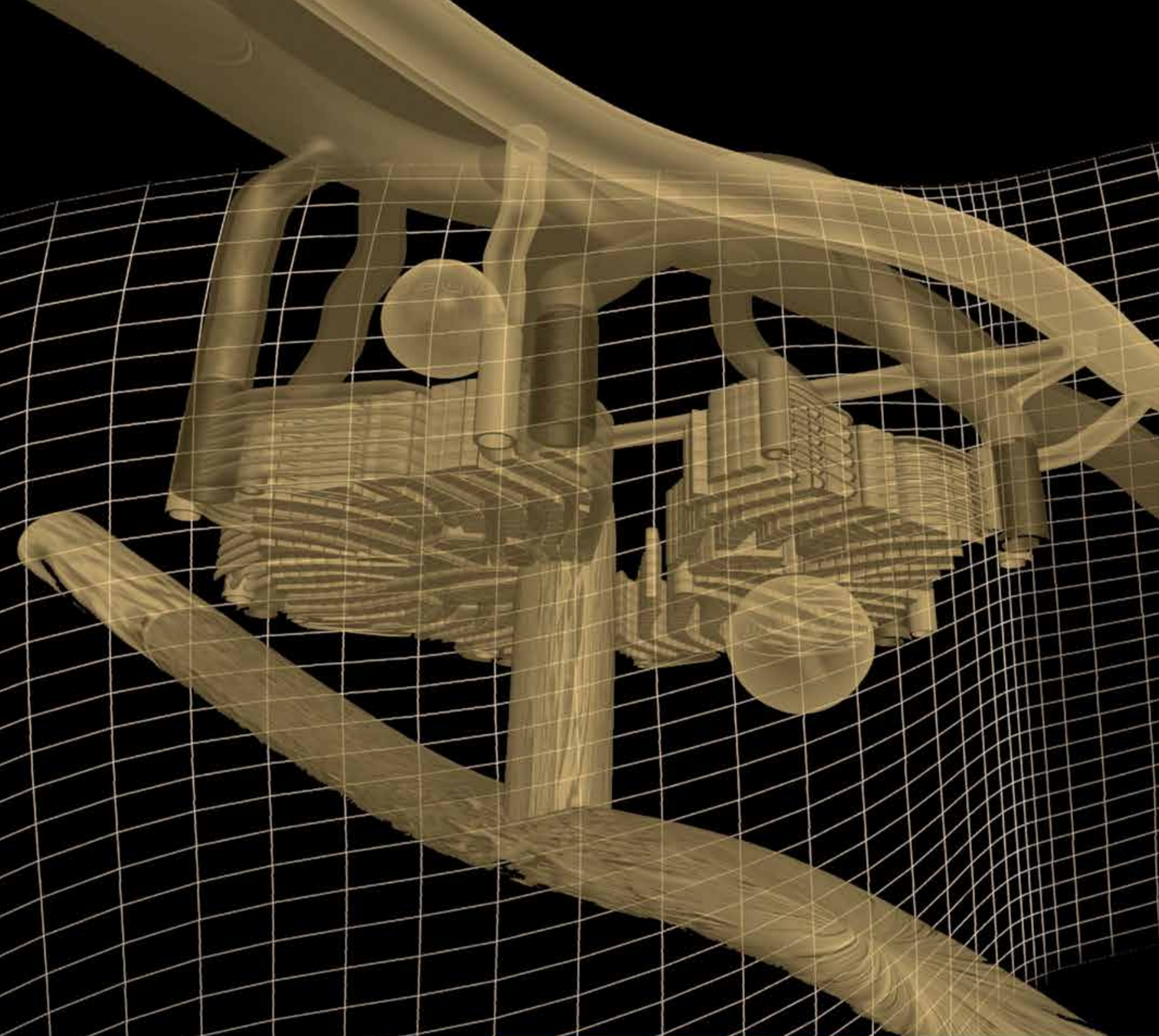
Hepatopatia Farmacoinduzida

Área de Treinamento Medcurso

Questões de Concursos

Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica

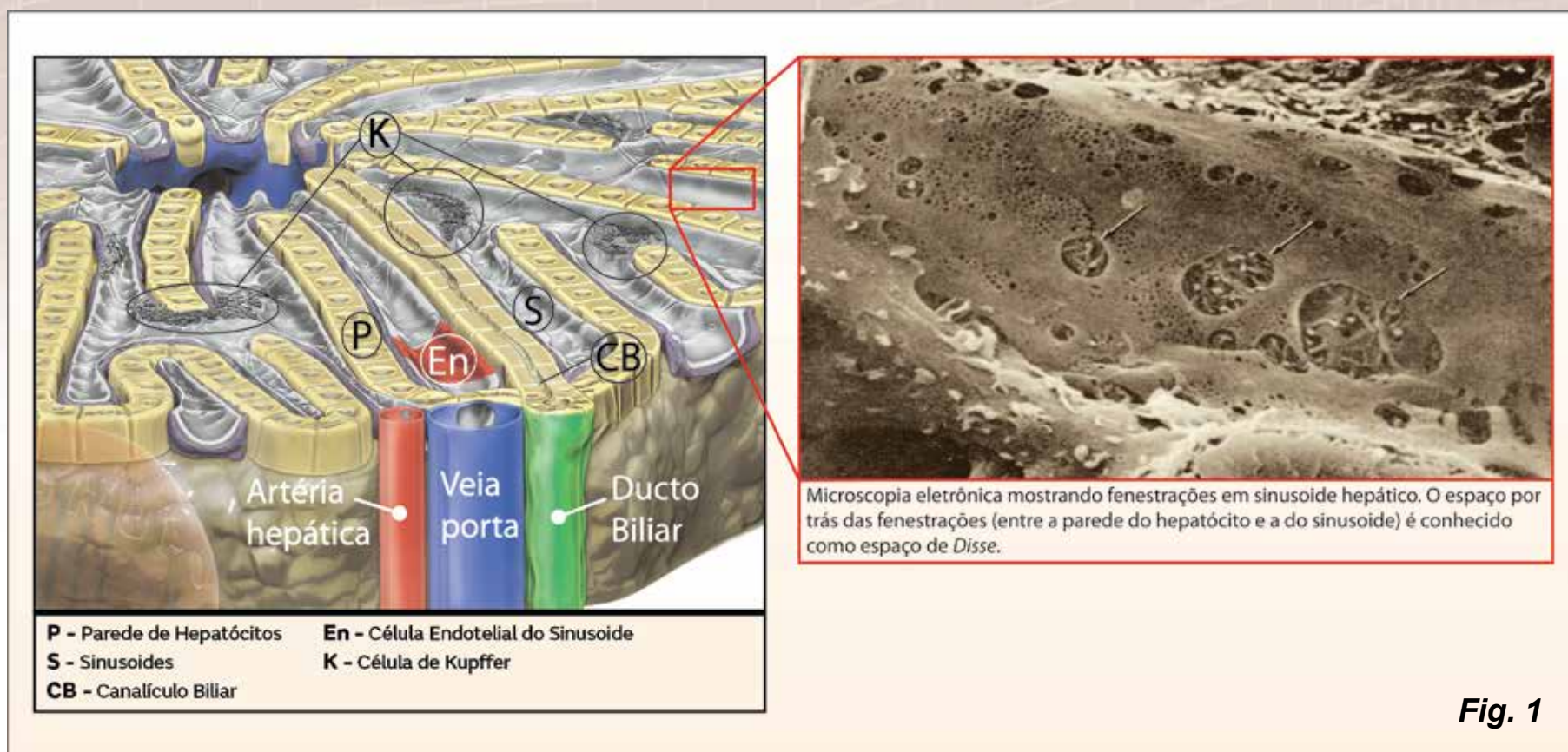


Cap.1

INTRODUÇÃO
À CIRROSE

CIRROSE HEPÁTICA

INTRODUÇÃO



1 - Introdução

O termo *Cirrose Hepática* não se refere apenas ao surgimento de *fibrose hepática*. Na verdade, para haver cirrose, é necessário um profundo remodelamento da citoarquitetura do parênquima hepático, além é claro, da presença de extensa fibrose tecidual. Neste capítulo definiremos o que vem a ser cirrose hepática, mas para tanto, é preciso antes uma rápida revisão sobre a histologia do fígado e suas relações funcionais... Então vamos lá!

Os sinusóides conduzem o sangue das circulações porta e sistêmica (ramos da veia porta e artéria hepática presentes nos espaços porta) para a veia centrolobular (pertencente ao sistema cava) – **FIGURA 1**. Durante esta passagem, substâncias provenientes do sangue são captadas pelos hepatócitos para serem metabolizadas. É válido ressaltar que este último fato depende de duas características fundamentais dos sinusóides hepáticos, que os distinguem dos demais capilares do corpo – (1) eles são altamente **fenestrados** (*fenestra* = “janela”, isto é, contêm verdadeiros “buracos” em sua parede) e (2) são **desprovidos de membrana basal** (facilitando a saída de macromoléculas para fora do vaso)... Assim, todas as substâncias presentes no sangue podem atravessar livremente as fenestras sinusoidais e alcançar o *espaço de Disse*, que fica entre o sinusóide e o hepatócito. Tal espaço representa o interstício lobular, e contém as células mais importantes para a gênese da cirrose hepática – as **células estreladas** ou **células de Ito** (**FIGURA 2**).

As células estreladas normalmente são “quiescentes” (isto é, apresentam pouca atividade metabólica) e têm a função primordial de armazenar vitamina A. Entretanto, na presença de certos estímulos (ex.: atividade necroinflamatória crônica no parênquima) podem se transformar em células altamente capazes de sintetizar matriz extracelular (em

particular colágeno tipo I e III). Essa transformação é induzida por efeitos parácrinos de citocinas pró-inflamatórias, secretadas pelas *células de Kupffer* ativadas e outras células do sistema imunológico.

A deposição de fibras colágenas no espaço de Disse leva ao fenômeno de *capilarização dos sinusóides*, onde uma camada de colágeno, pouco permeável, oblitera as fenestras e impede o contato entre os hepatócitos e as substâncias oriundas do sangue, inclusive fazendo desaparecer as microvilosidades na membrana hepatocitária (o que reflete a diminuição na captação celular). Com isso, a capacidade de metabolização hepática – bem como a secreção, no sangue, de macromoléculas produzidas pelos hepatócitos – vai se tornando progressivamente comprometida... A capilarização dos sinusóides também diminui seu calibre, o que aumenta a resistência vascular intra-hepática (fator crucial na gênese da hipertensão porta). E as próprias células estreladas, em seu processo de transformação patogênica, acabam por adquirir capacidade contrátil (tornando-se *miofibroblastos*), o que reduz ainda mais o diâmetro sinusoidal...

Perceba que o processo de deposição de fibras colágenas e consequente capilarização dos sinusóides, em meio a segmentos de necrose hepatocitária, nada mais é do que a famosa *fibrose em ponte* (porta-centro)... O sangue passa a circular por dentro dessas traves fibróticas sem entrar em contato com as placas de hepatócitos, numa espécie de *shunt intra-hepático*, indo diretamente dos espaços-porta para as veias centrolobulares. E como existe uma doença hepática crônica, com atividade necroinflamatória persistente, os ciclos de necrose, fibrose e regeneração celular continuam se alternando, até que a regeneração hepatocitária fique restrita aos espaços formados entre diversas traves fibróticas interligadas. Temos então os chamados “*nódulos de regeneração*” (**FIGURA 3**)...

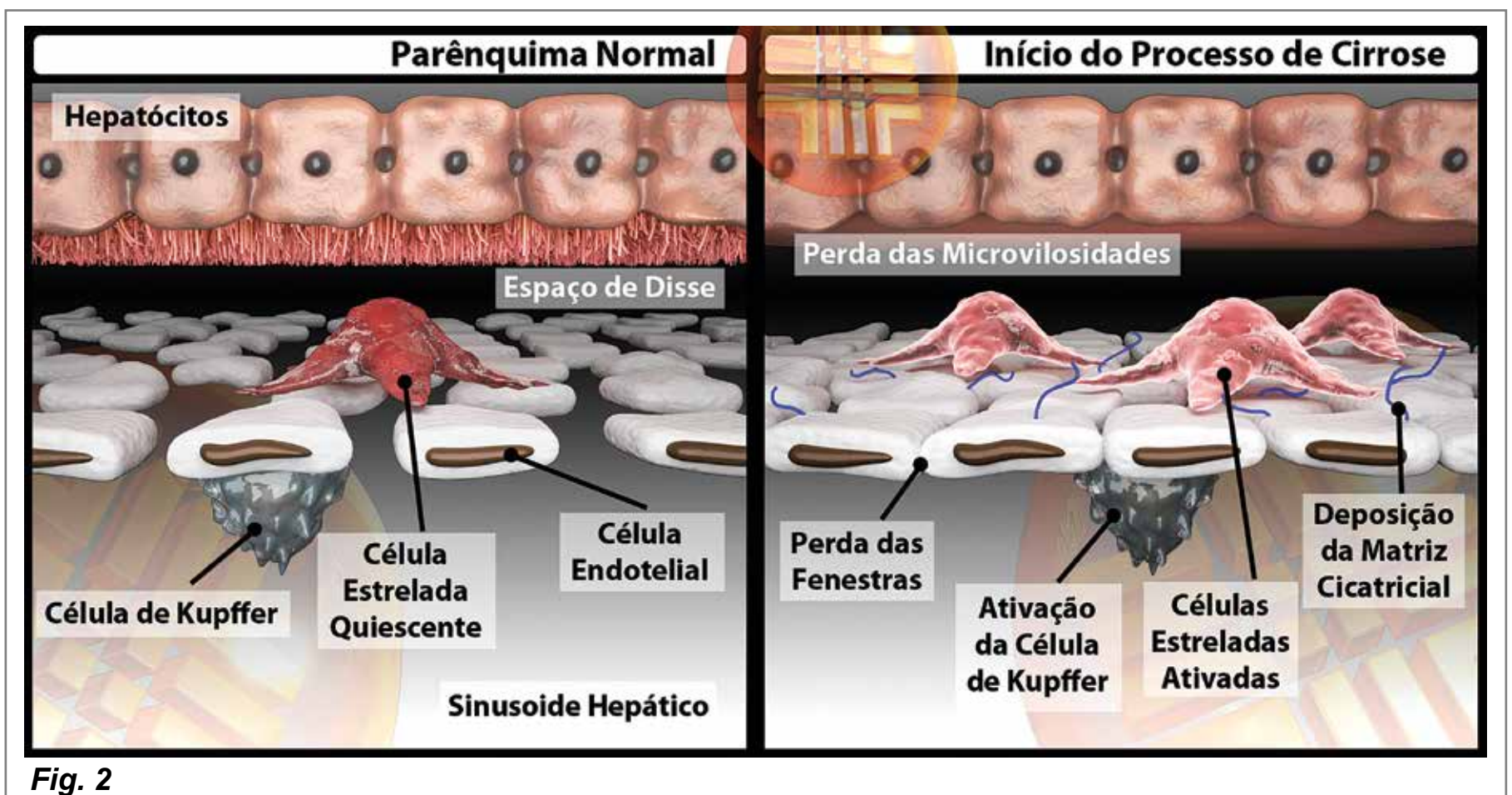
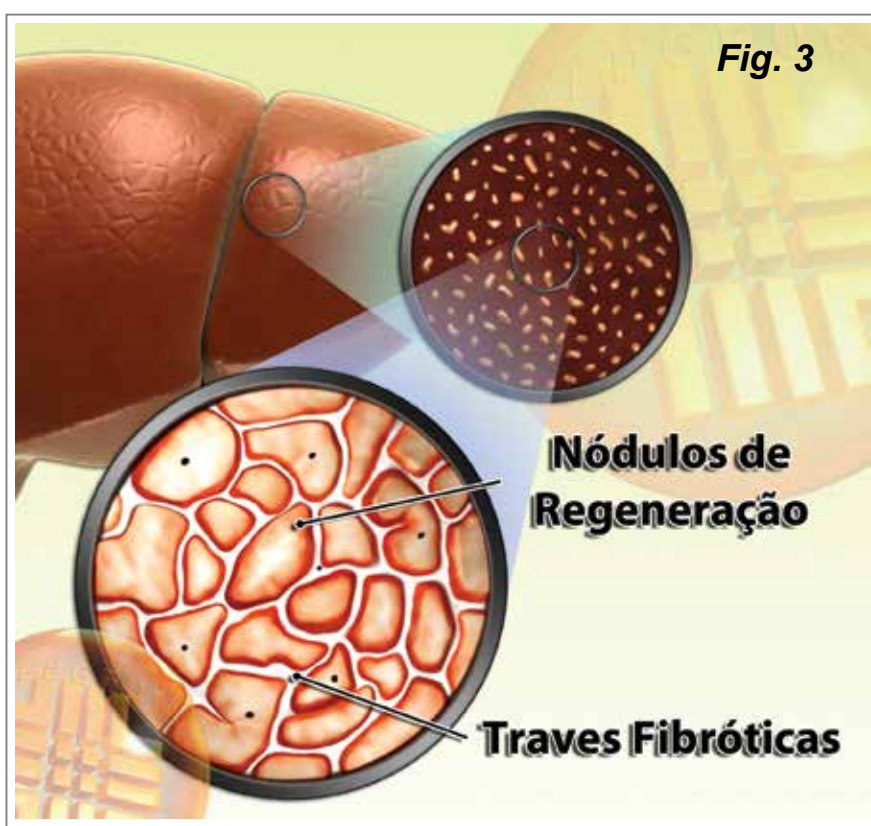


Fig. 2



Ao contrário dos *lóbulos hepáticos* normais, onde as placas de hepatócitos e a rede de sinusóides são rigorosamente coordenados, de modo a fazer o sangue fluir em direção à veia centrolobular (sistema cava), os nódulos de regeneração são constituídos por uma massa de hepatócitos desprovida de funcionalidade, uma vez que tais nódulos não possuem relação com uma veia centrolobular. Assim, os nódulos de regeneração representam uma tentativa (frustrada) do fígado em reestabelecer sua citoarquitetura funcional em meio à fibrose intensa e disseminada secundária ao processo necroinflamatório crônico! Lembra da incrível capacidade que o fígado tem de se regenerar? Pois é... O desarranjo estrutural que caracteriza a cirrose hepática pode ser decorrente de qualquer doença hepática crônica, e quando bem estabelecido, infelizmente, é irreversível...

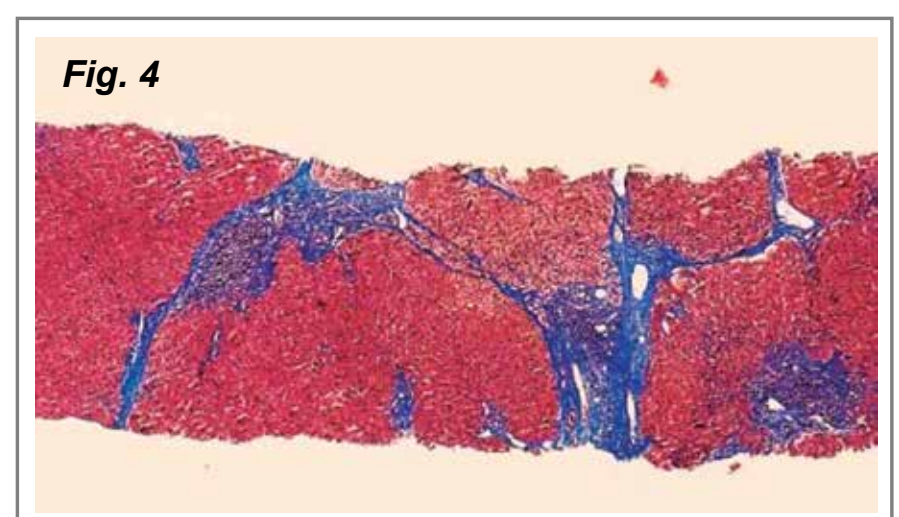
QUADRO DE CONCEITOS I

O que é Cirrose Hepática?

Cirrose hepática é um processo patológico irreversível do parênquima hepático caracterizado por dois componentes: (1) *fibrose hepática "em ponte"*, com formação de *shunts* vasculares no interior dessas traves fibróticas, (2) rearranjo da arquitetura lobular nos chamados *nódulos de regeneração*, desprovidos de comunicação com uma veia centrolobular. É a resposta comum do parênquima hepático a qualquer estímulo lesivo persistente, representado geralmente por inflamação e necrose hepatocitária.

A **FIGURA 4** apresenta uma peça de biópsia hepática de um paciente cirrótico, visualizada à microscopia de menor aumento. Observe os vários nódulos regenerativos (em vermelho) circundados por tecido fibrótico (em azul). Obs.: o formato cilíndrico da peça corresponde à luz da agulha de biópsia...

O encontro desse “panorama histopatológico” (fibrose em ponte + nódulos) tem o poder de **confirmar** o diagnóstico de cirrose hepática (logo, método “padrão-ouro” = biópsia). Mas é válido ressaltar que, apesar de ser o exame “padrão-ouro”, na maioria das vezes a biópsia não é necessária para o **DIAGNÓSTICO** de cirrose, bastando uma análise conjunta do quadro clínico, laboratorial e radiológico... A biópsia seria reservada aos casos de dúvida diagnóstica persistente, assim como em situações específicas, por exemplo: no acompanhamento das hepatites virais crônicas, para avaliar a indicação de tratamento em alguns pacientes, e estimar o prognóstico (*Hepatologia Volume 1*).



O fígado com cirrose em estágio avançado também é diferente, à macroscopia, do fígado normal. Por exemplo: quando o cirurgião opera o abdome de um cirrótico, pode-se notar um aspecto macro ou micronodular na superfície do órgão. O tamanho do fígado depende do grau de cirrose: nos casos mais avançados, a tendência é sua redução e atrofia como um todo! Por outro lado, um dado semiológico patognomônico de cirrose é o encontro de redução do lobo hepático direito (< 7 cm) à hepatimetria de percussão, associado a um lobo esquerdo aumentado, palpável abaixo do gradil costal, de superfície nodular e consistência endurecida...

Quais são as manifestações clínicas da cirrose hepática?

As manifestações clínicas da cirrose hepática serão revistas com mais detalhes na apostila seguinte “Cirrose Hepática e suas Complicações”, contudo, vamos adiantar as principais, citando-as na **Tabela 1**. Perceba que, em linhas gerais, elas

refletem o desenvolvimento de dois problemas distintos, porém inter-relacionados: **hipertensão porta e insuficiência hepatocelular**... Nesta apostila nos concentraremos primeiro nas etiologias mais prevalentes da cirrose hepática!

Tab. 1 Principais Manifestações Clínicas da Cirrose Hepática
Sinais do Complexo “Hiperestrogenismo-Hipoandrogenismo” (presente já nas fases iniciais da cirrose)
<ul style="list-style-type: none"> - Eritema palmar - Telangiectasias (“aranhas vasculares”) - Ginecomastia - Atrofia testicular - Perda da libido, disfunção erétil - Rarefação de pelos (no homem os pelos assumem “padrão feminino”)
Sinais de Hipertensão Portal
<ul style="list-style-type: none"> - Ascite - Varizes de esôfago e fundo gástrico – sangramento digestivo - Esplenomegalia congestiva – hiperesplenismo – trombocitopenia, leucopenia, anemia (pancitopenia) - Circulação porta visível no abdome (“cabeça de medusa”) - Síndrome de hipertensão portopulmonar
Sinais de Insuficiência Hepatocelular Descompensada (estágio muito avançado)
<ul style="list-style-type: none"> - Icterícia - Encefalopatia hepática - Coagulopatia - Hipoalbuminemia – anasarca - Desnutrição - Imunodepressão - Síndromes hepatorenal e hepatopulmonar

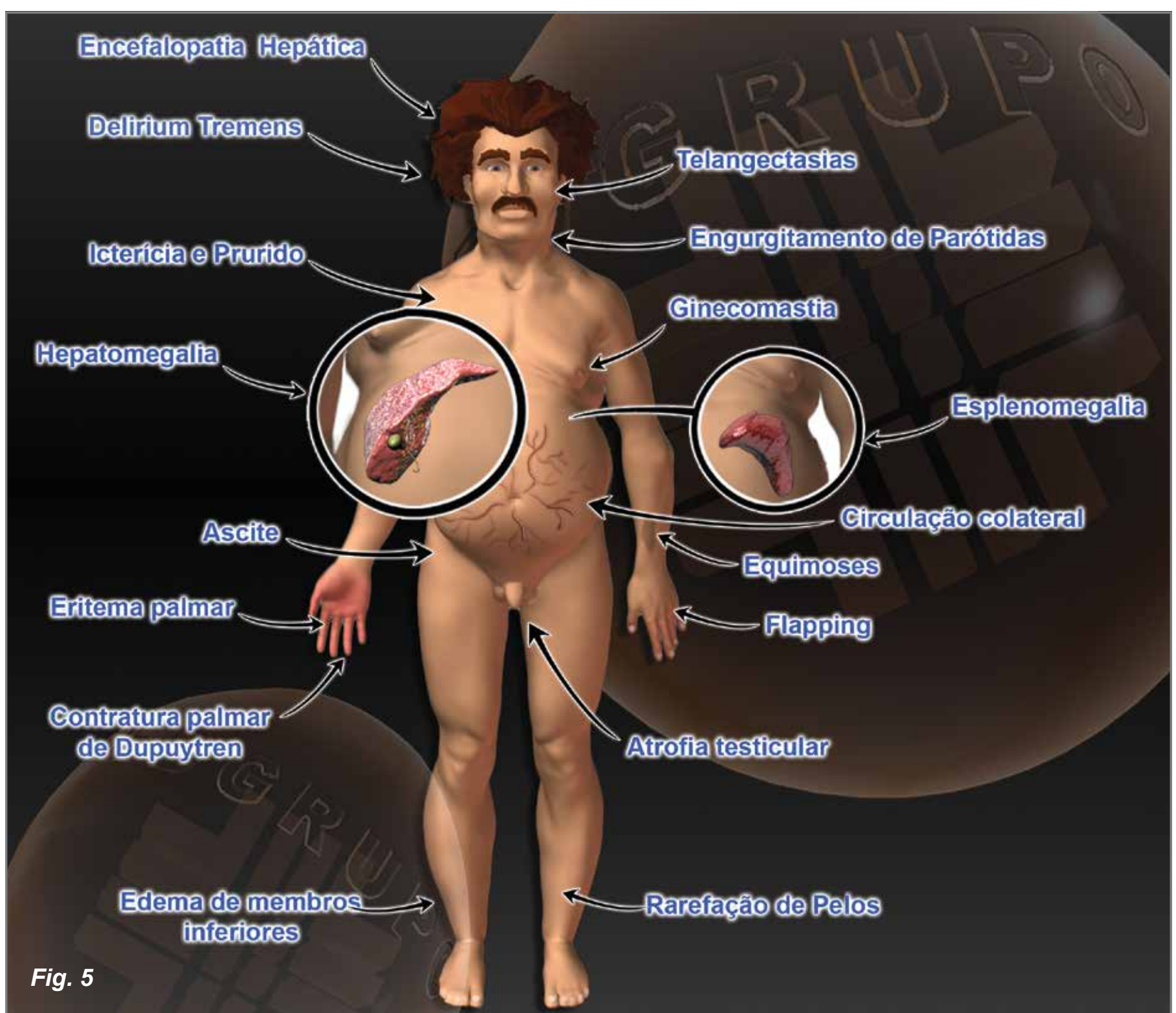


Fig. 5

2 - Diagnóstico – O Paciente Tem Cirrose?

2.1- Anamnese e Exame Físico

Os portadores de cirrose hepática podem se apresentar de variadas maneiras:

- Hemorragia digestiva alta ou baixa.
- Ascite.

- Hepatomegalia e/ou esplenomegalia.
- Detecção de estigmas periféricos de insuficiência hepatocelular crônica (**FIGURA 5**).
- Assintomático, sendo o diagnóstico aventado a partir do achado acidental de anormalidades laboratoriais ou radiológicas sugestivas da doença.
- Sinais incipientes ou manifestos de encefalopatia hepática.

– Sinais e sintomas sugestivos de Carcinoma Hepatocelular (CHC).

ATENÇÃO: os achados clínicos da cirrose hepática não são específicos de nenhuma etiologia, exceção feita aos seguintes sinais, que são sugestivos de **etiologia alcoólica...**

- Intumescimento de parótidas;
- Contratura palmar de Dupuytren;
- Neuropatia;
- Pancreatite crônica associada.

2.2- Exames Laboratoriais

Embora as alterações laboratoriais possam variar de acordo com a etiologia da cirrose hepática, existem certas anormalidades que sugerem a presença desta condição, independentemente da causa subjacente:

• Aminotransferases

Na cirrose inativa (ou seja, sem atividade inflamatória), as aminotransferases podem estar completamente normais. Logo, é importante compreender que as aminotransferases não possuem acurácia suficiente para estimar a gravidade da doença hepática! Quando aumentadas, sugerem atividade inflamatória no parênquima.

A grande “pista diagnóstica” que as aminotransferases nos fornecem é a seguinte: numa hepatopatia sem cirrose, os níveis de ALT (TGP) costumam ser maiores que os de AST (TGO), dando uma relação $ALT/AST > 1$. A partir do momento em que a cirrose se instala, é típica uma inversão desse padrão, com o paciente apresentando $ALT/AST < 1$. Exceção deve ser feita aos casos de doença hepática alcoólica – neste contexto, a relação ALT/AST costuma ser < 1 mesmo nas fases pré-cirróticas...

• Fosfatase alcalina e gama-Glutamil Transpeptidase (gama-GT)

Elevam-se de maneira mais significativa nas hepatopatias colestáticas, apresentando elevações menos pronunciadas nas lesões predominantemente hepatocelulares. Logo, diante da suspeita de cirrose hepática, o encontro de elevados níveis de FAL e GGT sugere etiologias como *cirrose biliar primária* e *colangite esclerosante*.

QUADRO DE CONCEITOS II

Numa hepatite crônica ativa sem cirrose, geralmente temos $ALT (TGP) > AST (TGO)$, enquanto que na cirrose, temos o oposto: $AST (TGO) > ALT (TGP)$. Exceção à regra é a **doença hepática alcoólica**, onde $AST (TGO) > ALT (TGP)$ desde o início do quadro, isto é, ainda na fase de esteato-hepatite...

• Bilirrubinas

A hiperbilirrubinemia é um fator de mau prognóstico na cirrose hepática, ocorrendo principalmente à custa da fração direta. Na cirrose biliar primária, por exemplo, bilirrubina total

superior a 10 mg/dl indica a necessidade de transplante ortotópico de fígado!

• Hipoalbuminemia

Denota insuficiência crônica de síntese hepatocelular. O déficit de síntese costuma se associar à desnutrição proteico-calórica, comum no paciente cirrótico, o que piora ainda mais a hipoalbuminemia. Isto é particularmente frequente nos etilistas crônicos portadores de cirrose alcoólica...

• Alargamento do tempo de protrombina e diminuição da atividade de protrombina

Considerando que o fígado é a principal sede da síntese de fatores de coagulação, incluindo a síntese dos fatores vitamina K-dependentes (II, VII, IX e X), fica fácil entender que uma redução significativa da função hepática resulta em coagulopatia (tendência hemorrágica).

• Hipergamaglobulinemia

O cirrótico apresenta tendência aumentada à ocorrência do fenômeno de *translocação intestinal bacteriana* (bacteremia espontânea a partir do trato gastrointestinal). O menor *clearance* hepático de bactérias presentes no sangue portal, bem como a “fuga” dessas bactérias pelos *shunts* portossistêmicos, explicam tal fato. Assim, o braço humoral do sistema imunológico (linfócitos B) sofre um certo grau de hiperestimulação constante na cirrose hepática, o que pode resultar em *hipergamaglobulinemia policlonal* quando da presença de cirrose hepática avançada e hipertensão porta grave. Lembrar também que na doença hepática alcoólica há típico aumento da fração IgA; na cirrose biliar primária há aumento característico da fração IgM, e na hepatite autoimune há elevação de IgG.

• Sódio sérico

A *hiponatremia* é um marcador de péssimo prognóstico na cirrose avançada com ascite. Seu mecanismo é a incapacidade de excretar água livre, decorrente do excesso de Hormônio Antidiurético (ADH). Este excesso, por sua vez, é estimulado pela redução do volume circulante efetivo (secreção “não osmótica” de ADH).

• Pancitopenia

Na cirrose avançada complicada por hipertensão portal há esplenomegalia e hiperesplenismo, com conseqüente redução do número de plaquetas circulantes (sinal mais precoce), mas também da hematimetria e da contagem de leucócitos (sinais mais tardios). A anemia do paciente cirrótico, na verdade, costuma ser multifatorial (ex.: desnutrição, sangramento digestivo crônico, supressão medular pelo álcool ou por vírus), sendo muito comum, ainda, a ocorrência de *anemia de doença crônica*, secundária à doença de base. Na hepatite C, a plaquetopenia pode surgir mesmo na ausência de hiperesplenismo.

• Marcadores séricos diretos e indiretos de fibrose avançada/cirrose

Grandes progressos têm sido feitos no sentido

de criar métodos não invasivos para diagnóstico, quantificação e acompanhamento da fibrose hepática. Todavia, até o momento, nenhum desses exames suplantou a acurácia da biópsia, e não existe nenhuma recomendação oficial para o seu uso na prática clínica diária. A maioria vem sendo aplicada em centros de pesquisa...

Marcadores séricos diretos de fibrose hepática, como *laminina*, *colágeno tipo I e tipo IV*, *peptídeo pró-colágeno tipo I e tipo III*, *ácido hialurônico* e a molécula que está sendo chamada de “*condrex*” (YKL-40), podem vir a ter algum papel na avaliação não invasiva da cirrose hepática, no futuro. Alguns índices multivariados – que se propõem a avaliar indiretamente a existência de fibrose hepática – também vêm sendo estudados. Por exemplo: o *Fibroindex*, que gera um escore a partir dos valores de AST, plaquetas e gamaglobulinas; o *Hepascore*, que combina idade, sexo, GGT, bilirrubina, ácido hialurônico sérico e níveis de alfa-2-macroglobulina; o *índice PGA*, que avalia o tempo de protrombina, a GGT e os níveis séricos de apolipoproteína A1, e demonstrou ter acurácia de 66 a 72% para detecção de cirrose no contexto da doença hepática alcoólica...

2.3- Diagnóstico por Exames de Imagem

O papel da radiologia na avaliação da cirrose hepática inclui (1) avaliar as alterações morfológicas da doença; (2) avaliar a vascularização hepática e extra-hepática; (3) detectar e estimar os efeitos da hipertensão portal; e (4) identificar tumores hepáticos, diferenciando o Carcinoma Hepatocelular (CHC) de outros tipos de tumor.

Tendo estes objetivos em mente, várias técnicas de imagem podem ser utilizadas:

- Ultrassonografia convencional do abdome (USG).
- Ultrassonografia do abdome com Doppler (USGD).
- Tomografia computadorizada do abdome (TC).
- Ressonância Magnética (RM).
- Angiorressonância Magnética (ARM).
- Arteriografia com ou sem lipiodol (AG).

Nas fases iniciais da cirrose hepática, todos esses exames podem ser normais! Por outro lado, nas fases mais avançadas, a USG, TC e a RM costumam detectar alterações sugestivas da doença. Desse modo, podemos dizer que o papel da radiologia na avaliação do hepatopata crônico é *corroborar* uma forte suspeita clínica de cirrose!!! Quando a suspeita é de cirrose em fases iniciais, mesmo os métodos radiológicos mais modernos (ex.: RNM) não tem resolução suficiente para detectar graus menores de fibrose. Observe as alterações mais encontradas na cirrose hepática bem estabelecida:

- Nodularidade da superfície hepática.
- Heterogeneidade do parênquima hepático.
- Alargamento da *porta hepatis* e da fissura interlobar.
- Redução volumétrica do lobo hepático direito e do segmento médio do lobo hepático esquerdo.

- Aumento volumétrico do lobo caudado e do segmento lateral do lobo hepático esquerdo.
 - Identificação de nódulos regenerativos.
- Neste caso, a RM constitui método superior aos demais.

Além disso, o carcinoma hepatocelular pode ser identificado pelos exames de imagem, algumas vezes de maneira tão precoce que permita sua ressecção curativa ou transplante hepático. Nesse sentido, a USG (e com menor frequência, a TC) é utilizada no rastreamento semestral de CHC em pacientes sabidamente cirróticos, juntamente com a dosagem sérica da **alfafetoproteína**. Em caso de dúvida diagnóstica, a AG com lipiodol pode ser empregada, dada sua alta especificidade para o diagnóstico de CHC! Este último método torna-se particularmente útil na presença de um nódulo parenquimatoso com características intermediárias entre CHC e nódulo regenerativo.

A AG, o US com Doppler e a ARM também podem ser usadas para o estudo do sistema porta e identificação de possíveis *shunts* porto-sistêmicos secundários à hipertensão portal.

2.4- Biópsia Hepática

Como vimos no início do capítulo, padrão-ouro para o diagnóstico de cirrose hepática é a histopatologia, com base no achado de espessos e completos septos fibrosos porta-centro e porta-porta, os quais delimitam nódulos, resultando em uma *completa desorganização da arquitetura lobular e vascular*.

Quando os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos são extremamente sugestivos de cirrose avançada (ex.: ascite, esplenomegalia, hipoalbuminemia, INR alargado, fígado atrofiado, heterogêneo e nodular) a biópsia geralmente é desnecessária (e até arriscada).

A biópsia hepática, além de confirmar o diagnóstico de cirrose, também pode fornecer pistas quanto a sua etiologia (ex.: através de métodos imuno-histoquímicos). Vale lembrar que a biópsia hepática percutânea não deve ser realizada em pacientes com atividade de protrombina < 50% **OU** INR > 1,30 **OU** plaquetas < 80.000/mm³. Caso a biópsia seja estritamente necessária nestes indivíduos, devemos corrigir previamente os distúrbios da coagulação, com transfusão de plasma e/ou plaquetas, podendo-se obter também pela coleta de tecido pela via *transjugular*...

2.5- Classificação Funcional

Embora a presença individual de complicações da cirrose hepática – hipertensão portal, ascite, encefalopatia etc. – não seja capaz de prever acuradamente a sobrevida de um paciente cirrótico, vários autores têm proposto classificações funcionais e índices preditivos de sobrevida baseados em múltiplas variáveis clínicas e laboratoriais. *A clas-*

sificação funcional de Child-Turcotte, modificada por Pugh, é a mais largamente utili-

zada! Confira seu esquema de pontuação e interpretação na **Tabela 2**.

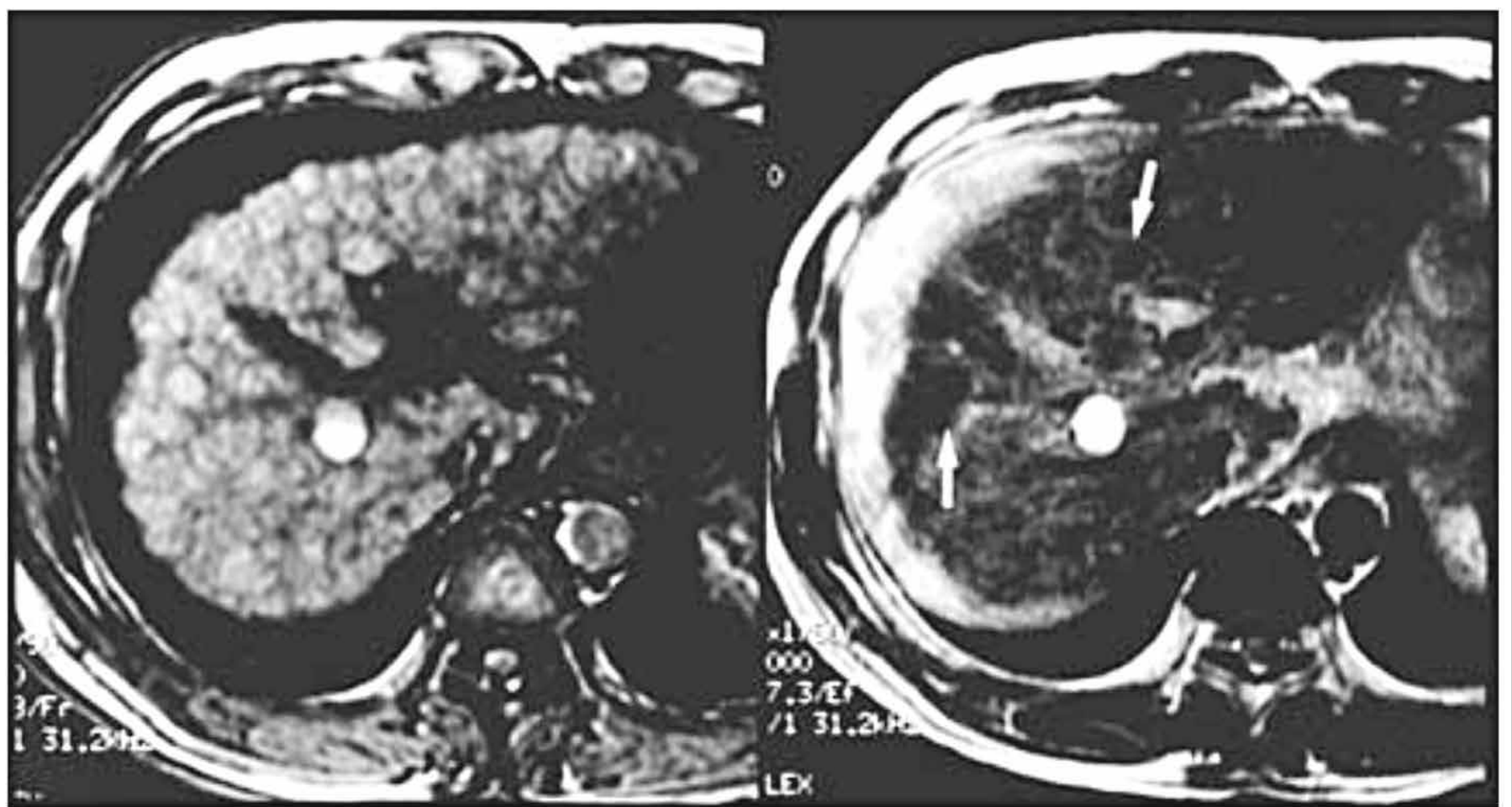


Fig. 6: RM de abdome.

Tab. 2: Esquema de pontuação e interpretação – classificação funcional de Child-Turcotte modificada por Pugh.

PARÂMETRO	PONTOS		
	1	2	3
· Ascite	Ausente	Facilmente controlável	Mal controlada
· Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2 a 3	> 3
· Albumina (g/dl)*	> 3,5	3,5 a 3	< 3
· Tempo de protrombina			
-Segundos prolongados	0-4	4 a 6	> 6
-INR	< 1,7	1,7 a 2,3	> 2,3
· Encefalopatia	Ausente	Graus I a II (mínima)	Graus III a IV (avançada)
PONTUAÇÃO	GRAVIDADE		Sobrevida em 1 e 2 anos
5 a 6 pontos	Grau A	Cirrose compensada	100%-85%
7 a 9 pontos	Grau B	Dano funcional significativo	80%-60%
10 a 15 pontos	Grau C	Cirrose descompensada	45%-35%

3 - Etiologia – Qual é a Causa da Cirrose?

Podemos agrupar as principais causas de cirrose hepática em **OITO** grandes grupos (**FIGURA 7**):

- Vírus Hepatotrópicos;
- Álcool;
- Drogas;
- Hepatopatias Autoimunes;
- Doenças Metabólicas;
- Hepatopatias Colestáticas;
- Doenças da Infância;
- Cirrose Criptogênica (Idiopática).

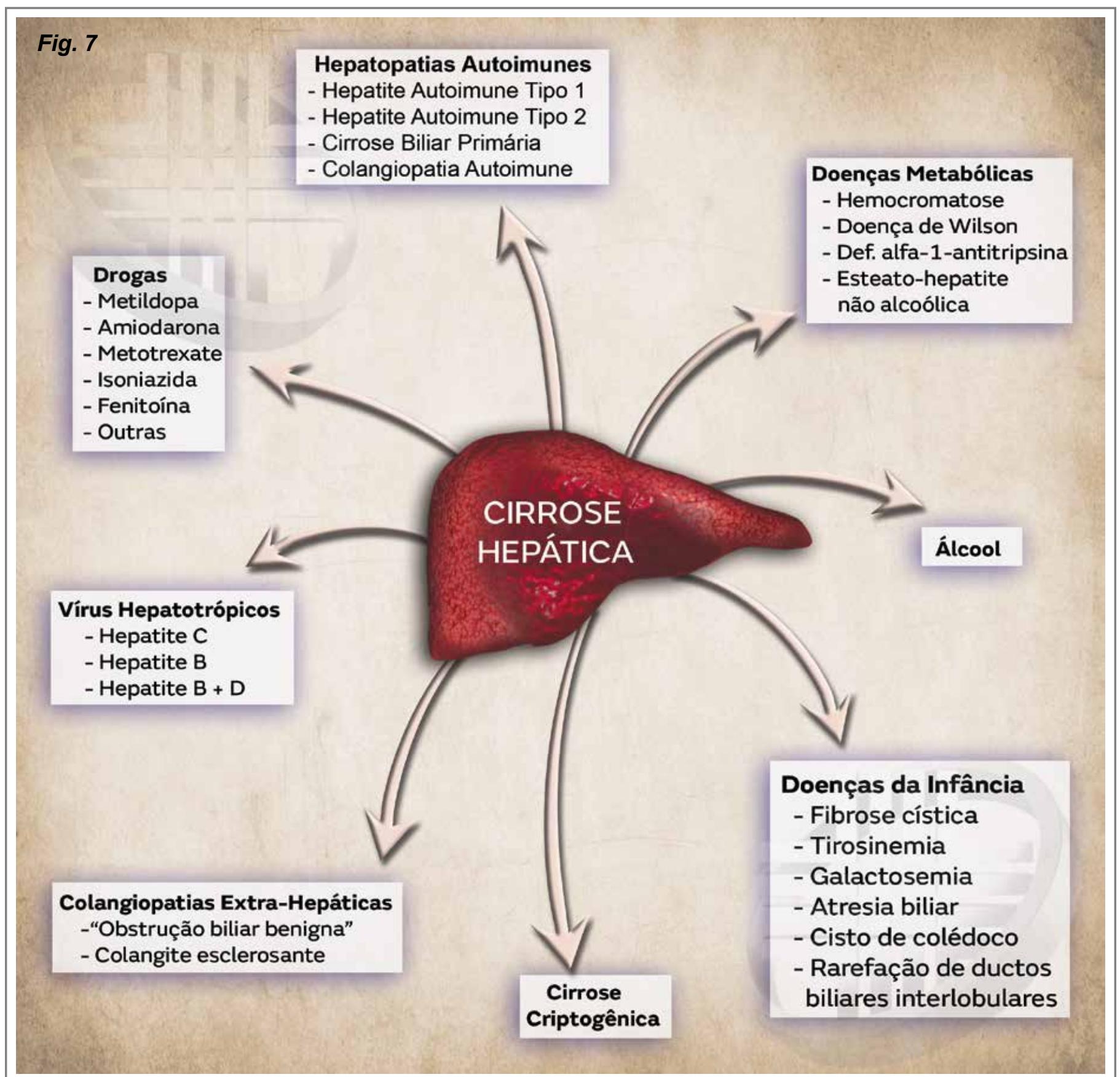
Segundo dados nacionais de prevalência, cerca de 43% dos casos relatados de cirrose hepática estão associados à hepatite crônica C, de maneira isolada ou em conjunto com hepatite crônica B ou doença hepática alcoólica. Além disso, 37% dos pacientes possui história de etilismo, com ou sem associação às hepatites crônicas virais.

Com base nestes dados, estima-se que a hepatite C crônica e a doença hepática alcoólica sejam responsáveis por cerca de 80% dos casos de cirrose no Brasil!

Antes de nos determos nas etiologias menos frequentes de cirrose, vejamos primeiro um importante (e pouco lembrado) grupo de pacientes cirróticos...

Cirrose Criptogênica (Idiopática)

Atualmente, cerca de **10-15%** dos casos de cirrose hepática não possui etiologia definida, a despeito de extensa investigação propedêutica! Num passado recente (anos 60), esta cifra chegava a 1/3 dos casos de cirrose, porém, após a descrição da chamada *Esteato-Hepatite Não Alcoólica (EHNA)* viu-se que grande parte das cirroses até então “criptogênicas” era devida a esta entidade... Mesmo nos dias de hoje, admite-se que uma parcela considerável dos pacientes com cirrose hepática criptogênica provavelmente seja portadora de Hepatite Autoimune (HAI) em estágios muito avançados (sem características histológicas sugestivas da doença e sem autoanticorpos circulantes identificáveis – isto é, o diagnóstico de HAI é impossível nesta fase). Além disso, pesquisas recentes têm identificado o DNA do vírus da hepatite B no soro e tecido hepático de até um terço destes pacientes. Muitos desses casos são secundários à hepatite B crônica por um vírus mutante (pré-core ou pré-S)...



3.1- Etiologias Raras de Cirrose

As causas mais comuns de cirrose serão descritas em capítulos separados, sendo que as hepatites virais crônicas já foram abordadas no primeiro volume do bloco de hepato... Aqui descreveremos apenas os pontos mais importantes sobre as causas menos frequentes de cirrose hepática, considerando as populações adulta e pediátrica.

1- Deficiência de alfa-1-antitripsina

A deficiência de alfa-1-antitripsina se caracteriza pela presença de níveis séricos reduzidos do principal inibidor da elastase dos neutrófilos ($[\alpha 1\text{-antitripsina}] < 85 \text{ mg/dl}$). O gene que codifica a $\alpha 1\text{-antitripsina}$ é chamado de "PI", e mais de 100 alelos anormais do PI já foram identificados. O alelo saudável mais frequente é designado **M** e os alelos que conferem maior risco de *enfisema pulmonar*, quando em homozigose, são chamados de **Null**, **Z** e **S**. Os portadores de homozigose ZZ ou $\text{Null}_{\text{Hong Kong}} \text{Null}_{\text{Hong Kong}}$ também possuem risco de hepatopatia crônica. No caso do enfisema pulmonar, a fisiopatologia envolve destruição dos septos alveolares pela elastase neutrofílica, que atua sem a contraposição de seu inibidor natural (isto é, a $\alpha 1\text{-antitripsina}$). Mas no caso da cirrose hepática, o mecanismo é a **polimerização e acúmulo da $\alpha 1\text{-antitripsina}$ mutante no interior dos hepatócitos!** Este acúmulo, por mecanismos pouco compreendidos, gera lesão crônica no parênquima hepático, e pode evoluir para cirrose... O diagnóstico de deficiência de $\alpha 1\text{-antitripsina}$ deve ser sus-

peitado diante do seguinte cenário clínico: JOVEM + CIRROSE HEPÁTICA/ENFISEMA PULMONAR (principalmente se o paciente não for tabagista e se o enfisema for predominante nos lobos inferiores dos pulmões) + HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA. Um dado inespecífico que fala a favor da doença nesse contexto é a redução da fração alfa-1-globulina na eletroforese de proteínas plasmáticas... A baixa dosagem sérica da $\alpha 1\text{-antitripsina}$, bem como alguns achados histológicos (acúmulo de pigmentos PAS-positivos no interior dos hepatócitos), fortalecem a suspeita diagnóstica. A confirmação deve ser feita através de **genotipagem da $\alpha 1\text{-antitripsina}$** . O tratamento específico é a reposição enzimática, que tem sido usada com sucesso para retardar a progressão do enfisema pulmonar, porém, não produz qualquer efeito sobre a doença hepática!!! Pacientes que evoluem com cirrose podem ser submetidos ao transplante ortotópico de fígado. Existem perspectivas quanto ao desenvolvimento de terapia gênica...

2- Cirrose cardíaca

A congestão venosa sistêmica (aumento da pressão venosa central) pode levar à hepatomegalia congestiva, que por sua vez pode levar à icterícia e aumento das aminotransferases. A congestão crônica pode resultar em cirrose, se mantida por muitos anos. Como a insuficiência cardíaca congestiva por cardiopatia dilatada biventricular costuma abreviar a sobrevida do paciente, raramente ele chega a fazer cirrose hepática... Contudo, a **pericardite constrictiva**

pode manter um tempo suficiente de congestão hepática para causar cirrose! Se a pericardiectomia não for realizada, a maioria dos pacientes evolui para esta complicação. É interessante notar que a histopatologia da “cirrose cardíaca” apresenta algumas peculiaridades... Geralmente (ex.: cirrose por hepatite viral crônica), a formação dos septos fibrosos se dá a partir dos espaços-porta em direção à veia centrolobular ou outros espaços-porta (são as “pontes” de fibrose porta-centro e porta-porta). Como na cirrose cardíaca as lesões necróticas (necrose hemorrágica) inicialmente são mais intensas na *zona 3* do ácino hepático (região centrolobular), a fibrose se inicia a partir da veia centrolobular em direção aos espaços porta e outras veias centrolobulares. *O aspecto clássico da cirrose cardíaca é a presença de pontes de fibrose interligando várias veias centrolobulares poupando os espaços-porta.*

3- Galactosemia

A galactosemia clássica é um *erro inato do metabolismo*, de caráter autossômico recessivo, causado pela deficiência de galactose-1-fosfato-uridiltransferase (*GALT*), que se não reconhecido e tratado resulta em desnutrição, **hepatopatia crônica**, catarata e retardo mental progressivos. Existem formas variantes da doença onde outras enzimas envolvidas no metabolismo da galactose estão deficientes... O diagnóstico pode ser suspeitado já no *screening* neonatal básico (“teste do pezinho”). Pacientes positivos para galactosemia nesse teste devem iniciar o tratamento antes mesmo da confirmação diagnóstica! A confirmação é obtida pela dosagem quantitativa da atividade de *GALT* no sangue. O tratamento é feito através da eliminação dietética total de galactose/lactose (proibir leite materno ou de vaca e seus derivados – o paciente é alimentado com fórmulas baseadas no leite de soja). Mesmo assim, o prognóstico não é bom em virtude da produção endógena de galactose (*autointoxicação*). Pacientes com doença progressiva e refratária à terapia dietética são candidatos ao TOF.

4- Tirosinemia

Existem três formas clínicas diferentes de *tirosinemia hereditária* (tipos 1, 2 e 3), um erro inato do metabolismo de caráter autossômico recessivo causado por mutações nos genes envolvidos com o catabolismo da tirosina, que resulta em níveis séricos aumentados desse aminoácido... O tipo 1 (*tirosinemia hepatorrenal* – a forma mais grave de todas) é o que nos interessa aqui, por acometer o fígado... A enzima deficiente neste caso é a Fumarilacetato Hidrolase (FAH), que normalmente se localiza nos hepatócitos e células do túbulo proximal, justificando seu quadro clínico ser caracterizado por lesão hepática crônica (que evolui para cirrose) e lesão tubular renal (que evolui com disfunção completa do túbulo proximal, gerando a *síndrome de Fanconi*). Tais lesões são decorrentes do acúmulo intracelular de substratos tóxicos que seriam metabolizados pela FAH... As manifestações clínicas tendem

a ser precoces, com o paciente apresentando hepatomegalia, baixo ganho pômbero-estatural e elevados níveis séricos de tirosina já na primeira infância. Se não reconhecida e tratada pode levar à falência hepática no segundo ano de vida ou – nos sobreviventes – gera cirrose hepática e carcinoma hepatocelular ainda na infância... O diagnóstico é feito pela documentação da presença de ácidos orgânicos na urina, particularmente a substância Succinil-Acetona (SA), que é patognomônica da tirosinemia hereditária tipo 1. O padrão-ouro para confirmação do diagnóstico é a cultura de fibroblastos cutâneos, com demonstração de baixa atividade da FAH... Atualmente existe um tratamento específico: a **Nitisinona** (previamente chamada de NTBC). Usuários desse medicamento devem complementar a estratégia terapêutica fazendo restrição dietética de fenilalanina e tirosina. Casos refratários (ou aqueles que evoluem com cirrose hepática/carcinoma hepatocelular) devem ser manejados com transplante ortotópico de fígado.

5- Fibrose cística

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene do CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), uma proteína transmembrana responsável pelo transporte de cloreto para as secreções exócrinas de vários órgãos. Esses pacientes produzem secreções espessas e viscosas no pulmão, pâncreas, fígado (neste caso, a bile), intestino e trato reprodutivo, podendo, por este motivo, desenvolver lesão crônica de um ou todos esses órgãos... A cirrose hepática é responsável por virtualmente todas as mortes de causa não pulmonar em pacientes com fibrose cística! O acúmulo de material eosinofílico amorfo nos pequenos ductos biliares gera uma reação inflamatória progressiva que culmina em Cirrose Biliar Focal (CBF). A CBF pode evoluir para cirrose biliar multilobular. A cirrose biliar também pode surgir em decorrência da obstrução persistente do colédoco terminal por fibrose da cabeça do pâncreas... A obstrução do ducto cístico, encontrada em 15 a 20% dos pacientes, pode causar atrofia da vesícula biliar. Outras lesões hepatobiliares comuns incluem: esteatose hepática; colestase neonatal (30% dos casos); colangite esclerosante; colelitíase (principalmente à custa de bilirrubinato de cálcio); e colecistite litiásica. A função hepática é preservada e o paciente se mantém sem sinais de insuficiência hepatocelular até que a obstrução dos ductos biliares culmine em hipertensão portal e substituição fibrótica substancial do parênquima hepático... O *ácido ursodesoxicólico* em altas doses melhora a bioquímica hepática e o estado nutricional dos pacientes (fornece proteção contra ácidos biliares que se acumulam em doses tóxicas no interior do sistema canalicular), embora seu benefício seja incerto em termos de melhora de sobrevivência. A hipertensão portal pode ser tratada com escleroterapia, derivações cirúrgicas ou TOF. A terapia gênica poderá ser usada no futuro no sentido de prevenir as complicações hepatobiliares da fibrose cística.

6- Atresia congênita das vias biliares

Na população caucasiana, a atresia congênita das vias biliares extra-hepáticas surge em 1:13.000 a 1:8.000 nascimentos, com incidência equivalente entre os sexos. O padrão de anormalidade mais comum é a atresia completa de todas as estruturas biliares extra-hepáticas. Atualmente se acredita que a etiologia da doença seja multifatorial (genética, autoimune, infecciosa). Outras malformações congênitas, notadamente as vasculares, surgem em 20 a 30% dos casos. A associação mais comum é a síndrome de poliesplenia: *situs inversus*, veia porta pré-duodenal, interrupção da veia cava inferior, poliesplenia e fígado deslocado para a linha média. Clinicamente, manifesta-se por icterícia tipicamente iniciada após duas a três semanas de vida, embora possa surgir mais precocemente. Hipocolia fecal, hepatomegalia, esplenomegalia, prurido, baqueteamento digital, xantomas, rosário raquíptico e insuficiência de crescimento compõem o quadro. Ascite e hemorragia por hipertensão portal são eventos tardios. Os testes hepáticos revelam aumento das enzimas colestáticas e discreto aumento de aminotransferases. A USG sugere o diagnóstico e a biópsia hepática pode diferenciar causas de colestase intra-hepática da atresia biliar extra-hepática em mais de 90% dos casos. Nesses casos em que o diagnóstico não pode ser definido até 60 dias de vida, a laparotomia exploradora com biópsia hepática e colangiografia peroperatória torna-se necessária. Na ausência de tratamento adequado, a insuficiência hepática causa a morte da criança entre 18 e 24 meses de idade. A estratégia cirúrgica de correção tradicionalmente indicada é o procedimento de Kasai (hepatopertoenterostomia), o qual deverá ser realizado o mais precocemente possível (6 a 10 semanas de vida). O sucesso desta técnica em crianças com mais de 4 meses de idade é bastante incomum. Neste caso e nos casos que evoluem com cirrose biliar terminal, o TOF deve ser considerado. A sobrevivência em 5 anos pós-TOF é de 60 a 80%.

7- Cistos de colédoco

Os cistos de colédoco respondem por 2 a 5% das colestases extra-hepáticas neonatais, principalmente nos países asiáticos. Suas manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas são indistinguíveis dos achados na atresia biliar. Na verdade, os cistos sintomáticos neonatais são geralmente associados à atresia do colédoco. Eventualmente, pode-se palpar uma massa subepática, a qual deve motivar a confirmação diagnóstica através de USG. Icterícia obstrutiva, colangites de repetição e dor abdominal são comuns. Uma vez que 5 a 15% dos cistos sofrem degeneração maligna na vida adulta, a excisão precoce do cisto é mandatória. A técnica cirúrgica de escolha é a excisão com anastomose coledocojejunal.

8- Colestase intra-hepática familiar progressiva

A colestase intra-hepática familiar progressiva (sigla em inglês, *PFIC*), também chamada de

Doença de Byler, é uma doença de herança autossômica recessiva que constitui a segunda causa mais frequente de colestase intra-hepática familiar, perdendo somente para a *síndrome de Alagille* (ver a seguir).

A PFIC se inicia nos primeiros 6 a 12 meses de idade, com icterícia de intensidade variável, prurido intenso e persistente, colúria e hipocolia fecal. Há hepatomegalia com ou sem esplenomegalia. Em consequência da colestase crônica, surgem déficit de crescimento, síndrome de má absorção, deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). Não há tratamento que evite a evolução da doença: a maioria dos afetados evolui com cirrose e insuficiência hepática, necessitando de TOF.

9- Rarefação de Ductos Biliares Interlobulares (RDBIL)

A RDBIL pode ser subdividida didaticamente em duas formas: a forma sindrômica (síndrome de Alagille), associada a várias outras malformações congênitas; e a variedade não sindrômica, caracterizada pela presença isolada de colestase intra-hepática congênita sem anomalias extra-hepáticas. A síndrome de Alagille constitui a causa mais comum de colestase intra-hepática familiar, sendo também chamada de displasia artério-hepática. É uma doença autossômica dominante que acomete mais comumente crianças do sexo masculino, as quais geralmente nascem pequenas para a idade gestacional. As principais manifestações clínicas da síndrome são:

- Fácies típico: fronte e orelhas proeminentes, olhos fundos e com hipertelorismo e hipognatismo.
- Voz estridente e aguda.
- Colestase com icterícia variável, prurido (com 3 a 6 meses de vida) e xantomas tardios. As enzimas hepáticas estão elevadas e as aminotransferases discretamente aumentadas, com síntese hepática preservada.
- Cardiopatias congênitas, principalmente estenose de um ramo periférico da artéria pulmonar ou estenose da valva pulmonar. Outras anomalias que podem surgir incluem defeito de septo atrial, coarctação da aorta e tetralogia de Fallot.
- Defeitos do arco vertebral, com fusão incompleta de corpos vertebrais ou do arco anterior (deformidade em borboleta).
- Anomalias oculares, notadamente o embriotoxon posterior.
- Anomalias renais: rins displásicos, ectasia tubular renal, rim único, hematúria.
- Alterações neurológicas e retardo mental: arreflexia, ataxia e oftalmoplegia, associadas à deficiência de vitamina E.
- Hipogonadismo com micropênis.

O tratamento da RDBIL é baseado no suporte nutricional com reposição de vitaminas lipossolúveis e no uso de UDCA. São alternativos a colestiramina e o fenobarbital. O prognóstico é melhor na variante sindrômica. Nesta, apenas 30 a 40% desenvolvem complicações graves

da doença, o que ocorre em mais de 70% dos portadores da forma não sindrômica, os quais frequentemente evoluem com cirrose hepática. Na síndrome de Alagille, a sobrevida adulta com mínima fibrose é comum, embora muitos casos de CHC tenham sido descritos. Nesta síndrome, nos poucos casos cuja colestase grave torna-se fator limitante da sobrevida, o TOF pode ser realizado.

4 - Tratamento

A cirrose hepática é considerada uma condição irreversível. Assim, seu tratamento seria primariamente baseado no manejo de suas complicações – encefalopatia hepática, hipertensão portal, ascite etc. – que serão discutidas posteriormente. Entretanto, a eficaz abordagem dos pacientes cirróticos, realizada com o intuito de aumentar a sobrevida e melhorar sua qualidade de vida, vai além do tratamento dessas complicações, englobando outras estratégias complementares.

Sendo assim, o tratamento da cirrose hepática pode ser didaticamente dividido em cinco pontos:



- Terapia antifibrótica
- Terapia nutricional
- Tratamento específico da causa
- Tratamento das complicações da cirrose
- Transplante hepático

Uma vez que a *fibrose* constitui a base fisiopatogênica das complicações da cirrose hepática, inúmeras estratégias terapêuticas têm sido estudadas no sentido de tentar retardá-la e, até mesmo, revertê-la. Como exemplos, temos a colchicina, o propiltiouracil, o interferon, a lecitina poli-insaturada e o S-adenosil-metionina (SAME), entre outros. Desses, a **colchicina** foi uma das mais usadas, notadamente na cirrose alcoólica e na cirrose biliar primária. Alguns estudos mostraram que a colchicina pode melhorar a bioquímica hepática desses pacientes, mas não existem evidências consistentes de que ela seja capaz de reduzir a fibrose, aumentar a sobrevida ou reduzir a necessidade de transplante hepático...

Os cirróticos tendem a ser *hipercatabólicos* e *desnutridos*, sendo que a desnutrição agrava a intensidade de disfunção hepática. A melhor abordagem nutricional e a seleção de pacientes para a terapia a longo prazo permanecem controversas. Suplementos nutricionais padrão podem ser tão efetivos quanto as formulações especiais, tais como aquelas que contêm aminoácidos de cadeia ramificada, sendo também de menor custo.

É importante salientar que não existe indicação de restrição proteica. Da mesma forma, não há necessidade de reduzir a ingestão de gorduras, mesmo nos pacientes colestatos. Nestes, pode ser útil o uso de triglicérides de cadeia média.

Recomendações comportamentais são medidas simples que podem ter grande valia na melhora

nutricional em alguns pacientes. Assim, refeições frequentes devem ser encorajadas (como por exemplo, um lanche noturno), o que ajuda a manter um balanço nitrogenado adequado.

São recomendações dietéticas do Colégio Americano de Gastroenterologia:

- Conteúdo proteico diário: 1,0 a 1,5 g/kg de peso.
- Conteúdo calórico diário: mínimo de 30 kcal/kg de peso, sendo:
 - 50 a 55% como carboidratos (preferencialmente, carboidratos complexos); e
 - 30 a 35% como lipídios (preferir lipídios insaturados com quantidades adequadas de ácidos graxos essenciais).

A correção da deficiência de vitaminas (complexo B, A, D, E, K) é particularmente importante em pacientes com cirrose alcoólica e nas cirroses com significativo componente colestatotico. Lembrar que pacientes portadores de cirrose hepática por hemocromatose não devem receber sais de ferro ou vitamina C, já que estas substâncias podem agravar o dano hepático ao incrementar o acúmulo orgânico de ferro.

Pacientes usuários de diuréticos podem necessitar de reposição de oligoelementos, como no caso daqueles que desenvolvem câibras em membros inferiores, causadas por deficiência de magnésio.

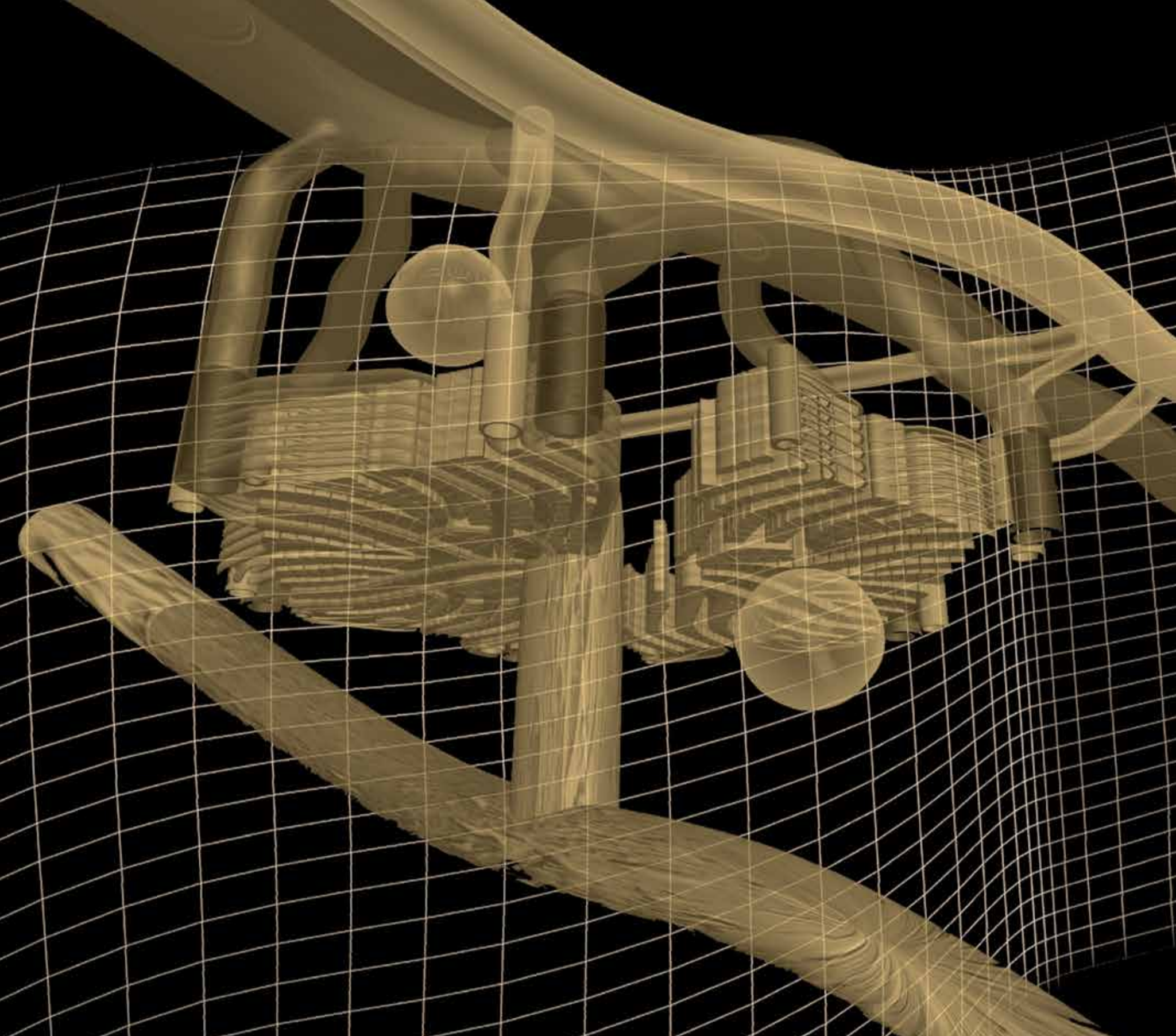
Outro dado importante é que pacientes cirróticos devem evitar a ingestão de frutos do mar em virtude do risco potencial de sepse grave e morte através da infecção com *Vibrio vulnificus* e *Yersinia sp.* Também é preciso tomar medidas específicas para evitar novos insultos hepáticos potencialmente preveníveis... Assim é mandatório avaliar o *status* sorológico do paciente em relação aos vírus da hepatite A e B, e caso o paciente seja suscetível (isto é, anti-HAV IgG negativo e/ou anti-HBs negativo) ele deve ser vacinado.

O tratamento específico de algumas causas de cirrose hepática já foi descrito anteriormente neste capítulo. As medidas terapêuticas de outras etiologias serão discutidas em outros capítulos, assim como o tratamento das complicações da cirrose hepática será discutido no Volume 3.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
2. Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier

- Saunders, 2016.
5. Brunickardi, FC et al. *Schwartz's Principles of Surgery 10th edition*, McGraw-Hill Professional, 2015.
 6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
 7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
 8. Friedman, SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. *The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies*. *N Engl J Med* 1993; 328(25):1828.
 9. Gressner, AM, Bachem, MG. *Molecular mechanisms of liver fibrogenesis—a homage to the role of activated fat-storing cells*. *Digestion* 1995; 56(5):335.
 10. Arthur, MJ, Mann, DA, Iredale, JP. *Tissue inhibitors of metalloproteinases, hepatic stellate cells and liver fibrosis*. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13 Suppl:S33.
 11. Iredale, JP, Benyon, RC, Pickering, J, et al. *Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors*. *J Clin Invest* 1998; 102(3):538.
 12. Theret, N, Musso, O, L'Helgoualc'h, A, Clement, B. *Activation of matrix metalloproteinase-2 from hepatic stellate cells requires interactions with hepatocytes*. *Am J Pathol* 1997; 150:51.
 13. Maher, JJ, McGuire, RF. *Extracellular matrix gene expression increases preferentially in rat lipocytes and sinusoidal endothelial cells during hepatic fibrosis in vivo*. *J Clin Invest* 1990; 86:1641.
 14. Pietrangelo, A, Gualdi, R, Geerts, A, et al. *Enhanced hepatic collagen gene expression in a rodent model of hemochromatosis*. *Gastroenterology* 1992; 102(Supplement):A868.
-



Cap.2

DOENÇA HEPÁTICA
ALCOÓLICA (DHA)

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA (DHA)

1 - Introdução

O consumo excessivo de *etanol* é uma das principais etiologias de cirrose hepática no mundo (nos EUA, é a nº 1). O álcool pode causar três tipos de lesão no fígado: (1) **esteatose assintomática** (“fígado gorduroso”), (2) **esteato-hepatite aguda** (“hepatite alcoólica”), (3) **cirrose alcoólica** (*cirrose de Laennec*). A maioria dos alcoolistas “inveterados” desenvolve esteatose, mas somente uma pequena fração evolui com hepatite alcoólica que, quando persistente ou recorrente, pode levar à cirrose hepática. Observe a **FIGURA 1**.

QUADRO DE CONCEITOS I

A DHA evolui através de três estágios sucessivos: esteatose, esteato-hepatite e cirrose.

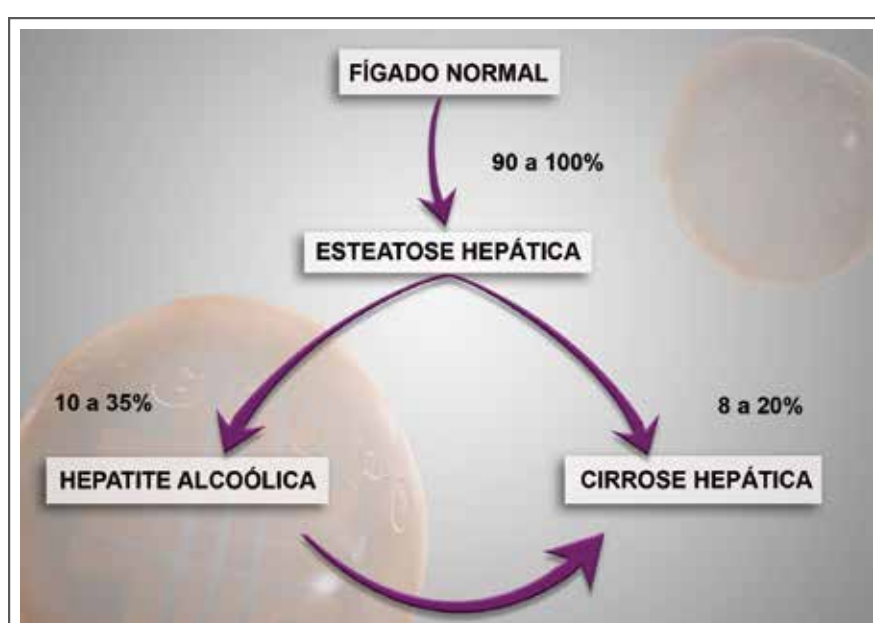


Fig. 1: Progressão da DHA em alcoolistas.

2 - Patogênese

O principal determinante do surgimento de DHA é a *quantidade* de álcool ingerida. Em homens, as formas graves da doença em geral só aparecem quando o consumo é **> 80 g/dia por mais de 10 anos**, ao passo que, nas mulheres, este limiar é um pouco mais baixo: **> 30-40 g/dia por mais de 10 anos**.

A maior suscetibilidade do sexo feminino ao dano hepático induzido pelo álcool é explicada em parte pela menor concentração da enzima *álcool-desidrogenase* na mucosa gástrica... É por isso, inclusive, que os níveis séricos de etanol são maiores nas mulheres em comparação com os homens, após a ingestão de uma mesma dose de bebida alcoólica!

Existem dúvidas se o tipo de bebida interfere no risco de DHA: alguns estudos sugeriram que o vinho acarretaria menos risco que a cerveja e os destilados, porém tal assunto é controverso... Talvez o vinho também possua substâncias que protejam contra a DHA!

Diversos cofatores modulam o risco de DHA. As *hepatites virais crônicas* (B e C), bem como a presença de *obesidade* e outras hepatopatias (ex.: *hemocromatose*), representam os principais **amplificadores do risco!!!** A *desnutrição* (com deficiência de calorias e múltiplas vitaminas) é outra comorbidade que potencializa o dano hepático alcoólico por mecanismos pouco compreendidos... Fatores genéticos como polimorfismos nos genes do PNPLA-3 (*palatin-like phospholipase domain-containing protein 3*), TNF-alfa, citocromo P450 e glutathion S-transferase também parecem exacerbar o risco, facilitando a ocorrência de DHA em faixas de consumo etílico inferiores às que citamos anteriormente.

Quando nenhum fator adjuvante está presente, a chance de cirrose alcoólica é significativamente reduzida, mesmo em pacientes que bebem muito: algo em torno de 5% apenas! O fato é que a maioria das pessoas que desenvolve DHA possui um ou mais fatores adicionais de agressão hepática e, quanto maior a ingestão etílica diária, maior o risco e mais rápida a evolução da doença...

QUADRO DE CONCEITOS II

De um modo geral, a influência de fatores adicionais de agressão hepática é necessária para que o paciente passe do estágio de “esteatose alcoólica” assintomática para a “esteato-hepatite” e, posteriormente, para a “cirrose”. Na ausência de tais fatores a probabilidade de surgir DHA avançada é muito baixa, em torno de 5% apenas.

Um detalhe interessante que todo médico precisa conhecer diz respeito à quantidade de álcool presente em cada tipo de bebida... Na realidade, apesar das diferenças na concentração etílica, a *DOSE PADRÃO* de cada tipo de bebida contém sempre a mesma quantidade absoluta de etanol – observe a **Tabela 1**.

Tab. 1: Conteúdo etílico das diferentes bebidas, dose padrão e limites hepatotóxicos.

TIPO	% Etanol (g/100 ml)	Dose Padrão (ml)	Etanol (g)	Limite Tóxico (ml/dia) Homens/mulheres
Destilados	40	30	12	60/30
Vinho	12	100	12	666/333
Cerveja	4	300	12	2.000/1.000

Mas como, exatamente, o álcool produz lesão hepática?

Em resumo, o que acontece é o seguinte: o excesso de etanol absorvido pela circulação porta é metabolizado predominantemente na região centrolobular do lóbulo hepático, local onde existe a maior concentração da enzima álcool-desidrogenase. Durante tal processo o oxigênio acaba sendo intensamente consumido, o que gera **hipóxia centrolobular**. A hipóxia prejudica o funcionamento das mitocôndrias, bloqueando a oxidação dos ácidos graxos que, desse modo, se acumulam no interior da célula na forma de gotículas de gordura (esteatose). O principal metabólito do etanol é o **acetaldeído**, molécula que logo após ser formada se liga covalentemente a diversas proteínas teciduais, criando “neoantígenos”. Estes induzem uma resposta autoimune que compõe o processo necroinflamatório do parênquima hepático (hepatite). O acetaldeído também é diretamente tóxico, promovendo peroxidação das membranas celulares e necrose hepatocitária... Outro fator contribuinte é o aumento de permeabilidade da mucosa intestinal induzido diretamente pelo álcool, o que faz aumentar a absorção de toxinas bacterianas como o **lipopolissacarídeo** (LPS ou “endotoxina”). A translocação de LPS para o fígado através da veia porta estimula as células de Kupffer (macrófagos hepáticos) a produzir citocinas como o **TNF-alfa**, que amplifica todos os processos já descritos! A persistência ou recorrência desses insultos pode culminar em fibrose e desestruturação do parênquima hepático (cirrose), caso as **células estreladas** sejam ativadas e comecem a produzir colágeno.

3 - Patologia

Como vimos, existem três “estágios” na evolução da DHA: esteatose, esteato-hepatite e cirrose. Histologicamente, os três predominam na região **central** (perivenular) do lóbulo hepático (zona 3), o que ajuda a diferenciar a DHA de outras hepatopatias crônicas, como as hepatites virais, que predominam na região **periportal** (zona 1)...

3.1- Esteatose Hepática

Devido à hipóxia celular gerada na metabolização do etanol, os ácidos graxos não conseguem ser oxidados pelas mitocôndrias e acabam se acumulando no citoplasma do hepatócito, onde formam gotículas de gordura. Tal lesão, inclusive, já pode aparecer algumas horas após uma única libação alcoólica... A esteatose da DHA costuma ser **MACROvesicular**, mas pode ser **microvesicular** ou “mista” (**FIGURA 2**). É importante reconhecer que a esteatose não é patognomônica de DHA – existem diversas outras causas para este achado histopatológico (**Tabela 2**). A esteatose hepática induzida pelo álcool é prontamente reversível com a cessação do etilismo.

Tab. 2: Causas de esteatose hepática de acordo com o tamanho das gotículas de gordura.

MACROVESICULAR	MICROVESICULAR
Álcool	Álcool
Desnutrição	Esteatose Aguda da Gravidez
Obesidade	Síndrome de Reye
<i>Diabetes Mellitus</i>	Ácido Valproico
Corticosteroides	Tetraciclina
Nutrição Parenteral Total	“Doença dos Vômitos da Jamaica”

3.2- Esteato-Hepatite

Dizemos que a esteatose hepática está sendo complicada por um quadro de “hepatite alcoólica” sobreposta quando todas as alterações a seguir forem notadas na biópsia hepática:

- 1- Necrose Hepatocitária
- 2- Infiltrado Neutrofílico
- 3- Distribuição Perivenular (central) do Infiltrado
- 4- Corpúsculos de Mallory*

*Alguns autores argumentam que os corpúsculos de Mallory não são “obrigatórios” para o diagnóstico, uma vez que na prática eles raramente são encontrados.

Os **corpúsculos de Mallory** (também chamados de “hialino de Mallory”) são acúmulos intracitoplasmáticos de material eosinofílico. Não parecem ter papel direto no dano hepático, representando, na verdade, apenas uma consequência da lesão induzida pelo etanol... Apesar de clássicos da hepatite alcoólica, também podem aparecer em outras condições como: **esteato-hepatite não alcoólica, doença de Wilson, cirrose biliar primária, desnutrição grave, após cirurgia de derivação jejunoileal para obesidade mórbida e após uso de certas drogas, como amiodarona e griseofulvina.**

Perceba que para receber o diagnóstico de “esteato-hepatite” é preciso que, além de esteatose, exista também necrose hepatocitária e infiltração do parênquima por leucócitos... A infiltração por **neutrófilos** (leucócitos *polimorfonucleares*) é um dos grandes marcos da esteato-hepatite alcoólica! O TNF-alfa produzido pelas células de Kupffer (em resposta ao aumento da translocação intestinal de LPS) é uma citocina que “recruta e estimula” esse tipo celular! Nas hepatites virais, bem como em outras hepatopatias, o parênquima hepático geralmente é infiltrado por leucócitos *mononucleares*... Vale dizer que a esteato-hepatite alcoólica também é potencialmente reversível com a abstenção do etilismo. Observe a **FIGURA 3**.

QUADRO DE CONCEITOS III

O que define a existência de “esteato-hepatite” é a presença de necrose hepatocitária e infiltração por leucócitos num parênquima esteatótico. Na esteato-hepatite alcoólica o tipo de leucócito predominante é o *neutrófilo polimorfonuclear*.

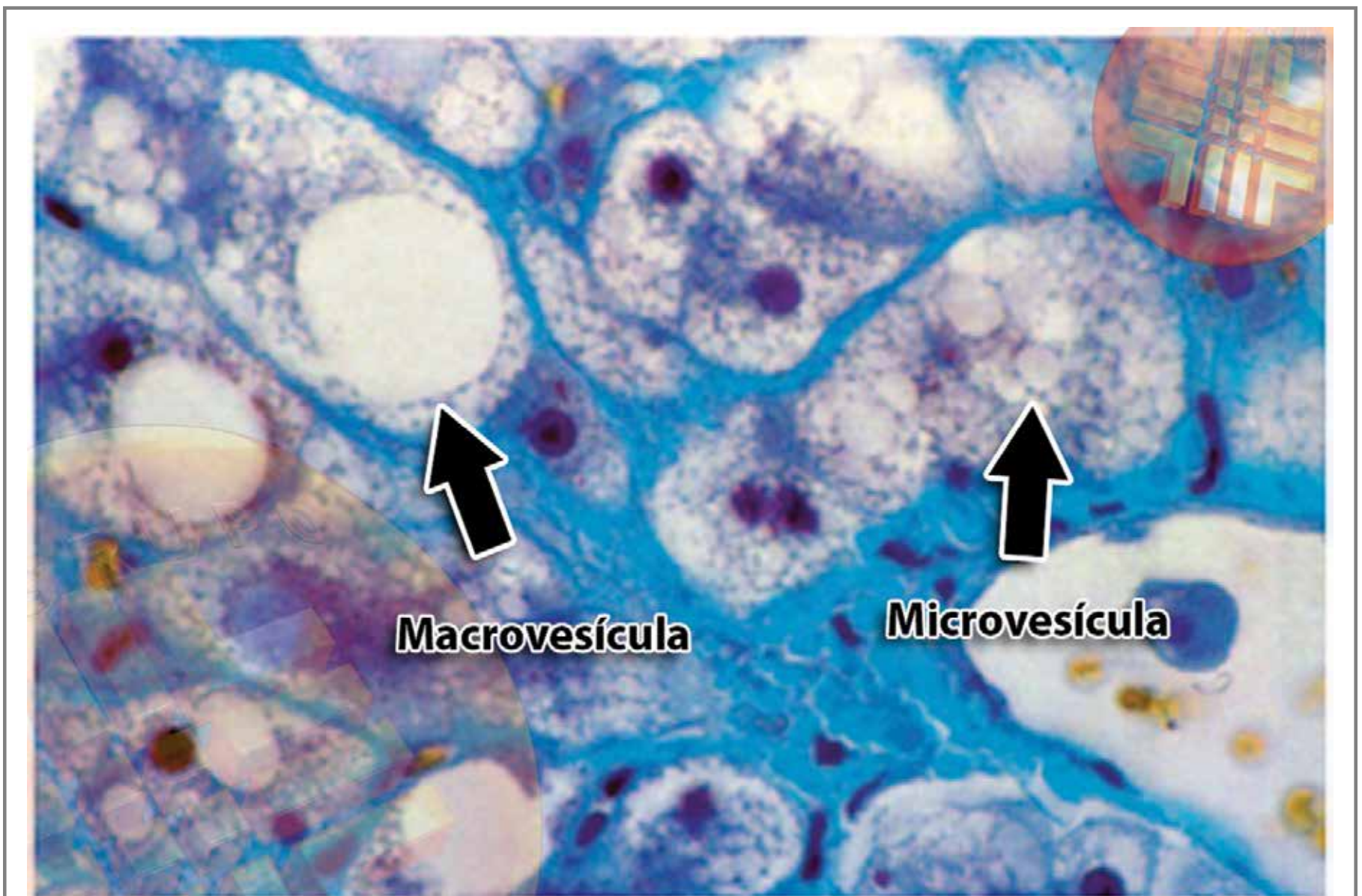


Fig. 2: Esteatose hepática “mista”, macro e microvesicular. Geralmente a esteatose hepática alcoólica é apenas MACROvesicular. A presença de microvesículas associadas (padrão misto) denota pior prognóstico.

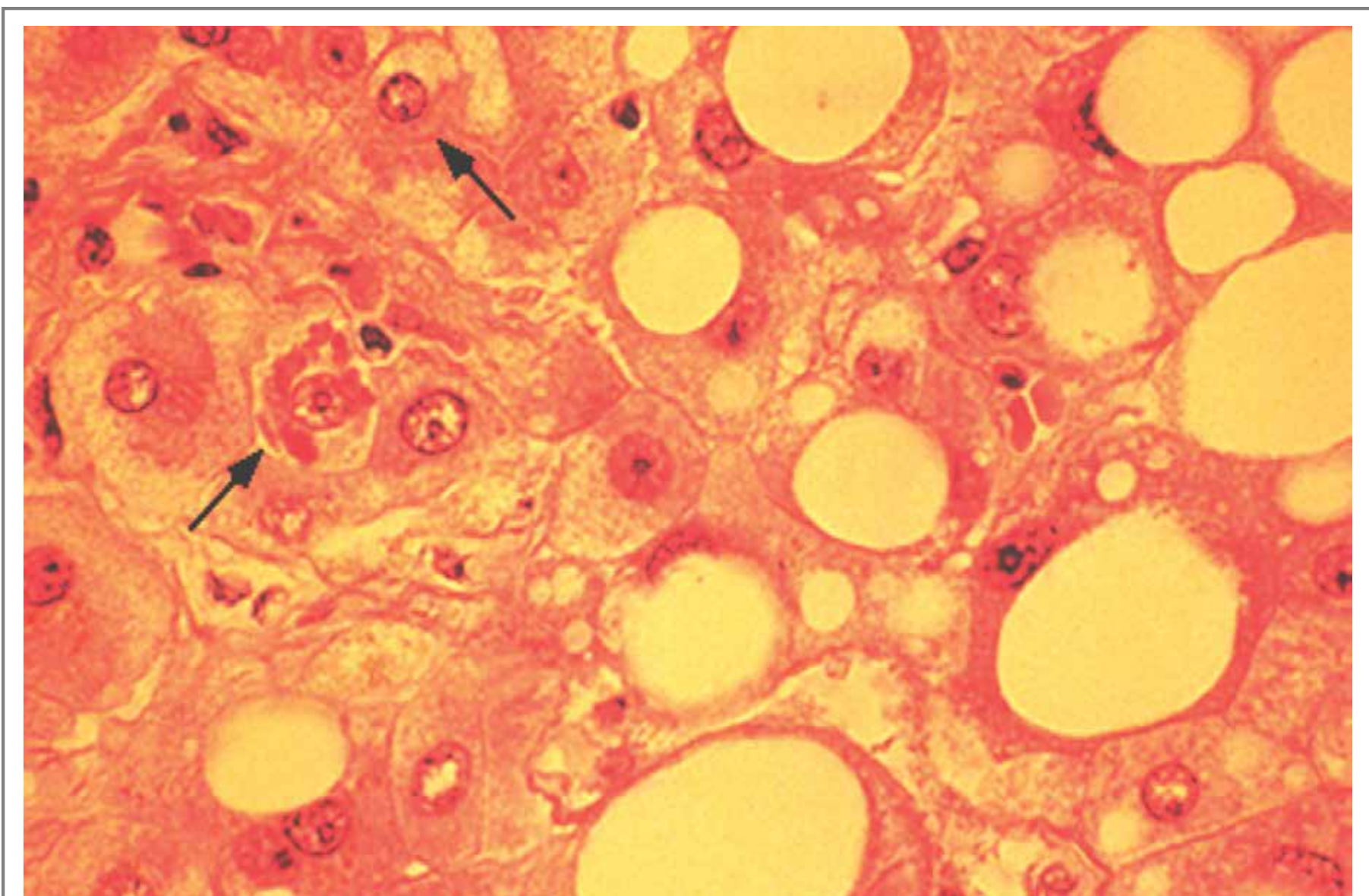


Fig. 3: Esteatose macrovesicular e corpúsculos de Mallory (setas) num paciente com hepatite alcoólica.

3.3- Cirrose Hepática

Assim como acontece em outras formas de cirrose, na etiologia alcoólica a deposição de colágeno no parênquima hepático é mediada pelas células estreladas perissinusoidais, ou células de Ito, que fisiologicamente servem como armazenadoras de vitamina A, mas, quando o fígado é exposto a insultos necroinflamatórios persistentes ou repetitivos, podem ser ativadas e conduzir à cirrotização. Na DHA a fibrose se inicia na região *centrolobular*, tornando-se *panlobular* num segundo momento. No começo o processo é potencialmente reversível, porém, nos indivíduos que mantêm uma ingestão etílica elevada a evolução para fibrose panlobular é normalmente definitiva.

4 - Manifestações Clínicas

A esteatose hepática “pura” costuma ser assintomática, com o paciente apresentando apenas hepatomegalia ao exame físico. Alguns portadores de esteatose muito intensa referem desconforto no quadrante superior direito do abdome, além de náuseas e discreta icterícia.

Já a esteato-hepatite alcoólica geralmente se manifesta com uma ampla gama de sinais e sintomas! Anorexia, hepatomegalia dolorosa, febre e icterícia acentuada constituem a síndrome clássica de apresentação. Cumpre ressaltar que a hepatite alcoólica também pode ser assintomática, sendo reconhecida apenas por alterações laboratoriais sugestivas (ver adian-

te), num paciente com história de etilismo importante... Ascite e hemorragia digestiva por rotura de varizes esofagogástricas complicam até 30% dos casos de hepatite alcoólica aguda, mesmo na ausência de cirrose pré-estabelecida! Tal fato é explicado por uma hipertensão porta “transitória”, decorrente do edema hepatocelular difuso... Casos graves de hepatite alcoólica aguda são mais propensos a desenvolver infecções bacterianas intercorrentes (ex.: pneumonia, ITU, bacteremia), e a falência hepática fulminante pode ser a primeira manifestação em alguns doentes.

Na cirrose alcoólica o paciente cursa com manifestações clínicas inerentes a qualquer quadro de cirrose, isto é, sinais e sintomas das síndromes de *falência hepatocelular* (icterícia, encefalopatia, hipoalbuminemia, coagulopatia, ginecomastia, aranhas vasculares) e *hipertensão porta* (esplenomegalia, ascite, varizes esofagogástricas). Uma lesão independente do dano hepático, porém clássica do alcoolismo (e, por conseguinte, altamente sugestiva de etiologia alcoólica para a cirrose), é a **contratura palmar de Dupuytren (FIGURA 4)**...



Fig. 4: Contratura palmar de Dupuytren.

5 - Laboratório

A esteatose hepática “pura” promove aumentos inespecíficos e flutuantes das aminotransferases, com o restante do hepatograma normal ou levemente “tocado”.

Na esteato-hepatite alcoólica, por outro lado, a elevação das aminotransferases é a regra, apresentando, contudo, uma curiosa peculiaridade: **relação AST/ALT > 2 (sempre)**! É digno de nota que raramente a AST ultrapassa 300 U/l em valores absolutos... Fosfatase alcalina e gama-GT também aumentam na hepatite alcoólica, mas nunca > 3x o LSN! Entre 60-90% dos casos cursam com hiperbilirrubinemia direta, e níveis > 10 mg/dl indicam hepatite alcoólica “grave”. Mesmo na ausência de cirrose pode haver prolongamento do TAP (> 5 segundos acima do controle) e hipoalbuminemia severa (< 2,5 g/dl), e tais achados também denotam “gravidade”. Até 75% dos pacientes apresentam hipergamaglobulinemia policlonal. No hemograma, é comum leucocitose com desvio à esquerda, que às vezes se manifesta como “reação leucemoide” (leucocitose neutrofílica extrema). Cerca de 10% dos portadores de hepatite alcoólica têm também plaque-

topenia, devido ao efeito mielotóxico do álcool e/ou a um hiperesplenismo secundário à hipertensão porta “transitória” (ver anteriormente). Anemia macrocítica é comum, novamente por conta da mielotoxicidade do etanol, com ou sem carência de folato associada. Observe a **Tabela 3**.

Tab. 3: Alterações laboratoriais sugestivas de hepatite alcoólica.

ENZIMAS HEPÁTICAS
Relação AST/ALT > 2 AST geralmente ≤ 300 U/l FAL e GGT aumentadas até 3x o LSN
PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA
Hiperbilirrubinemia direta Hipoalbuminemia TAP/INR alargados
ALTERAÇÕES METABÓLICAS
Hiperglicemia Hipertrigliceridemia Hiperuricemia Hipocalemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia (desnutrição) Ácido fólico reduzido
ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS
Anemia macrocítica Leucocitose com desvio à esquerda (às vezes reação leucemoide) Plaquetopenia (10%) Hipergamaglobulinemia policlonal (até 75%)

As alterações laboratoriais encontradas na cirrose alcoólica são indistinguíveis daquelas observadas em outras causas de cirrose hepática.

QUADRO DE CONCEITOS IV

O achado laboratorial mais clássico das formas graves de DHA é relação AST/ALT > 2, com níveis de AST geralmente abaixo de 300 U/l.

6 - Biópsia Hepática

Uma biópsia hepática **NÃO É OBRIGATÓRIA** para estabelecer o diagnóstico de DHA em nenhuma de suas formas. A história e o exame físico, em associação aos achados laboratoriais característicos que descrevemos, costumam permitir um diagnóstico essencialmente “clínico”, em particular quando outras etiologias de doença hepática puderem ser afastadas... No entanto, podemos (e devemos) indicar a biópsia hepática em determinadas circunstâncias, por exemplo: (1) dúvida diagnóstica, (2) quando necessário para descartar a coexistência de outros processos patológicos, (3) avaliação acurada do prognóstico.

7 - Tratamento

MEDIDAS GERAIS

A principal é a **abstinência ao álcool**, indicada para todos os pacientes... Diversos medicamen-

tos podem “ajudar” o paciente a parar de beber, reduzindo a “fissura” da dependência, desde que tomados no contexto de um programa multidisciplinar de tratamento do alcoolismo: (1) naltrexona, (2) acamprosato e (3) baclofeno. A abstinência reverte a esteatose hepática e a esteato-hepatite, podendo reverter também a cirrose alcoólica (fibrose) em suas fases iniciais.

Nos portadores de DHA grave (hepatite/cirrose), o **suporte nutricional** é imprescindível, já que a maioria desses indivíduos apresenta desnutrição... Temos que fornecer um

adequado aporte calórico (*40 kcal/kg de peso/dia*) a fim de evitar complicações potencialmente fatais, como hipoglicemia, cetoacidose alcoólica e catabolismo muscular esquelético acelerado, garantindo também uma reposição proteica vigorosa (*1,5 a 2 g/kg de peso/dia*), além de repor micronutrientes (*ácido fólico, tiamina, zinco etc*) conforme a necessidade. A terapia nutricional melhora as alterações hepáticas (clínicas, laboratoriais e histopatológicas), porém nunca foi confirmado se ela consegue ou não prolongar a sobrevida.

SAIBA MAIS... Achados laboratoriais que denunciam consumo excessivo de álcool

Uma pergunta de extrema importância para quem trata o alcoolismo é: como ter certeza de que o paciente está falando a verdade quando ele afirma estar abstêmio? Não raro, na prática, o paciente mente para o médico! Felizmente, alguns indícios laboratoriais sugerem que o paciente continua bebendo muito. As principais “pistas” são:

- 1- Relação AST/ALT > 2
- 2- GGT persistentemente elevada
- 3- Macrocitose (VCM > 100 fl)
- 4- Pancitopenia
- 5- Aumento sérico da “Transferrina Deficiente em Carboidratos” (TDC)

Todas essas alterações podem ser explicadas por um único fenômeno: a **toxicidade direta do etanol** (hepatotoxicidade, mielotoxicidade, e toxicidade “bioquímica”, na qual o próprio etanol reage e modifica a estrutura de certas proteínas plasmáticas, como a transferrina).

TRATAMENTO ESPECÍFICO DA HEPATITE ALCOÓLICA AGUDA

Além das medidas gerais já citadas, portadores de hepatite alcoólica aguda que apresentam **ENCEFALOPATIA** e/ou um **ÍNDICE DE FUNÇÃO DISCRIMINANTE DE MADDREY ≥ 32** se beneficiam da corticoterapia por um mês (com redução da mortalidade em curto prazo). O esquema de escolha é: *prednisolona 32 mg/dia VO* (ou doses equivalentes de outras formulações de glicocorticoide).

A *prednisolona* é preferida em relação à tradicional *prednisona* porque esta última requer conversão hepática à *prednisolona* (forma ativa), um processo que pode estar comprometido na hepatite alcoólica grave...

O *Índice de Função Discriminante de Maddrey (IFD)* foi especificamente validado na literatura para avaliar a probabilidade de óbito num paciente com hepatite alcoólica. Valores maiores ou iguais a 32 identificam pacientes onde o risco da doença supera o risco do tratamento, servindo, portanto, como “ponto de corte” para indicar a corticoterapia. Sua fórmula é:

$$\text{IFD} = 4,6 \times (\text{TAP do paciente} - \text{TAP do controle}) + \text{bilirrubina total}$$

Se houver alguma contraindicação ao corticoide, a droga de escolha passa a ser a *pentoxifilina* (400 mg VO 3x dia durante um mês), que também reduz mortalidade em curto prazo, principalmente por reduzir a ocorrência de síndrome hepatorenal... Cumpramos ressaltar que alguns estudos demonstraram que a associação de glicocorticoide com pentoxifilina não oferece

qualquer vantagem terapêutica quando comparado ao tratamento com glicocorticoide isolado – logo, esta associação não deve ser usada!

Existem ainda múltiplas abordagens experimentais para o tratamento da hepatite alcoólica – nenhuma delas foi adequadamente validada na literatura... As principais são: propiltiuracil, oxandrolona (esteroide anabolizante), SAME (S-adenosil-metionina), infliximab, antioxidantes e “diálise hepática”.

TRATAMENTO ESPECÍFICO DA CIRROSE ALCOÓLICA

Durante muito tempo considerou-se que a *colchicina* seria capaz de bloquear ou reverter a evolução da fibrose hepática. Todavia, devido à falta de evidências consistentes de benefício, tal conduta não é mais utilizada... Assim, o tratamento da cirrose alcoólica é semelhante ao tratamento genérico de outras formas de cirrose hepática: controle das complicações e, sempre que possível nas cirroses que apresentam dano funcional significativo ou franca descompensação basal (Child B ou C, respectivamente), encaminhar o paciente para o *transplante ortotópico* de fígado. Lembre-se que, na DHA, o transplante tem como pré-requisito a abstinência alcoólica por pelo menos 6 meses. Os resultados costumam ser satisfatórios, comparáveis aos do transplante em outras hepatopatias.

8 - Prognóstico

Curto Prazo. A mortalidade em curto prazo num quadro de hepatite alcoólica gira em torno de 34% em poucos meses (20% no primeiro mês). Os principais fatores de mau prognóstico são:

1. Idade avançada

2. Bilirrubina > 10 mg/dl
3. Coagulopatia
4. Encefalopatia hepática
5. Azotemia
6. Grau de leucocitose
7. Coexistência de infecção/seps
8. Não responsividade ao corticoide
9. Escassez de esteatose na biópsia
10. Reversão do fluxo portal na USG com Doppler

A falta de resposta após sete dias de tratamento com glicocorticoide indica péssimo prognóstico! Vários escores foram validados com o intuito de estimar a probabilidade de resposta ao tratamento: (1) escore de Lille, (2) escore de Glasgow para hepatite alcoólica, (3) “ABIC” (*Age, Bilirrubin, INR, Creatinine*), (4) o próprio MELD. O surgimento de injúria renal aguda num paciente com hepatite alcoólica tem

sido considerado o melhor preditor isolado da chance de óbito nos próximos 90 dias.

Longo Prazo. Pacientes que se recuperam de um episódio de hepatite alcoólica aguda têm chance de óbito nos próximos três anos até 10x maior do que a população geral de mesma faixa etária. O risco persiste após esse período, e depois de cinco anos, inclusive, a mortalidade pode chegar a 85%... A chance de *hepatocarcinoma* está aumentada em portadores de cirrose alcoólica, sendo ainda maior naqueles que possuem extensos depósitos de ferro na biópsia hepática (ex.: coexistência de hemocromatose, com mutações no gene C282Y). O risco de neoplasias extra-hepáticas após o transplante ortotópico de fígado é maior em alcoolistas em comparação com outros pacientes: os motivos são: (1) o álcool também lesa outros órgãos, (2) com frequência esses indivíduos também são fumantes...

ADENDO 1

RASTREIO DE ALCOOLISMO PELA ANAMNESE

Mais de um estudo já demonstrou que boa parte dos médicos não faz qualquer tipo de rastreio para a presença de “Problemas Relacionados ao uso de Álcool” (PRA) na história clínica de pacientes que se apresentam com doença hepática – um absurdo, se considerarmos que o etilismo é uma

das principais etiologias de cirrose! Uma ferramenta útil, de fácil aplicação e devidamente validada na literatura com este intuito é o famoso “questionário CAGE”. Observe, a seguir, sua descrição. Com pelo menos duas respostas positivas a chance de PRA é muito grande...

C	Alguma vez você já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber? (<i>Cut down</i>)
A	As pessoas o aborrecem por que criticam o seu modo de beber? (<i>Annoyed</i>)
G	Você se sente culpado/chateado consigo mesmo pela maneira como costuma beber? (<i>Guilty</i>)
E	O senhor costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca? (<i>Eye-opener</i>)

Um acrônimo em português para o questionário CAGE é: “DICA” (*Diminuir, Incômodo, Culpa e Abrir os olhos*).

ADENDO 2

COMPLICAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO ALCOOLISMO

Estude a tabela a seguir, pois este assunto tem caído muito em provas...

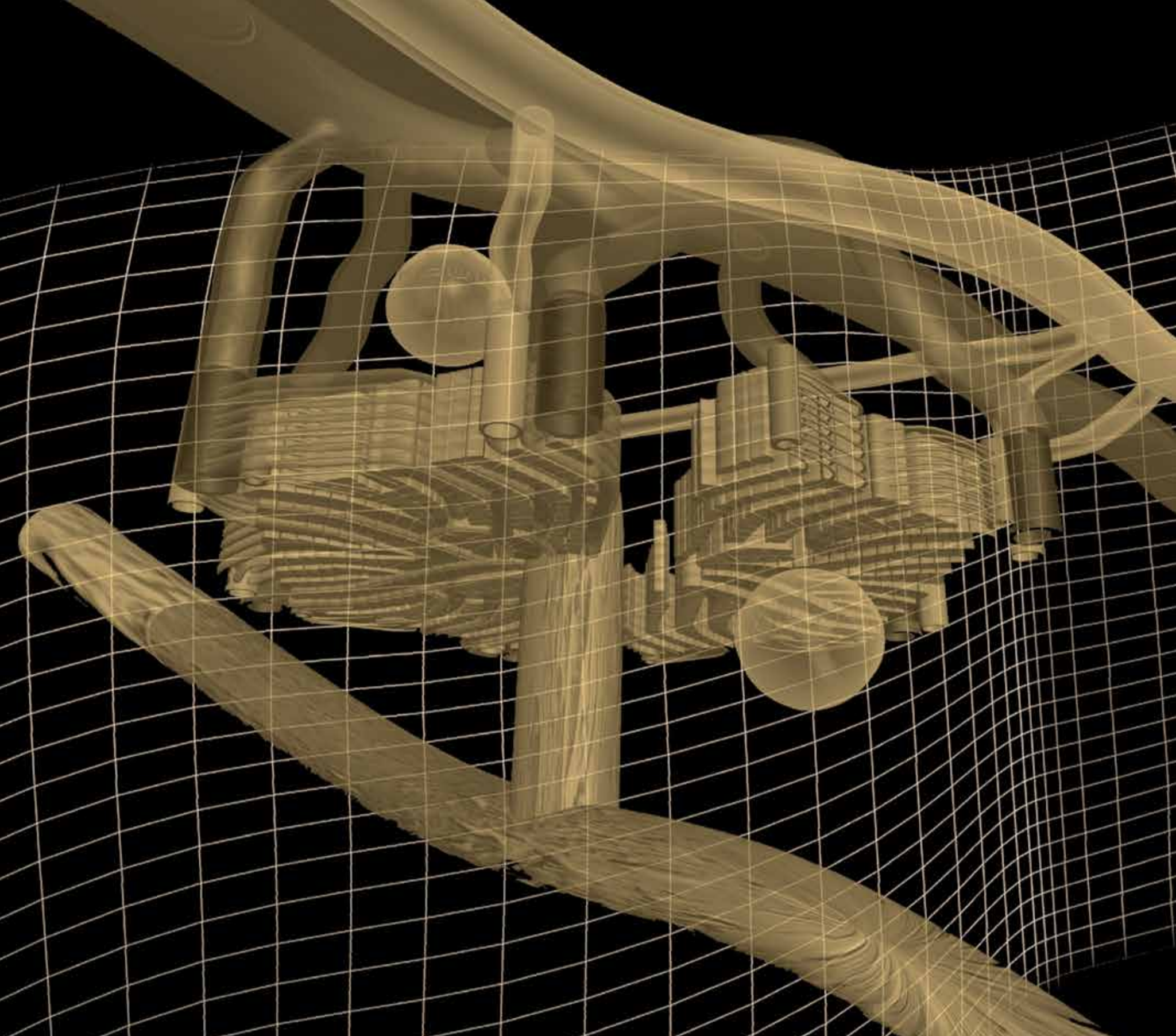
PRINCIPAIS SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO ALCOOLISMO	
1. Encefalopatia de Wernicke	Quadro agudo causado por deficiência de Tiamina (vitamina B1). Composto pela tríade: Encefalopatia, Disfunção oculomotora, Ataxia de marcha. É reversível com o tratamento.
2. Síndrome Amnésica de Korsakoff	Geralmente uma seqüela da encefalopatia de Wernicke, quando o doente se recupera desta. Caracteriza-se por amnésia anterógrada (não retém novas informações) e retrógrada seletiva (perda de algumas lembranças, as quais são substituídas por “falsas memórias” ou <i>confabulações</i>). O sensorio, as habilidades cognitivas e sociais estão preservadas. O paciente nunca se recupera totalmente...
3. Alargamento ventricular com disfunção cognitiva	Atribuído a uma combinação de toxicidade direta do etanol, desnutrição crônica, e outros insultos neurológicos como trauma, doenças degenerativas primárias ou cerebrovasculares.
4. Degeneração cerebelar alcoólica	Perda das células de Purkinje do córtex cerebelar – as regiões superior e anterior do vermis são as mais afetadas (marcha, equilíbrio, e coordenação dos membros inferiores). Só ocorre após décadas de etilismo pesado.

5. Doença de Marchiafava-Bignami	Rara lesão no corpo caloso, devida ao álcool + desnutrição. O paciente apresenta demência, espasticidade, disartria e incapacidade para a marcha. A evolução costuma ser para o coma seguido de morte ou para uma síndrome de desconexão inter-hemisférica nos sobreviventes.
6. Neuropatia periférica induzida pelo álcool	Polineuropatia sensitivomotora com padrão distal e simétrico. Pode vir acompanhada de polineuropatia autonômica. Neuropatias com padrão compressivo também são comuns, como a “paralisia do sábado à noite” uma forma de lesão do nervo radial (edema e compressão sobre o úmero) após libação alcoólica...
7. Miopatia alcoólica	Aguda: rabdomiólise. Crônica: Atrofia multifatorial (desnutrição, polineuropatia, rabdomiólise subclínica).
8. Síndrome de Abstinência	O álcool é um depressor do SNC e seu uso crônico é acompanhado por um aumento compensatório no tônus simpático (estimulante do SNC)... Quando o paciente interrompe o etilismo ocorre desequilíbrio, e uma síndrome hiperadrenérgica pode sobrevir, gerando quadros de convulsão alcoólica (inclusive <i>status epilepticus</i>), alucinose alcoólica (primeiras 24h), e <i>delirium tremens</i> (após 24-48h).

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

- Lafferty H et al. The management of alcoholic hepatitis: a prospective comparison of scoring systems. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep;38(6):603–10.
- Mathurin P et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Sep 11;310(10):1033–41.
- Parker R et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 May;37(9):845–54.
- Potts JR et al. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep;38(6):584–95.
- Altamirano J et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jan;10(1):65–71.
- Bruha R et al. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2012 Mar 27;4(3):81–90.
- Choi G et al. Alcoholic hepatitis: a clinician's guide. *Clin Liver Dis.* 2012 May;16(2):371–85.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2012 Aug;57(2):399–420.
- Koretz RL et al. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16;5:CD008344.
- Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
- Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Brunnicardi, FC et al. *Schwartz's Principles of Surgery 10th edition,* McGraw-Hill Professional, 2015.
- Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica.* 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
- Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria.* 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 360;26 nejm.org june 25, 2009.
- Willner, IR, Reuben, A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:323.
- Leevy, CB, Elbeshbeshy, HA. Immunology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9:55.
- Leevy, CM, Moroianu, SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9:67.
- Dunn, W, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131:1057.
- Lefkowitz, JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2005; 9:37.
- Nagula, S, Jain, D, Groszmann, RJ, Garcia-Tsao, G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44:111.
- Issa, R, Zhou, X, Constandinou, CM, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology* 2004; 126:1795.
- Albano, E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:278.
- Purohit, V, Brenner, DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology* 2006; 43:872.
- Sheth, M, Riggs, M, Patel, T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2:2.
- Dunn, W, Jamil, LH, Brown, LS, Wiesner, RH. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41:353.
- Srikureja, W, Kyulo, NL, Runyon, BA, Hu, KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42:700.
- Duvoux, C, Radier, C, Roudot-Thoraval, F, et al. Low-grade steatosis and major changes in portal flow as new prognostic factors in steroid-treated alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 40:1370.
- Louvet, A, Naveau, S, Abdelnour, M, et al.

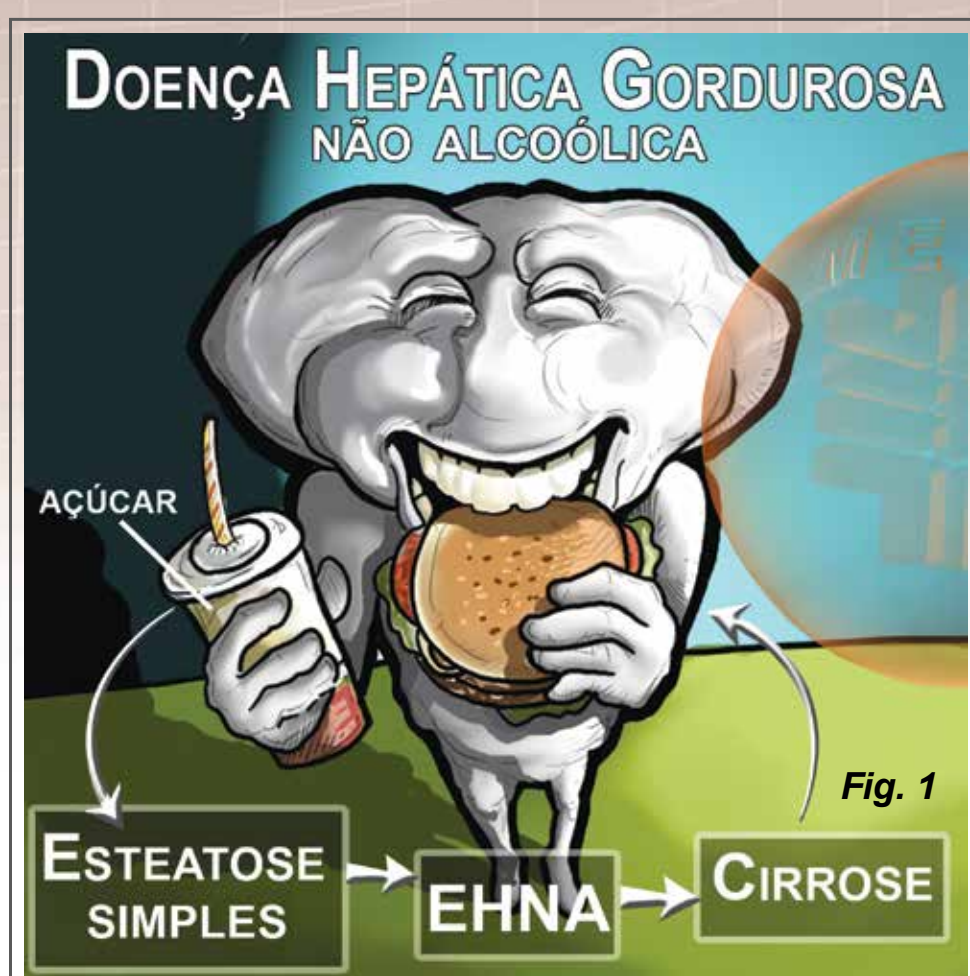
- The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology* 2007; 45:1348.
32. Forrest, EH, Morris, AJ, Stewart, S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56:1743.
 33. Morgan, TR, Weiss, DG, Nemchausky, B, et al. Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: A randomized, placebo-controlled clinical trial of patient survival. *Gastroenterology* 2005; 128:882.
 34. Cortez-Pinto, H, Alexandrino, P, Camilo, ME, et al. Lack of effect of colchicine in alcoholic cirrhosis: final results of a double-blind randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:377.
 35. Rambaldi, A, Gluud, C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4:CD002235.
 36. Victor, M, Adams, RA, Collins, GH. *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related disorders due to alcoholism and malnutrition*. F.A. Davis, Philadelphia 1989.
 37. Harper, C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia—a neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:593.
 38. Blansjaar, BA, Van Dijk, JG. Korsakoff minus Wernicke syndrome. *Alcohol Alcohol* 1992; 27:435.
 39. Freund, G. Chronic central nervous system toxicity of alcohol. *Annu Rev Pharmacol* 1973; 13:217.
 40. Gregory, MC, Hammond, ME, Brewer, ED. Renal deposition of cytomegalovirus antigen in immunoglobulin-A nephropathy. *Lancet* 1988; 1:11.
 41. Parkin, AJ, Blunden, J, Rees, JE, Hunkin, NM. Wernicke-Korsakoff syndrome of nonalcoholic origin. *Brain Cogn* 1991; 15:69.
 42. Pittella, JE, de Castro, LP. Wernicke's encephalopathy manifested as Korsakoff's syndrome in a patient with promyelocytic leukemia. *South Med J* 1990; 83:570.
 43. Engel, PA, Grunnet, M, Jacobs, B. Wernicke-Korsakoff syndrome complicating T-cell lymphoma: unusual or unrecognized?. *South Med J* 1991; 84:253.
 44. Cruickshank, EK. Wernicke's encephalopathy. *Q J Med* 1950; 19:327.
 45. Becker, JT, Furman, JM, Panisset, M, Smith, C. Characteristics of the memory loss of a patient with Wernicke-Korsakoff's syndrome without alcoholism. *Neuropsychologia* 1990; 28:171.
 46. Beatty, WW, Bailly, RC, Fisher, L. Korsakoff-like amnesic syndrome in a patient with anorexia and vomiting. *Int J Clin Neuropsychol* 1988; 11:55.
 47. Eckardt, MJ, Martin, PR. Clinical assessment of cognition in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10:123.
 48. Harding, A, Halliday, G, Caine, D, Kril, J. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain* 2000; 123 (Pt 1):141.
 49. Bowden, SC. Separating cognitive impairment in neurologically asymptomatic alcoholism from Wernicke-Korsakoff syndrome: is the neuropsychological distinction justified?. *Psychol Bull* 1990; 107:355.
 50. Torvik, A, Lindboe, CF, Rogde, S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci* 1982; 56:233.
 51. Lishman, WA. Alcoholic dementia: a hypothesis. *Lancet* 1986; 1:1184.
 52. Phillips, BK, Ingram, MV, Grammer, GG. Wernicke-Korsakoff syndrome and galantamine. *Psychosomatics* 2004; 45:366.
 53. Cochrane, M, Cochrane, A, Jauhar, P, Ashton, E. Acetylcholinesterase inhibitors for the treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome—three further cases show response to donepezil. *Alcohol Alcohol* 2005; 40:151.
 54. Rustembegovic, A, Kundurovic, Z, Sapcanin, A, Sofic, E. A placebo-controlled study of memantine (Ebixa) in dementia of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Med Arh* 2003; 57:149.
 55. Martin, PR, Adinoff, B, Weingartner, H, et al. Alcoholic organic brain disease: nosology and pathophysiologic mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1986; 10:147.
 56. Charness, ME, Simon, RP, Greenberg, DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989; 321:442.
 57. Charness, ME. Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17:2.
 58. Carlen, PL, Wortzman, G, Holgate, RC, et al. Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. *Science* 1978; 200:1076.
 59. Carlen, PL, Wilkinson, DA, Wortzman, G, Holgate, R. Partially reversible cerebral atrophy and functional improvement in recently abstinent alcoholics. *Can J Neurol Sci* 1984; 11:441.
 60. SHERLOCK, S. & DOOLEY, J. Alcohol and the liver. In: SHERLOCK, S. & DOOLEY, J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Oxford. Blackwell Science. 1997. p 385-403.
 61. SHERLOCK, S. Alcoholic liver disease. *Lancet* 1995; 345:227-9.
 62. McCULLOUGH, A.J.; O'CONNOR, J.F.B. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2022-36.
 63. McCULLOUGH, A.J. Alcoholic liver disease. In: SCHIFF, E.R.; SORRELL, M.F. & MADREY, W.C. *Diseases of the Liver*. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1999. p 941-71.
 64. FRIEDMAN, S.L. Alcoholic liver disease. In: *UpToDate*. Vol.8. N.º 1. 2000.
 65. BELLENTANI, S.; SACCOCCIO, G.; COSTA, G. et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997; 41:845-850 (abstract).



Cap.3

ESTEATO-HEPATITE
NÃO ALCOÓLICA

ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA



1 - Introdução

Várias décadas atrás, a literatura sobre necropsias já havia levantado uma interessante questão: *por que a frequência de cirrose hepática nos indivíduos obesos é maior do que em pessoas magras?*

Foi somente no início dos anos 1980 que um grupo de pesquisadores da clínica Mayo, nos EUA, encontrou a resposta. Estudando biópsias hepáticas de pacientes que apresentavam alterações persistentes no hepatograma (aminotransferases elevadas) – e que não tinham evidências clínicas ou laboratoriais de qualquer doença hepática conhecida – eles observaram que em todos os casos se demonstravam **lesões idênticas àquelas induzidas pelo consumo exagerado de álcool** (esteatose macrovesicular + inflamação lobular e necrose hepatocelular, às vezes com *corpúsculos de Mallory*).

Havia, porém, um curioso paradoxo: **ESSES PACIENTES NÃO ERAM ETILISTAS!** Então, “quem” seria o agente causal de alterações patológicas tão peculiares?

Logo de cara se percebeu que tais indivíduos compartilhavam algumas características... Em primeiro lugar, quase todos, além de obesos, tinham também *diabetes mellitus* tipo 2 e/ou dislipidemia (no caso, aumento de *triglicérides* com baixos níveis de *HDL*). Aventou-se a hipótese de que fatores de risco comuns, até então considerados exclusivos das doenças cardiovasculares, poderiam estar implicados na gênese de lesão hepática crônica e até mesmo cirrose!!! Posteriormente, com a formulação do conceito de *síndrome metabólica*, ficou claro que havia uma forte associação entre os componentes de tal síndrome e o desenvolvimento de hepatopatia.

E foi assim que surgiu o termo Esteato-Hepatite Não Alcoólica (EHNA, ou *NASH* em inglês)... De lá para cá, muito já se aprendeu acerca dos efeitos maléficos que a síndrome metabólica exerce sobre o fígado.

QUADRO DE CONCEITOS I

“Fígado gorduroso” (Fig.1)

A EHNA é uma das manifestações clínicas no espectro da **Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)**. Ela está “no meio do caminho” entre a *Esteatose Hepática Simples* (isto é, sem atividade necroinflamatória) e a *Cirrose Hepática* propriamente dita (doença hepática avançada)...

2 - Epidemiologia

A utilização indiscriminada de exames complementares, como a ultrassonografia abdominal, trouxe como consequência a revelação de um dado surpreendente: **a doença hepática gordurosa não alcoólica é a hepatopatia crônica mais comum do mundo!** Hoje sabemos, por exemplo, que entre 20-45% da população norte-americana possui DHGNA!!! Somente cerca de 3-5%, no entanto, desenvolve Esteato-Hepatite Não Alcoólica (EHNA). A cirrose hepática aparece em 1-3% dos portadores de DHGNA (9-25% dos portadores de EHNA).

Existem variações étnicas na frequência de DHGNA... Nos EUA, 50% das pessoas com ascendência hispânica são portadoras da doença. Esta proporção cai para em torno de 33% dos brancos, e 25% dos negros. A exata razão para essas discrepâncias ainda não foi esclarecida, mas, provavelmente, se tratam de diferentes predisposições genéticas.

A DHGNA incide com a mesma frequência em ambos os sexos. A faixa etária preferencial vai dos 40 aos 60 anos, mas pessoas de qualquer idade podem ser acometidas pela doença (inclusive crianças obesas).

Dada a elevada prevalência de DHGNA na população, podemos afirmar que, na prática, diante de um paciente com enzimas aumentadas e sem evidências de outra causa para este achado, a principal hipótese diagnóstica deve ser DHGNA...

3 - Etiologia

Nem todos os casos de DHGNA são devidos à síndrome metabólica... Até **3%** da população não obesa também desenvolve um fígado gor-

duroso! Alguns desses pacientes possuem formas incomuns de *Resistência Insulínica* (por exemplo, lipodistrofia), mas também existem outros fatores que alteram o metabolismo lipídico... Observe a **Tabela 1**.

Tab. 1 Outras etiologias de DHGNA que não a síndrome metabólica	
1. Desnutrição proteico-calórica (Kwashiorkor)	<i>Comum em crianças de países pobres, quadros semelhantes podem ser observados nos portadores de doenças crônicas que ficam muito desnutridos... Qual é o mecanismo? O tecido adiposo mobiliza suas reservas lipídicas (estimulado pelo déficit calórico), porém, a síntese hepática de proteínas está comprometida (déficit proteico), reduzindo a quantidade de lipoproteínas secretadas. Assim, em vez de serem exportados na forma de lipoproteínas, os ácidos graxos acabam se acumulando no fígado, o que lesa os hepatócitos!</i>
2. Cirurgias para obesidade mórbida	<i>Existem dois tipos de cirurgia bariátrica – as <u>restritivas</u> e as “<u>mal-absortivas</u>”. Cirurgias mal-absortivas “puras” foram abandonadas devido à alta incidência de complicações, como a falência hepática por esteato-hepatite aguda!!! A grande causa desta complicação é a hiperproliferação bacteriana, que resulta em INTOXICAÇÃO HEPÁTICA POR LIPOPOLISSACARÍDEO (LPS). A exclusão de um longo segmento intestinal favorece esse supercrescimento da microbiota... Na tentativa de solucionar tal problema associou-se a técnica de derivação biliopancreática, mas ela também apresenta desvantagens (anemia, doença ulcerosa, diarreia)... Hoje, as técnicas de cirurgia bariátrica conjugam componentes restritivos e mal-absortivos (este último em menor escala que antigamente).</i>
3. Perda ponderal rápida	<i>Dietas com menos de 600 kcal/dia induzem uma lipólise periférica exagerada, e o fígado não dá conta de metabolizar tanto ácido graxo (vide o mecanismo da desnutrição). Além do mais, é bem conhecido o risco de colelitíase neste contexto... Um estudo sugeriu limitar a velocidade de perda ponderal dos pacientes obesos em no máximo 1,5 kg/semana para os adultos e 500 g/semana para as crianças...</i>
4. Nutrição parenteral total	<i>A grande quantidade de gorduras infundida na veia pode ultrapassar a capacidade hepática de metabolizar lipídios, que então se acumulam no parênquima hepático.</i>
5. Drogas	<i>Diversos medicamentos podem causar infiltração gordurosa hepática, o que ocorre pela interferência no metabolismo lipídico (por exemplo, é comum a inibição da betaoxidação mitocondrial). Dê uma olhada rápida na lista com as principais drogas (Tabela 2)...</i>
6. Intoxicações	<i>Exposição ocupacional a certas toxinas como:</i> <ul style="list-style-type: none"> • DDT, tetracloreto de metila, fósforo amarelo, produtos petroquímicos, antimônio, sais de bário, cromo, tálio, urânio... <p><i>O perfil dos pacientes acometidos é típico: quase todos são homens e jovens! Geralmente não se observam os fatores de risco para a síndrome metabólica, e a grande maioria obtém a cura com o <u>afastamento do trabalho...</u></i></p>
7. Gravidez	<i>A esteatose hepática aguda da gravidez é uma complicação tardia (terceiro trimestre) e muitas vezes fatal!!! É mais frequente quando o feto é masculino, e nas mulheres com deficiência da 3-hidroxiacil-CoA-desidrogenase (uma enzima mitocondrial do sistema de betaoxidação). <u>O tratamento é a remoção imediata do feto!</u> Pode recorrer em gestações subsequentes...</i>
8. Síndrome dos vômitos da Jamaica	<i>Causada pela ingestão de certas frutas comuns na Jamaica que, às vezes, podem estar contaminadas pela Hipoglicina A (uma toxina do ambiente). Esta substância inibe o sistema de betaoxidação mitocondrial (gerando esteatose hepática), o que torna o fígado dependente do metabolismo glicídico para obter energia... O processo da gliconeogênese também acaba sendo afetado, e o paciente evolui com um quadro de hipoglicemia grave, que pode resultar em óbito.</i>
9. Infecções	<i>O genótipo 3 do vírus da hepatite C tem sido associado ao desenvolvimento de esteatose hepática! O mecanismo é desconhecido, mas parece haver correlação entre a carga viral e a intensidade da infiltração gordurosa. Na infecção pelo genótipo 1 (mais frequente), a esteatose só é vista nos portadores de comorbidades como a síndrome metabólica, e não por um efeito direto do vírus...</i>
10. Miscelânea	<i>Hipotireoidismo, síndrome de Cushing, diverticulose do delgado com supercrescimento bacteriano, doença inflamatória intestinal, anemia grave, lipodistrofia, abetalipoproteinemia, galactosemia, tirosinemia, doença de Wilson, síndrome de Weber-Christian, deficiência de Carnitina, entre outras...</i>

Tab. 2

Principais drogas que podem causar DHGNA		
Corticoides	Tetraciclina	Ácido Valproico
Antirretrovirais	AINES	Amiodarona
Nifedipina	Tamoxifeno	Diltiazem
Cloroquina	Estrogênios	Hidrazina
L-Asparaginase	Metotrexate	Bleomicina

4 - Como a Síndrome Metabólica Produz a DHGNA?

Em primeiro lugar, vamos lembrar os critérios diagnósticos dessa síndrome...

São necessários **três ou mais** dos seguintes fatores:

- 1 - Glicemia de jejum > 100 mg/dl ou tratamento hipoglicemiante;
- 2 - HDL < 40 mg/dl (homens) ou < 50 mg/dl (mulheres) ou tratamento para HDL baixo;
- 3 - Triglicerídeos > 150 mg/dl ou tratamento para triglicerídeo alto;
- 4 - Obesidade central: cintura > 102 cm (homens) ou > 88 cm (mulheres);
- 5 - PA > 130 x 85 mmHg ou tratamento para HAS.

*E aí, analisou com atenção os cinco fatores acima? Então analise... Precisamos que você se dê conta de que deve existir “alguma coisa” por trás desse conjunto estereotipado de desequilíbrios homeostáticos (o famoso “quinteto da morte”)... Que “coisa” é essa que causa a síndrome metabólica??? Você precisa compreender que a origem de tudo, o problema fundamental desses doentes, é a **RESISTÊNCIA À INSULINA!!!***

O DRAMA DO HEPATÓCITO

Didaticamente, podemos separar a EHNA em duas etapas:

- (1) Acúmulo de gordura dentro da célula
- (2) Desenvolvimento de inflamação

- Acúmulo de gordura dentro da célula

Esteatose é o resultado de um desequilíbrio entre a ENTRADA e a SAÍDA de lipídios no fígado! A preponderância da ENTRADA em relação à SAÍDA poderia ser explicada somente pela Resistência Insulínica (RI), pois:

- *A RI induz aumento da lipólise periférica*
- *A RI induz aumento da captação hepática de lipídios*
- *A RI induz uma diminuição na betaoxidação mitocondrial*
- *A RI induz aumento na biossíntese de triglicerídeos*

Obs.: A entrada de lipídios no hepatócito é representada pela IMPORTAÇÃO e pela BIOSÍNTESE, ao passo em que a saída é representada pela EXPORTAÇÃO e pela BETAOXIDAÇÃO (consumo)...

Entretanto, já vimos que a grande causa da resistência insulínica é um desequilíbrio entre o TNF-ALFA e a ADIPONECTINA. A preponderância do TNF-alfa sobre a Adiponectina também é capaz de atuar diretamente no fígado, promovendo:

- *Aumento na captação hepática de lipídios*
- *Diminuição da betaoxidação*

Então, tanto a *causa* (desbalanço entre TNF-alfa e adiponectina) quanto a *consequência* (resistência insulínica) concorrem para o desenvolvimento do acúmulo hepatocelular de lipídios, a *Esteatose Hepática!!!* Agora só falta responder a mais uma pergunta... E o que acontece no fígado de alguns doentes que os faz evoluir para uma fase inflamatória, a *Esteato-Hepatite* propriamente dita??? Isso é muito interessante...

SAIBA MAIS...

O que é resistência à insulina?

*Este termo surgiu na literatura alguns anos após a introdução da insulina exógena terapêutica (1922), em referência aos pacientes diabéticos que necessitavam de doses progressivamente maiores do remédio a fim de manter o controle glicêmico. **Representa um estado de resposta subnormal da glicemia aos níveis séricos de insulina...** Quais são suas causas? Bem, certos fatores podem interagir com as células induzindo bloqueios nas vias de sinalização bioquímica intracelular (a cascata de segundos-mensageiros). No caso da resistência à insulina, parece que este fenômeno predomina especificamente nas vias que são desencadeadas pela ligação insulina-receptor de insulina... Evidências recentes indicam que os principais fatores envolvidos na gênese da resistência à insulina são oriundos do TECIDO ADIPOSEO, especialmente quando ele se prolifera de forma exagerada (obesidade)!!! Adipócitos “abarroados” de gordura umentam a secreção de **TNF-alfa** e diminuem a secreção de **Adiponectina**. As consequências da resistência insulínica não se restringem apenas ao descontrole glicêmico... Também observamos com frequência alterações cutâneas (como a *acantose nigricans*), *musculoesqueléticas* (cãibras), *hiperandrogenismo* e *anovulação* (ovários policísticos) e... **ESTEATOSE HEPÁTICA!!!** Veremos adiante os principais detalhes sobre este último efeito.*

- Desenvolvimento de inflamação

Ácidos graxos em excesso são verdadeiras toxinas! A sobrecarga do citoplasma hepatocitário é capaz de ativar alguns sistemas enzimáticos, como a via da IKK-beta (*Inhibitor Kappa-Kinase beta*), que fosforila e ativa o

fator de transcrição NFkB, que por sua vez se dirige ao núcleo e induz a célula a sintetizar **TNF-alfa e Interleucina-6**.

Lembre-se de que já existe um excesso de TNF-alfa associado ao estado de resistência insulínica... Logo, quando a esteatose hepática atinge um nível crítico, mais TNF-alfa acaba sendo produzido (piorando a resistência insulínica), só que desta vez o foco da produção passa a ser o próprio tecido hepático (em vez do tecido adiposo). O hepatócito com esteatose funciona como o tecido adiposo “abarrota-do” de gordura: *secreta fatores que promovem resistência à insulina...*

Mas não é só isso!!! O TNF-alfa em altos níveis dentro do fígado exerce uma série de efeitos locais... O mais importante deles é a **disfunção da mitocôndria**, que em vez de oxidar os ácidos graxos (betaoxidação), começa a fazer a **peroxidação** destas substâncias. Ácidos graxos peroxidados são poderosas **Espécies Reativas de Oxigênio (ERO)**!!! São estas ERO que promovem o **estresse oxidativo** responsável pelo desenvolvimento de Esteato-Hepatite.

As ERO iniciam seus efeitos devastadores ainda dentro da mitocôndria... Lembre-se que as mitocôndrias não possuem núcleo: as ERO atingem com facilidade o genoma dessa organela, e isso interfere na cadeia de **Fosforilação Oxidativa**, ou seja, interrompe-se o próprio processo de respiração celular!!! A consequência imediata é a depleção de ATP na célula, que resulta na sua **balonização**, uma alteração explicada pela entrada de sódio e água secundária à falência das bombas de Na-K (que dependem de ATP para funcionar)...

Além do mais, o gradiente hepático de TNF-alfa gera quimiotaxia, atraindo e ativando leucócitos no parênquima...

E o Lipopolissacarídeo Bacteriano (LPS), como ele participa deste processo? O LPS é muito importante na patogênese da esteato-hepatite alcoólica (o álcool lesa o epitélio intestinal, aumentando a translocação de endotoxinas bacterianas)... Contudo, também vimos alguns exemplos onde ele se torna o principal indutor da esteatose (derivação jejunoileal, hiperproliferação bacteriana). O LPS e o óxido nítrico derivados do excesso de bactérias no tubo digestivo são potentes indutores da síntese de TNF-alfa no fígado, levando à intoxicação das mitocôndrias e à geração de radicais livres!!!

Só mais um detalhezinho... Por que alguns portadores de EHNA desenvolvem cirrose, enquanto outros passam a vida inteira com um fígado gorduroso sem evoluir com este problema???

Tudo leva a crer que certos indivíduos têm a capacidade (geneticamente determinada) de realizar um reparo hepático mais eficaz que outros, ao passo que muitos desses “outros” também têm uma predisposição maior a desen-

volver fibrose (deposição de colágeno). Como vimos no Capítulo 1, este processo é controlado pela **célula estrelada (de Ito)**...

Estas células também são ativas na EHNA! Todos os mediadores de lesão descritos, desde o TNF-alfa até as ERO, são capazes de transformar a célula estrelada quiescente numa verdadeira máquina de produzir fibrose! Nos pacientes em que esta máquina já veio “turbinada de fábrica”, a chance de evoluir com cirrose perante uma agressão crônica (como a esteato-hepatite) é com certeza muito maior!

SAIBA MAIS...

*Parece que a **Angiotensina II** também tem papel na ativação das células estreladas! Em primeiro lugar, constatou-se que os níveis séricos dessa substância são preditores independentes do risco de fibrose hepática na DHGNA!!! Além disso, um pequeno ensaio clínico mostrou que os **Antagonistas do Receptor de Angiotensina II** podem “atrasar” o desenvolvimento de cirrose (e até mesmo REVERTER a fibrose inicial) nos hipertensos portadores de DHGNA que são tratados com esta droga...*

5 - Quadro Clínico

A *esteatose* “pura” em geral não causa sintomas... Já a *esteato-hepatite* pode justificar queixas vagas e inespecíficas, como **fraqueza e mal-estar**... Os pacientes que descobrem a doença na fase cirrótica, apesar de ainda podem ser assintomáticos, com frequência referem os sinais e sintomas inerentes a esta síndrome.

Ao exame físico, o achado mais frequente (**75%**) é uma **hepatomegalia firme, indolor** (fígado gorduroso). Obviamente, quando um paciente já cirrótico procura o médico, é comum encontrarmos estigmas de hipertensão portal e insuficiência hepática crônica...

6 - Exames Laboratoriais

Quando elevadas, as aminotransferases (AST e ALT) e a gama-GT **não costumam ultrapassar 4 vezes** o limite superior da normalidade. *Quando seus níveis estiverem acima de 10 vezes o normal, devemos considerar outros diagnósticos...*

Vale lembrar que um hepatograma normal **não descarta** a existência de DHGNA. Inclusive, a ausência de alterações laboratoriais também não descarta a existência de EHNA (que pode ser grave e já apresentar algum grau de cirrose).

A relação AST/ALT costuma ser normal na DHGNA (isto é, < 1)... Valores > 1 (e, principalmente, > 2) são sugestivos de doença hepática alcoólica! Não obstante, é importante ter em mente que, quando a DHGNA evolui para cirrose, a relação AST/ALT pode se inverter e ficar > 2.

E a fosfatase alcalina?... Esta enzima é importante justamente porque seus níveis não sobem muito na DHGNA (no máximo até 2 vezes o valor normal). Se a fosfatase alcalina subir mais do que isso (por exemplo, 5 a 10 vezes o valor normal) a principal suspeita diagnóstica deve recair sobre uma doença biliar (que pode estar associada à DHGNA) ou uma infiltração do parênquima hepático (por exemplo, por doença neoplásica metastática)...

Os demais marcadores de função hepática – o conjunto do *hepatograma* (albumina, TAP, bilirrubinas) – são muito úteis para estimar a gravidade geral da doença hepática, mas não para o diagnóstico específico da infiltração gordurosa!

Cuidado: algumas armadilhas podem ser exploradas numa prova... Preste atenção: para firmar o diagnóstico de DHGNA sempre devemos excluir outras etiologias!

E é neste passo que podemos pisar em falso... Alguns pacientes apresentam **autoanticorpos** em baixos títulos (< 1:80) (como antimúsculo liso, que é um marcador de hepatite autoimune), o que pode confundir seu raciocínio!!! Saiba que a única maneira de solucionar uma dúvida como esta é através da biópsia hepática: a clássica “assinatura patológica” da esteato-hepatite alcoólica (esteatose macrovesicular + inflamação lobular + corpúsculos de Mallory) só pode ser encontrado ou na DHA ou na DHGNA!!! Na hepatite autoimune esperamos a clássica “hepatite de interface” (ver Capítulo 4)...

A mesma ideia vale para os pacientes que têm **marcadores virais** positivos... As lesões da esteato-hepatite (tanto alcoólica quanto não alcoólica) predominam na região centrolobular (*zona 3*), enquanto a inflamação periportal (*zona 1*) é característica da hepatite viral crônica. Nos casos onde se evidenciam aumentos de **ferritina** e da **saturação de transferrina**, antes de fechar um diagnóstico de Hemocromatose, certifique-se que também estejam presentes as alterações genéticas que confirmam a doença (*gene HFE*). A ferritina pode estar elevada somente pela EHNA...

7 - Exames de Imagem

Três métodos de imagem têm capacidade para detectar a *Esteatose*, mas nenhum consegue dizer se existe ou não *esteato-hepatite* (inflamação do parênquima hepático)...

A **tomografia computadorizada de abdome** é considerada o método menos sensível. Neste exame, o melhor indicador da presença de esteatose hepática é uma diferença entre os **coeficientes de atenuação do fígado e do baço** (comparação de suas densidades radiológicas)... Na situação normal, ambos os coeficientes são muito parecidos, e a tonalidade destes órgãos é praticamente a mesma. Contudo, o fígado esteatótico “absorve” menos raios X do que deveria (baixa atenuação): isso o torna muito mais “escuro” do que o baço, a ponto de

nos fazer pensar que a doença está, na verdade, neste último (uma comparação rápida entre ambos pode dar a falsa impressão de que o baço está excessivamente “brilhante”, isto é, infiltrado por alguma patologia)...

A **ultrassonografia** é sem dúvida o exame de imagem mais realizado na prática! É barato, disponível, e tem uma boa especificidade para o reconhecimento de um fígado gorduroso. As modernas técnicas de *elastografia* têm se mostrado úteis em detectar e quantificar a fibrose hepática.

A **ressonância nuclear magnética** é o exame mais acurado na avaliação não invasiva da esteatose hepática! É menos disponível e mais caro que os demais, porém, o emprego da *espectroscopia* no estudo do tecido hepático ajuda a identificar e quantificar a fibrose.

8 - Biópsia

A biópsia hepática representa o método de escolha para solucionar dúvidas diagnósticas, confirmar a presença de *esteato-hepatite* e estratificar com precisão o grau de *cirrose*! Apesar de não haver consenso absoluto na literatura, a seguir apresentaremos um sistema de estadiamento da DHGNA em função dos dados obtidos pela biópsia (**Tabela 3**).

Tab. 3

Estadiamento Histopatológico da DHGNA	
Estádio 1	Esteatose isolada
Estádio 2	Esteatose + inflamação
Estádio 3	Esteatose + inflamação + hepatócitos <i>balonizados</i>
Estádio 4	Todos os acima + corpúsculos de Mallory +/- fibrose

Muitos casos de cirrose criptogênica provavelmente derivam de uma EHNA que passou despercebida... Em estágios avançados, a gordura pode “abandonar” o parênquima hepático, não mais se evidenciando gotículas de triglicérides em suas células! O motivo é o desenvolvimento de um estado hipercatabólico, típico da cirrose hepática em geral. Quando a coisa chega a este ponto, o diagnóstico etiológico fica muito difícil – e quiçá irrelevante para o paciente...

*Não obstante, em cirroses moderadas existem “pistas” histopatológicas que indicam se tratar de EHNA! Já vimos que uma delas diz respeito à localização do acúmulo inicial de colágeno: na DHGNA (assim como na DHA), o comprometimento predomina nas regiões **perivenulares (centrolobulares)**. Cirroses por outras etiologias (ex.: vírus) geralmente iniciam a fibrose pelas regiões periportais!*

- Quais são as indicações de biópsia hepática na DHGNA?

Não há justificativa para biopsiar todos os portadores de DHGNA – imagine só tirar um

pedaço do fígado de 20-45% da população, sendo que a maioria é assintomática... Devemos indicar biópsia, por outro lado, nas circunstâncias em que o risco de evolução desfavorável (pela existência de fibrose/cirrose) for comprovadamente mais alto. As principais são:

- (1) Idade > 45 anos, principalmente se houver obesidade e/ou *diabetes mellitus*
- (2) Estigmas de cirrose hepática (ex.: sinais e sintomas de *falência hepatocelular* e/ou *hipertensão porta*)
- (3) AST/ALT > 1

Alguns escores multivariados (conjugando dados clínicos e laboratoriais) chegaram a ser propostos, mas a maioria das referências dá destaque aos critérios acima... A biópsia não apenas confirma o diagnóstico, mas também fornece importantes dados prognósticos.

9 - Tratamento

A base terapêutica da DHGNA é a remoção/eliminação dos fatores desencadeantes, em particular a **perda de peso**, que idealmente deve ser obtida através de uma combinação de *dieta + atividades físicas regulares*. Perdas de 3-5% do peso corporal já são capazes de normalizar o hepatograma em portadores de esteatose, mas, a fim de melhorar os quadros de franca esteato-hepatite, pode ser preciso perder até 10% do peso inicial. Infelizmente, a maioria dos pacientes não consegue alcançar esta meta ou, quando a alcança, não consegue mantê-la por muito tempo... Drogas como o *orlistat* (inibidor reversível da lipase presente no tubo digestivo) de um modo geral são bem toleradas e podem auxiliar na perda de peso. Seu principal efeito adverso é a diarreia, que acomete os pacientes que não seguem à risca a dieta (isto é, que mantêm uma elevada ingestão de gorduras).

Portadores de obesidade mórbida podem ser referendados para a cirurgia bariátrica...

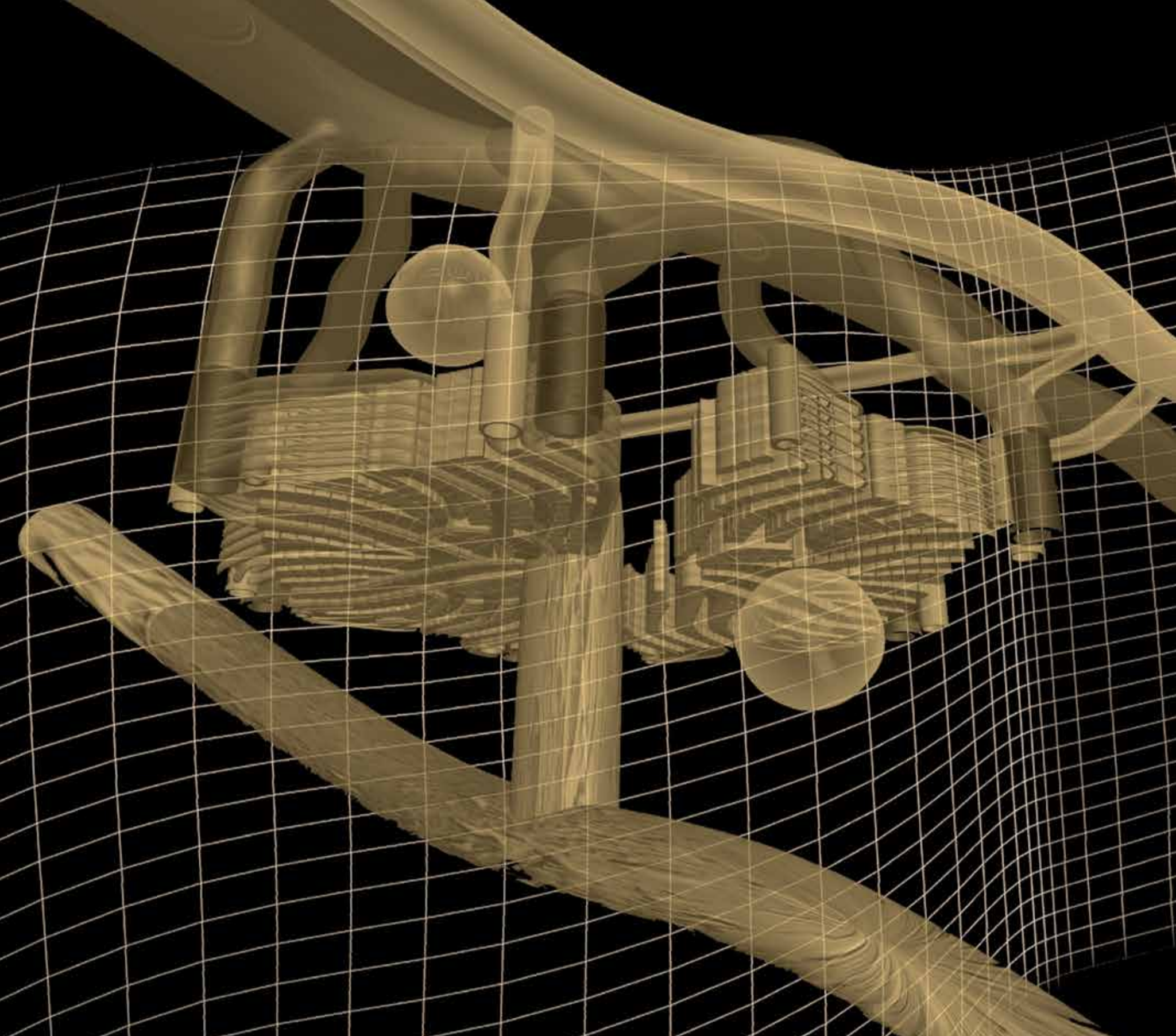
Com a elucidação da importância do fenômeno de resistência à insulina na gênese da DHGNA, drogas que aumentam a sensibilidade à insulina vêm sendo usadas no tratamento desta condição hepática, com bons resultados. Assim, podemos lançar mão de inibidores do PPAR-gama, como as *tiazolidinedionas pioglitazona* e *rosiglitazona*, que efetivamente melhoram os exames de laboratório e reverterem alterações histopatológicas. O principal problema dessas drogas é que elas promovem ganho de peso.

Com a elucidação da importância do fenômeno de estresse oxidativo na gênese da EHNA, estratégias como a suplementação de **vitamina E** (*tocoferol*, uma vitamina com propriedades “antioxidantes”) também vêm sendo empregadas na prática, e um recente estudo multicêntrico mostrou benefício com a dose de 800 UI/dia...

Por fim, uma droga preconizada no passado, mas que caiu em desuso na atualidade, por não ter benefício confirmado, é o *ácido ursodesoxicólico*. Existem ainda múltiplas intervenções mais ou menos controversas, muitas em fase de estudo... Pacientes que evoluem com cirrose podem ser submetidos ao **transplante ortotópico de fígado**. A DHGNA atualmente é a terceira indicação mais comum de TOF nos EUA...

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams LA et al. Association between liver-specific gene polymorphisms and their expression levels with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):590–600.
2. Angulo P et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4): 782–9.



Cap.4

HEPATITE AUTOIMMUNE

HEPATITE AUTOIMUNE

1 - Introdução

A *Hepatite Autoimune* (HAI) é uma doença típica de mulheres jovens em que um processo de hepatite crônica caracterizado pela “hepatite de interface” (**FIGURA 1**) se acompanha de **hipergamaglobulinemia** e positividade para certos marcadores sorológicos, como **FAN** e **antimúsculo liso** (HAI tipo 1 – forma mais comum da doença), **anti-LKM** (HAI tipo 2 – variante que predomina em crianças) ou **anti-SLA** (HAI tipo 3 – forma mais agressiva). Manifestações extra-hepáticas de autoimunidade também podem ocorrer (ex.: artrite, glomerulonefrite, Sjögren etc.)... Esta condição costuma responder ao tratamento imunossupressor, feito inicialmente com glicocorticoide e azatioprina. Na ausência de tratamento e nos não respondedores, a evolução para cirrose/falência hepática costuma ser a regra, com mortalidade que pode chegar a 40% em 6 meses... Com tratamento adequado, no entanto, a sobrevida em 10 anos é de 80-90%.

Acredita-se que a HAI seja a etiologia de boa parte dos casos de cirrose hepática “criptogênica” (definida após a exclusão de infecções por vírus hepatotrópicos, doenças metabólicas e genéticas e exposição a hepatotoxinas)! Nestes pacientes, a biópsia hepática mostra apenas fibrose e nódulos de regeneração, sem qualquer achado que dê pistas da patologia inicial... Em fases avançadas os marcadores sorológicos de autoimunidade podem desaparecer, obscurecendo o diagnóstico.

2 - Epidemiologia

Apesar da preferência por mulheres jovens (HAI tipo 1) ou crianças (HAI tipo 2), a hepatite autoimune *pode* aparecer em qualquer sexo e faixa etária! Trata-se de uma doença inco-

mun, com incidência de 8,5 casos por milhão de pessoas, e prevalência de 107 casos por milhão. A maioria dos doentes possui pelo menos um dos marcadores genéticos a seguir: HLA-B8 e HLA-DR3 (mais comum em jovens) ou HLA-DR4 (mais comum em idosos).

Existem evidências de que a HAI seja desencadeada pela interação entre fatores de predisposição genética e fatores ambientais. Já foi documentado, por exemplo, que infecções agudas e autolimitadas por vírus hepatotrópicos (ex.: hepatite A) podem servir de “gatilho” para o surgimento de uma resposta autoimune persistente, direcionada contra os hepatócitos. Exposição a certas substâncias (ex.: nitrofurantoína, infliximab) também pode iniciar o quadro.

3 - Manifestações Clínicas

Em 40% dos casos a doença se apresenta de forma aguda, assumindo, ocasionalmente, um padrão “fulminante”. No restante, a HAI segue um curso tipicamente insidioso, evoluindo com queixas progressivas de fadiga, anorexia, icterícia e artralgia. Em mulheres, são comuns ainda as queixas de amenorreia (que pode ser a primeira manifestação clínica da doença), hirsutismo e acne...

Alguns pacientes permanecem assintomáticos por longos períodos, procurando auxílio médico somente em fases avançadas de dano hepático, já com estigmas de cirrose, por exemplo: sinais e sintomas de *falência hepatocelular* (encefalopatia, hipoalbuminemia, alargamento do TAP/INR) e/ou sinais e sintomas de *hipertensão porta* (esplenomegalia, varizes de esôfago, ascite). O risco de carcinoma hepatocelular em portadores de HAI com cirrose hepática é de cerca de 1% ao ano (inferior ao da cirrose causada por hepatites virais crônicas).

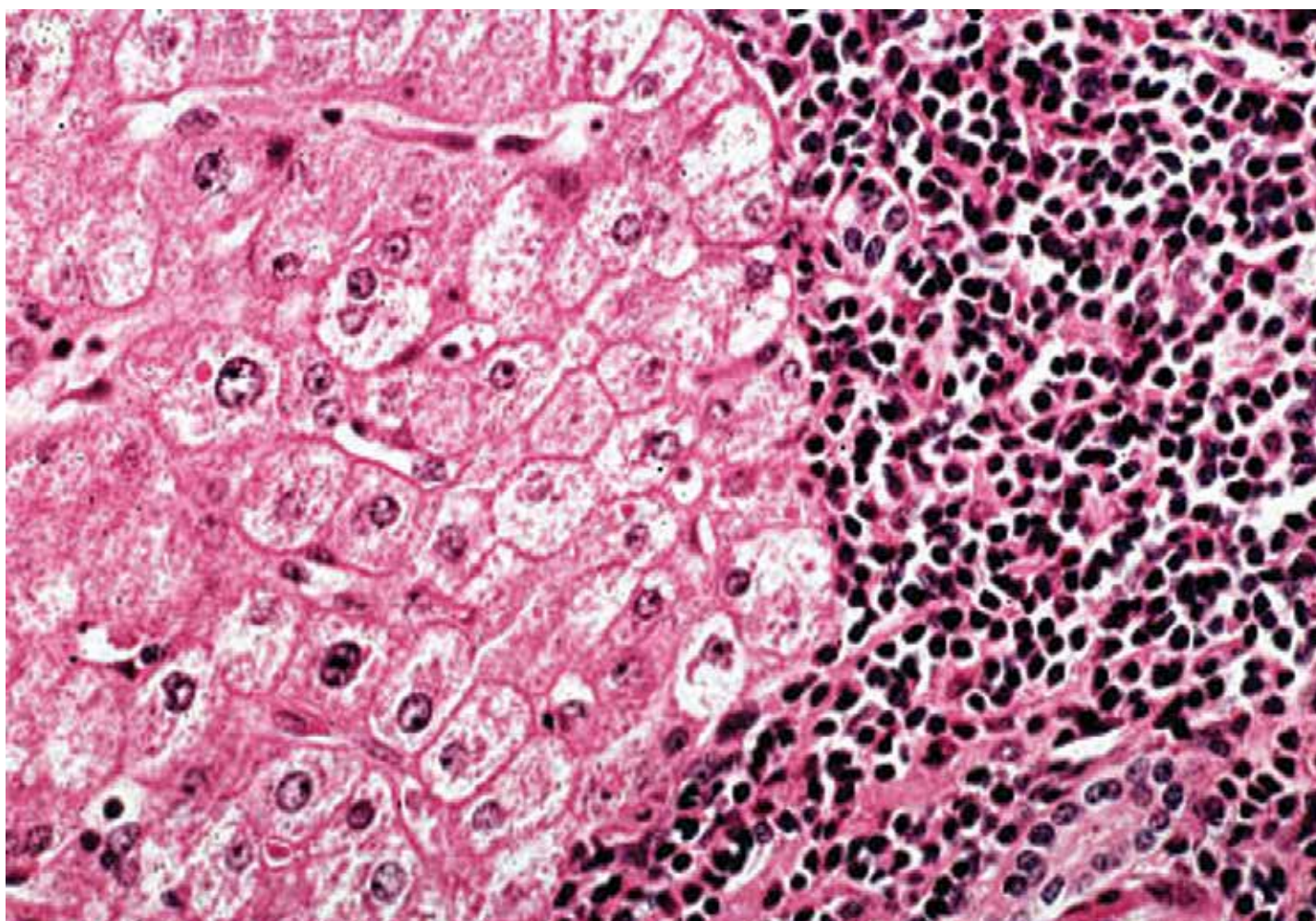


Fig. 1: “Hepatite de interface”. Observe o infiltrado inflamatório concentrado no espaço porta formando uma “linha de frente” com as arestas do lóbulo hepático. Os hepatócitos mais periféricos vão sendo progressivamente destruídos na medida em que o processo avança na direção centrolobular...

Como vimos, também podem ocorrer manifestações extra-hepáticas de autoimunidade, como *rash maculopapular, vasculite cutânea, eritema nodoso, artrite, glomerulonefrite, pericardite, pleurite, tireoidite, síndrome de Sjögren, colite ulcerativa e anemia hemolítica Coombs-positivo*. Tais achados geralmente se associam à deposição tecidual de imunocomplexos circulantes, acompanhando-se de ativação e consumo do complemento.

4 - Manifestações Laboratoriais

O hepatograma é semelhante ao das hepatites virais crônicas: aminotransferases variavelmente aumentadas e “flutuantes” (em geral, entre 100-1000 U/l), icterícia à custa de bilirrubina direta (que costuma ficar entre 3-10 mg/dl), hipoalbuminemia e alargamento do TAP/INR em casos muito intensos ou avançados. É digno de nota que as enzimas cana-

liculares (fosfatase alcalina e gama-GT) em geral são normais ou discretamente aumentadas... Quando tais enzimas têm aumentos proeminentes, temos que pensar numa *síndrome de superposição* entre HAI e cirrose biliar primária, ou entre HAI e colangite esclerosante primária!

Um achado laboratorial característico é a **hipergamaglobulinemia** (> 2,5 g/dl). Trata-se de uma hipergama “policlonal”, que pode justificar um resultado “falso-positivo” na pesquisa do *fator reumatoide*, bem como em diversas sorologias virais, incluindo hepatite C (o RIBA e o PCR para HCV-RNA serão negativos nestes casos – ver volume 1 de Hepatologia).

Em relação aos autoanticorpos que aparecem na HAI, descrevem-se padrões sorológicos associados a determinadas características clínicas distintas, o que permite a subdivisão da doença em três tipos principais (**Tabela 1**).

Tab. 1

HAI tipo I	FAN (padrão homogêneo), antimúsculo liso, antiactina, pANCA "atípico".	Forma mais comum da doença, de predomínio em mulheres jovens, sendo acompanhada por hipergamaglobulinemia e manifestações extra-hepáticas de autoimunidade (justificando a antiga denominação "hepatite lupoide").
HAI tipo II	Apenas anti-LKM.	Forma predominante em meninas com < 14 anos de idade, geralmente de ascendência mediterrânea. O FAN costuma ser negativo, e pode não haver hipergamaglobulinemia. Alguns pacientes têm também o autoanticorpo "anticitosol hepático-1".
HAI tipo III	Apenas Anti-SLA.	Quadro clínico semelhante ao tipo I, porém o FAN e o antimúsculo liso são negativos, e a evolução tende a ser mais grave e recidivante. Muitos consideram que o anti-SLA define uma variante mais agressiva da HAI tipo I, não aceitando a denominação "HAI tipo III".

Obs: (1) pANCA “atípico” é aquele que mostra padrão “perinuclear” na pesquisa de ANCA por imunofluorescência, porém não se associa ao autoanticorpo antimieloperoxidase; (2) LKM = Liver-Kidney Microsome; (3) SLA = Soluble Liver Antigen.

A biópsia hepática é sempre indicada na avaliação de um caso suspeito de HAI: o achado de “hepatite de interface” não é patognômico, pois pode ser observado em outras hepatites crônicas, no entanto, num contexto clinicolaboratorial sugestivo de HAI tal achado confere especificidade ao diagnóstico (ver adiante)!

QUADRO DE CONCEITOS I

O que caracteriza os quadros de HAI na biópsia hepática é a lesão conhecida como *hepatite de interface*. Laboratorialmente, a maioria dos casos de HAI (representados pelo tipo I) cursa com *hipergamaglobulinemia* e presença de determinados *autoanticorpos*.

Tab. 2

Escore Simplificado para Diagnóstico de HAI	
<i>Autoanticorpos</i>	
Título ≥ 1:40	1 ponto
Título ≥ 1:80	2 pontos
<i>Níveis de IgG</i>	
> LSN	1 ponto
> 1,1x LSN	2 pontos
<i>Histopatologia</i>	
Achados "compatíveis" com HAI	1 ponto
Achados "típicos" de HAI (ex.: hepatite de interface)	2 pontos
<i>Ausência de Hepatite Viral</i>	2 pontos

Obs.: “LSN” = Limite Superior da Normalidade.

5 - Critérios Diagnósticos

Em casos típicos onde nenhuma outra hepatopatia pode ser identificada, o diagnóstico de HAI costuma ser estabelecido sem dificuldade. Contudo, para os casos duvidosos foi desenvolvido um escore que auxilia na decisão diagnóstica (**Tabela 2**). Com 6 pontos o diagnóstico de HAI é “provável”, e com 7 ou mais pontos o diagnóstico é “definitivo”.

6 - Tratamento

A imunossupressão com glicocorticoide ± azatioprina representa a base da conduta terapêutica e comprovadamente induz melhora dos sintomas, do laboratório (hepatograma, hipergamaglobulinemia) e das alterações histopatológicas. A principal indicação de tratamento é a existência de **HAI “grave”**, definida pela presença de qualquer um dos abaixo:

1. Sintomas de hepatite crônica.
2. Aumento das aminotransferases $\geq 10x$ o LSN.
3. Aumento das aminotransferases $\geq 5x$ o LSN + gamaglobulinas $\geq 2x$ o LSN.
4. Achados histopatológicos “severos”, como *necrose em ponte e necrose multilobular*.

Portadores de HAI assintomática ou “leve” (sem os critérios de gravidade citados) podem ser apenas monitorados, sem necessidade de dar início imediato ao tratamento.

O esquema mais empregado na prática é: **prednisona 30 mg/dia + azatioprina 50 mg/dia**. Como a resposta costuma ser boa em até 80% dos casos, a prednisona pode ser desmamada dentro de algumas semanas até uma dose de manutenção de 10 mg/dia... Alternativamente, visando uma melhora mais rápida, podemos utilizar *prednisona isolada na dose de 60 mg/dia*. Tal esquema é especialmente indicado para os casos muito sintomáticos, mas, por utilizar uma dose alta de corticoide, acarreta maior número de efeitos colaterais do que o esquema que conjuga azatioprina... A *budesonida* (6-9 mg/dia) parece igualmente efetiva, sendo talvez um pouco menos tóxica.

Os respondedores têm melhora sintomática em questão de dias, mas a melhora do hepatograma é gradual, podendo levar meses. A melhora histopatológica ocorre dentro de 3-8 meses após a normalização do hepatograma, e graus iniciais de fibrose hepática podem regredir completamente em resposta ao tratamento. Pacientes que não normalizam o hepatograma não apresentam melhora histopatológica! É praxe **repetir a biópsia hepática após 18 meses de tratamento**, com o objetivo de confirmar a ocorrência ou não de “remissão completa”.

Pacientes que atingem “remissão completa” (melhora clínica, laboratorial e histopatológica) devem tentar suspender a medicação! A taxa de recidiva, no entanto, é alta (50-80%), e as recidivas devem ser abordadas com o mesmo esquema que funcionou inicialmente... A resposta ao segundo tratamento é semelhante ao primeiro, e após atingir novamente a remissão completa o paciente deve ser mantido com azatioprina (até 2 mg/kg/dia) \pm glicocorticoide (na menor dose possível) em longo prazo. Alguns autores tentam nova suspensão do tratamento após um período ≥ 4 anos... Vale dizer que se a paciente engravidar a azatioprina pode (e deve) ser mantida, e se houver uma exacerbação da doença induzida pela gestação (o que é comum) pode-se tratar este episódio com um breve curso de glicocorticoide em altas doses.

Os não respondedores ao tratamento com corticoide + azatioprina (falha em reduzir as aminotransferases em pelo menos 50% após seis meses) podem tentar ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, metotrexate, rituximab, infliximab ou mofetil micofenolato – não há consenso sobre qual seria a melhor opção nestes casos! Na doença progressiva, bem como nos casos que abrem o quadro com falência hepática fulminante, o **transplante hepático** pode ser a única saída... Cumpre ressaltar que o resultado do transplante hepático em portadores HAI tende a ser pior do que o observado em outras hepatopatias... A taxa de complicações infecciosas pós-transplante é grande, e a doença recidiva em até 40% dos enxertos!!!

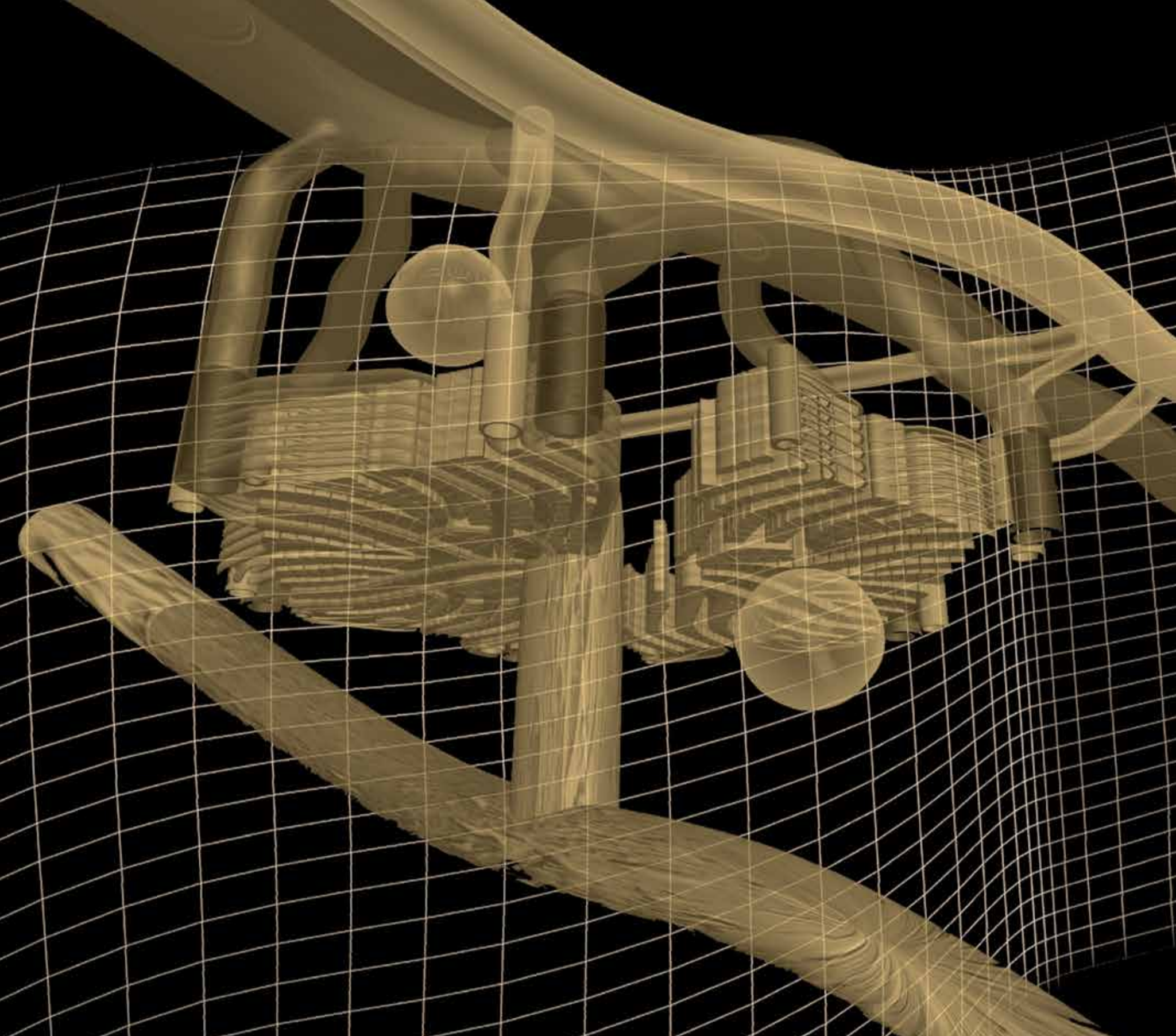
7 - Prognóstico

Os principais fatores de mau prognóstico em longo prazo na HAI estão listados a seguir. Eles prevêm uma maior probabilidade do paciente necessitar de transplante, bem como uma maior mortalidade relacionada à síndrome de falência hepática... Curiosamente, a gravidade das alterações histopatológicas iniciais não é um preditor de prognóstico, pois tais alterações, como vimos, podem regredir com o tratamento, incluindo a própria fibrose hepática!

- Idade ≤ 20 ou ≥ 60 anos no início do quadro.
- Hipoalbuminemia.
- Não normalização das aminotransferases após seis meses de tratamento.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Heneghan MA et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1433–44.
2. Liberal R et al. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl*. 2013 Oct;19(10):1065–77.
3. Ngu JH et al. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2399–406.
4. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013 Apr;58(4):897–914.
5. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013 Feb;58(2):326–43.
6. de Boer YS et al. Allopurinol safely and effectively optimises thiopurine metabolites in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Mar;37(6):640–6.
7. Durazzo M et al. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: an open question. *Dig Dis Sci*. 2013 Feb;58(2):344–8.



Cap.5

COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA (CBP)

COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA (CBP)

1 - Introdução

A antiga “cirrose biliar primária”, agora denominada *Colangite Biliar Primária* (CBP), é uma hepatopatia autoimune crônica caracterizada pela destruição seletiva dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, o que promove alterações histopatológicas bastante estereotipadas e resulta num quadro clinicolaboratorial de colestase intra-hepática progressiva. Trata-se de uma doença insidiosa, que predomina em mulheres com idade entre 40-60 anos, sendo comumente diagnosticada por acaso quando da demonstração de níveis séricos elevados de *fosfatase alcalina* em indivíduos assintomáticos. Existe um marcador sorológico específico, o **autoanticorpo antimitocôndria**, com os demais exames refletindo as consequências da colestase (hipercolesterolemia, icterícia, deficiência de vitaminas lipossolúveis). Os níveis séricos de IgM, curiosamente, com frequência, encontram-se elevados... Nota-se uma clara predisposição genética, e múltiplos fatores ambientais já se mostraram capazes de deflagrar o início da doença! A CBP comumente se associa a outras patologias autoimunes, mas também pode aparecer de forma isolada. O prognóstico não é bom na ausência do tratamento com *ácido ursodesoxicólico*, porém, o diagnóstico precoce e o início do tratamento em fases incipientes conseguem prevenir ou pelo menos atrasar a evolução para cirrose hepática...

QUADRO DE CONCEITOS I

Na CBP os ductos biliares intra-hepáticos são destruídos, levando à colestase progressiva e à cirrose. A doença predomina em mulheres de meia-idade, possuindo como marcador diagnóstico o antimitocôndria. O prognóstico não é bom, com a maioria evoluindo para falência hepática na ausência de tratamento. Este é feito atualmente com *ácido ursodesoxicólico*.

2 - Epidemiologia e Etiopatogenia

Nos EUA, a incidência de CBP em mulheres gira em torno de 4,5 casos por 100.000, e 0,7 casos por 100.000 em homens. Por motivos desconhecidos, sua frequência parece estar aumentando nos últimos anos.

Até 6% dos parentes de 1º grau de um indivíduo acometido também desenvolvem CBP, e a concordância entre gêmeos monozigóticos é alta, sugerindo a participação de fatores de predisposição genética. De fato, já foi demonstrado que a CBP se associa aos alelos do HLA DRB1 e DQB1, além de polimorfismos nos genes IL12A, IL12RB2 e IRF5-TNPO3 (todos envolvidos na regulação de citocinas próinflamatórias). Porta-

dores de monossomia do cromossomo X (*síndrome de Turner*) parecem especialmente propensos a desenvolver CBP na vida adulta.

Alguns fatores ambientais são capazes de desencadear a doença em indivíduos geneticamente predispostos, por exemplo: (1) infecções por *Chlamydomphila pneumoniae*, *E. coli*, *Novosphingobium aromaticivorans* e *Betaretrovirus humano*; (2) vacinação com *Lactobacillus* na prevenção da vaginite recorrente; (3) tabagismo; (4) terapia de reposição hormonal; (5) exposição a tintas de cabelo. Existem relatos de “surtos” de CBP, com casos agrupados no tempo e no espaço, o que corrobora a existência de fatores ambientais em sua gênese.

A CBP muitas vezes coexiste com uma ou mais das seguintes condições: *síndrome de Sjögren*, *tireoidite de Hashimoto*, *doença de Graves*, *doença celíaca*, *esclerose sistêmica* e *fenômeno de Raynaud*.

3 - Manifestações Clínicas

Boa parte dos pacientes permanece assintomática por anos, sendo o início da doença tipicamente insidioso. Os primeiros sintomas que costumam ser notados são a **fadiga** e o **prurido**. Ao exame físico, notam-se hepatoesplenomegalia e uma típica alteração cutânea indicativa de hipercolesterolemia acentuada (consequência da colestase intra-hepática): as **lesões xantomatosas** (*xantoma* = “tumor amarelo”), que são depósitos de colesterol na pele. Os xantomas se formam no rosto, geralmente nas pálpebras (**FIGURA 1**), e também podem se depositar nos tendões dos músculos esqueléticos. Icterícia, esteatorreia e sinais e sintomas de hipertensão porta costumam ser manifestações tardias, indicativas de cirrose hepática. Desmineralização óssea (osteopenia/osteoporose) pode acontecer em decorrência da deficiência de vitamina D. Muitos pacientes desenvolvem quadros de *disautonomia* com hipotensão ortostática e agravamento da sensação de fadiga, além de *déficit cognitivo*, ambos de mecanismo pouco compreendido.



Fig. 1: Os “xantelasma” (depósitos de colesterol nas pálpebras) típicos da hipercolesterolemia que acompanha a CBP.

SAIBA MAIS... *A origem do prurido na CBP*

O prurido desses pacientes é secundário ao acúmulo de **ácido lisofosfatídico** no organismo. Tal fenômeno, por sua vez, é decorrente de um aumento na atividade da enzima **autotaxina**, o que é diretamente induzido pela doença.

4 - Manifestações Laboratoriais**- Inespecíficas**

A primeira alteração laboratorial observada na CBP (geralmente com o paciente ainda assintomático) é o aumento da **fosfatase alcalina sérica**. Na medida em que a colestase intra-hepática evolui, é muito comum o surgimento de hipercolesterolemia, com aumento particularmente pronunciado dos níveis de HDL (Lipoproteína de Alta Densidade). Somente em estágios avançados é que sobrevém a hiperbilirrubinemia (com predomínio da fração direta).

- Específicas

O autoanticorpo **antimitocôndria** está presente em **95% dos casos**, sendo sensível e específico para o diagnóstico de CBP (S = 95%, E = 98%). Ele tem como antígeno alvo uma porção da enzima *piruvato desidrogenase* mitocondrial (a fração “di-hidrolipoamida acetil-transferase”). O antimitocôndria é uma imunoglobulina da classe IgM, explicando o aumento de IgM na eletroforese de proteínas do paciente. Existe ainda outra alteração sorológica específica: o FAN (Fator Antinuclear) com padrão de reatividade contra o “complexo do poro nuclear” (anticorpos contra a gp210 presente no envelope nuclear). Tal exame, no entanto, não é feito de rotina, somente por laboratórios especializados...

QUADRO DE CONCEITOS II

A CBP possui um marcador sorológico específico: o autoanticorpo *antimitocôndria*. Os níveis séricos de IgM encontram-se aumentados, e o FAN pode ser positivo num padrão de reatividade contra o “complexo do poro nuclear”.

5 - Diagnóstico

Segundo a AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), a hipótese de CBP deve ser aventada em todo paciente que apresenta níveis séricos elevados de fosfatase alcalina. Se outras etiologias mais comuns para este achado puderem ser afastadas (ex.: álcool, colestase por obstrução da árvore biliar e medicamentos indutores de colestase intra-hepática – ex.: clorpromazina, esteroides androgênicos sintéticos, trimetoprim-sulfametoxazol, tolbutamida) a dosagem do autoanticorpo antimitocôndria deve ser solicitada. Títulos $\geq 1:80$ são altamente específicos. Para confirmar o

diagnóstico é preciso ter pelo menos 2 dos 3 critérios a seguir (**Tabela 1**):

Tab. 1**Critérios Diagnósticos de CBP (AASLD)**

1. Presença do Antimitocôndria
2. Hepatograma sugestivo de colestase (comumente aumento isolado da fosfatase alcalina)
3. Biópsia hepática mostrando colangite destrutiva não supurativa, com lesão dos ductos biliares interlobulares

Como deu pra perceber, a biópsia hepática atualmente **NÃO É CONSIDERADA OBRIGATORIA** para confirmar o diagnóstico! No entanto, vale dizer que, graças às importantes informações que este exame fornece (estadiamento da doença), a maioria dos hepatologistas acaba optando por sua realização. Observe na **FIGURA 2** uma representação esquemática das alterações histológicas evolutivas da CBP. Estude na **Tabela 2** o sistema de estadiamento.

Tab. 2**Estadiamento Histológico da CBP**

1. Inflamação restrita aos espaços-porta, com formação de granulomas
2. Inflamação atingindo a região periportal, com proliferação de ductos biliares
3. Septos fibrosos interlobulares
4. Cirrose hepática

SAIBA MAIS...**CBP com antimitocôndria negativo**

Raros pacientes apresentam quadro clínico-laboratorial compatível com CBP, exceto pela negatividade do antimitocôndria. Alguns autores se referem a esta entidade através da denominação genérica “colangite autoimune”. Sabemos que os níveis séricos de IgM não são tão altos nesses doentes, e que, com frequência, eles são positivos para o autoanticorpo *antimúsculo liso*. Muitos apresentam, na realidade, uma síndrome de superposição com hepatite autoimune ou colangite esclerosante primária...

6 - Tratamento

O *prurido* é tradicionalmente abordado com **colestiramina** (4 g diluído em água 3x ao dia). Este quelante de ácidos biliares atua aumentando a eliminação intestinal de substâncias relacionadas ao prurido que se acumulam no corpo do paciente. Outros fármacos que se mostraram benéficos no controle do prurido da CBP são: **ondansetron** (4 mg VO conforme necessidade, até 3x dia) e **sertralina** (75-100 mg/dia). O primeiro é um antiemético antagonista do receptor 5-HT3 de serotonina, o segundo é um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina no SNC. Casos refratários e insuportáveis podem ser submetidos à **plasmaférese**.

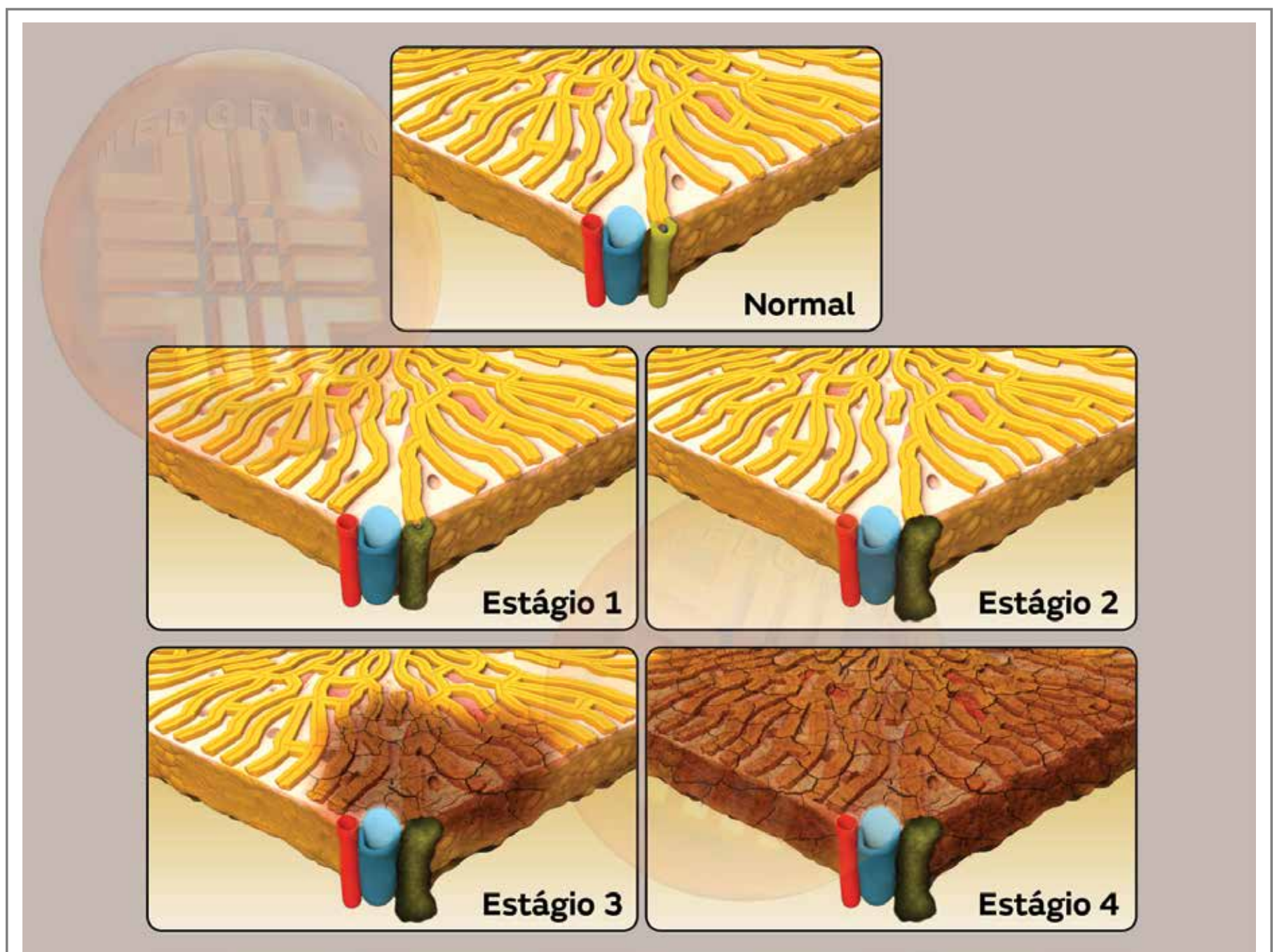


Fig. 2: Representação esquemática das alterações histológicas evolutivas da CBP.

Em pacientes que cursam com esteatorreia, deve-se repor, conforme a necessidade, as vitaminas lipossolúveis do grupo “ADEK”, principalmente se o paciente fizer uso de colestiramina, que diminui ainda mais a absorção intestinal desses nutrientes.

A droga que se mostrou mais eficaz em tratar especificamente a CBP é o **ácido ursodesoxicólico** (13-15 mg/kg/dia, dividido em 1-2 tomadas). Tal fármaco comprovadamente atrasa a progressão da doença, em particular se iniciado em fases precoces, estabilizando a histologia hepática e aumentando a sobrevida em longo prazo. A necessidade de um transplante hepático pode ser protelada e até mesmo evitada em muitos indivíduos... O fato é que 20% dos pacientes tratados com ácido ursodesoxicólico apresentam normalização do hepatograma dentro de dois anos, proporção que aumenta para 40% após cinco anos. O principal efeito colateral é o *ganho de peso* e, eventualmente, *diarreia*.

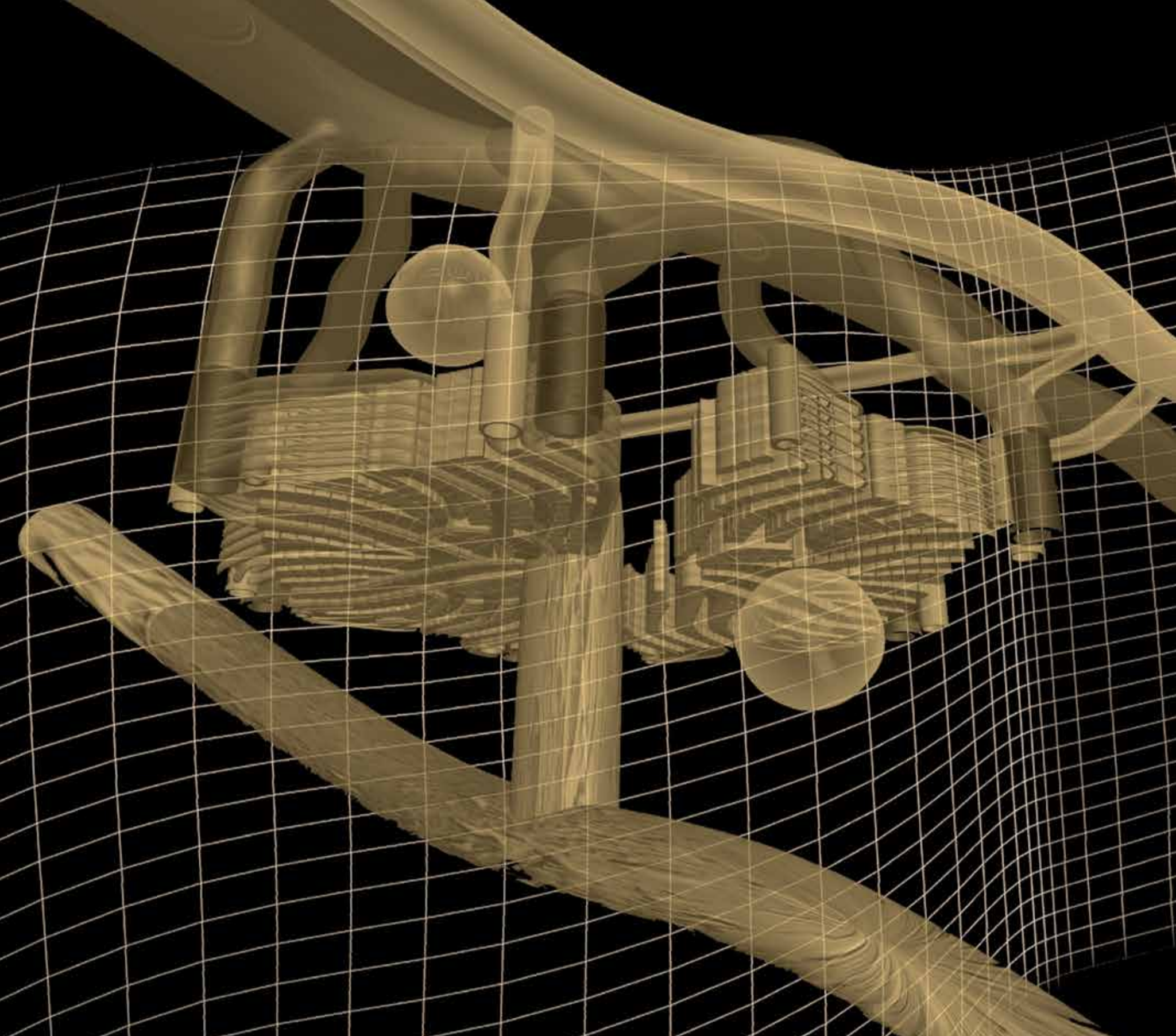
Diversos outros fármacos já foram testados no tratamento da CBP, mas nenhum obteve os mesmos benefícios que o ácido ursodesoxicólico. No entanto, vale mencionar que a *colchicina* (0,6 mg VO 2x dia) e o *metotrexate* (15 mg VO 1x semana) também são eficazes para melhorar as manifestações clínicas da doença. Tais drogas só não são usadas de rotina porque acarretam muito mais efeitos colaterais que o ácido ursodesoxicólico, além de não serem tão eficazes quanto ele...

Por fim, para pacientes que atingem estágios avançados (fibrose/cirrose hepática), apenas o

transplante de fígado pode prolongar a sobrevida. A sobrevida em um ano após o transplante é boa, girando em torno de 85-90% nos grandes centros. A doença recidiva no transplante em até 20% dos casos, geralmente, nos primeiros três anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beuers, U. et al. Changing Nomenclature for PBC: From “Cirrhosis” to “Cholangitis”. *Gastroenterology* 2015; 149:1627-1629.
2. Boonstra K et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2012 May;56(5):1181–8.
3. Carbone M et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2013 Mar;144(3):560–9.
4. Carbone M et al. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2013 Sep;59(3):490–4.
5. Corpechot C et al. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2012 Jan;56(1):218–24.
6. Harada K et al. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: national data from Japan. *Hepatology.* 2013 May;57(5):1942–9.
7. Honda A et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2013 May;57(5):1931–41.



Cap.6

DOENÇA DE WILSON

DOENÇA DE WILSON

Em 1912, um Residente Sênior no *National Hospital for Nervous Diseases*, em Londres, escreveu um artigo intitulado “Degeneração lenticular progressiva: uma doença nervosa familiar associada à cirrose do fígado”. O residente se chamava Kinnier Wilson, e o artigo, que fazia parte de sua monografia de graduação, acabou revelando uma doença que herdou seu sobrenome: a doença de Wilson.

A Doença de Wilson (DW) é uma anomalia hereditária transmitida de forma autossômico-recessiva, que se caracteriza pelo **acúmulo tóxico de cobre no organismo**. Este metal está normalmente presente na estrutura de diversas enzimas e ligado a proteínas transportadoras plasmáticas, as ceruloplasminas, que evitam que ele circule na forma livre. Em condições normais, sua eliminação se dá através do metabolismo hepático de todas essas proteínas, com subsequente excreção na bile.

SAIBA MAIS...

O defeito genético subjacente à doença de Wilson consiste numa inativação do gene *ATP7B*. Este gene é responsável pela síntese de uma proteína de membrana do hepatócito que realiza a transferência do cobre (ATP-dependente) do citoplasma para os canalículos biliares. Cerca de 1% da população geral possui um alelo mutante do gene *ATP7B*, mas somente 1 em cada 30.000 ou 40.000 indivíduos possui dois alelos mutantes e, por conseguinte, desenvolve a doença de Wilson (cuja penetrância é próxima a 100%). Em certas localidades – como a região da Sardenha, na Itália – a frequência dos alelos mutantes na população geral é significativamente maior, justificando taxas de incidência da ordem de 1 caso para cada 3.000 habitantes.

Nos pacientes com DW, dois fenômenos justificam o acúmulo e a deposição de cobre nos tecidos:

- O fígado é incapaz de excretar o cobre para a bile, originando retenção desse metal em seu parênquima.
- A produção hepática da proteína de transporte do cobre no sangue, a ceruloplasmina, se torna deficiente, resultando numa maior tendência de circulação do metal na forma livre.

Como não consegue ser eliminado, o cobre vai, com o passar dos anos, se acumulando no parênquima hepático. Quando a capacidade dos hepatócitos em suportar o excesso de cobre é ultrapassada, ocorre não somente lesão hepatocelular, mas este metal começa a circular de forma livre (não ligado à ceruloplasmina), originando depósitos em diversos outros tecidos, em especial o sistema nervoso central.



Fig. 1: O anel de Kayser-Fleischer na doença de Wilson.

1 - Manifestações Clínicas

Todos os recém-nascidos possuem fisiologicamente baixos níveis séricos de ceruloplasmina e elevadas concentrações de cobre hepático. Durante o primeiro ano de vida, os níveis de ceruloplasmina se elevam e os de cobre se reduzem conseqüentemente. Em crianças com DW, os níveis de ceruloplasmina se elevam muito pouco, e as concentrações de cobre permanecem elevadas. Entretanto, manifestações clínicas do excesso deste metal são raras antes dos seis anos de idade, e metade dos pacientes não tratados permanece assintomática durante a adolescência.

Boa parte dos pacientes com doença de Wilson são diagnosticados entre os cinco e trinta anos de idade. Em crianças, os sintomas hepáticos são mais proeminentes (forma hepática), enquanto nos adultos é comum encontrarmos a sobreposição de sintomas neuropsiquiátricos (forma neurológica). Pacientes com mais de vinte anos, normalmente, já evidenciam algum sinal ou sintoma de lesão do sistema nervoso central, e, em alguns, a lesão hepática pode ser subclínica, sendo os sinais neurológicos os únicos achados da doença de Wilson.

1.1- Forma Hepática

Os efeitos tóxicos do cobre sobre o fígado podem determinar qualquer um dos três tipos de lesão: a) hepatite crônica ativa; b) hepatite fulminante; c) cirrose.

HEPATITE CRÔNICA ATIVA: na maioria dos pacientes com DW, o depósito de cobre justifica um quadro de hepatite crônica, que, silenciosamente, evolui para **cirrose**. São comuns o aumento das aminotransferases, a icterícia e a hipergamaglobulinemia. Nestes pacientes, as primeiras manifestações podem ser resultantes de complicações como hipertensão porta e insuficiência hepatocelular.

HEPATITE FULMINANTE: a doença fulminante, muitas vezes letal, se caracteriza por um quadro de franca descompensação hepática,

com mal-estar, icterícia, ascite, hipoalbuminemia e níveis elevados de aminotransferases. Em geral estes pacientes são **adultos jovens**, que já exibem graus variáveis de **cirrose** quando do diagnóstico. A destruição maciça de hepatócitos determina uma liberação súbita de cobre na circulação, originando **hemólise**. Os anéis de Kayser-Fleischer podem estar ausentes (ver adiante). As medidas de cobre, urinário e plasmático, estão elevadas, e a ceruloplasmina sérica costuma estar reduzida.

CIRROSE: todo paciente jovem que se apresentar com quadro de cirrose inexplicada, com marcadores virais negativos e sem história de alcoolismo, especialmente se também houver alguma anormalidade neurológica, deve ser cuidadosamente investigado para doença de Wilson.

1.2- Forma Neurológica

Embora quase metade dos pacientes se apresente com algum distúrbio psiquiátrico, geralmente alterações de personalidade, a função cognitiva costuma ser preservada. Podem ocorrer síndromes indistinguíveis da esquizofrenia ou do transtorno bipolar. Em relação aos sinais e sintomas neurológicos, estão sempre relacionados, de forma ampla, aos **movimentos** (tipicamente, o paciente apresenta manifestações de *distonia* – ver **Tabela 1**). Não são descritas alterações sensoriais.

Os distúrbios neurológicos e psiquiátricos ocorrem no adulto jovem e podem ser os primeiros sinais clínicos em alguns pacientes. São sempre acompanhados pelos **anéis de Kayser-Fleischer** (**FIGURA 1**). Estes anéis são formados por depósitos de cobre na *membrana de Descemet* da córnea, que adquirem uma coloração verde-dourada. Nunca interferem com a visão, mas indicam que o cobre hepático foi liberado e produziu lesão cerebral. Quando um paciente com doença neurológica ou psiquiátrica não apresenta os anéis de Kayser-Fleischer ao exame clínico, pode-se praticamente excluir a DW do diagnóstico diferencial!

Tab. 1

SINAIS E SINTOMAS NEUROLÓGICOS NA DOENÇA DE WILSON: DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO		
Distonia	Tremores	Disartria
Hipertonia	Espasmos	Disfonia
Rigidez	Contraturas	Disfagia

O quadro na maioria das vezes é crônico e insidioso, mas pode também ser agudo e rapidamente progressivo. A morte pode ser resultante dos efeitos da toxicose cúprica sobre o sistema nervoso central, com pouca ou nenhuma evidência de disfunção hepática. Entretanto, a hepatopatia costuma ocorrer em algum período durante a evolução da doença. Os pacientes com sobrevida aumentada quase sempre apresentam cirrose hepática.

Os estudos de imagem do sistema nervoso central, como a ressonância nuclear magnética, costumam evidenciar comprometimento bilateral dos gânglios da base, às vezes com lesão associada em ponte, tálamo e/ou cerebelo.

1.3- Envolvimento Renal

Os rins também podem ser afetados pela doença de Wilson. Depósitos de cobre nos túbulos proximais podem justificar glicosúria, aminoacidúria, acidose tubular renal tipo II, ou mesmo todas em conjunto, no espectro da *síndrome de Fanconi* (ver volume Nefrologia 2).

Os efeitos patológicos do excesso de cobre em outros órgãos são mínimos, mas vale ressaltar que é descrita uma maior incidência de abortamentos de repetição em mulheres jovens.

2 - Exames Laboratoriais que Avaliam o Metabolismo do Cobre

A **ceruloplasmina** é uma proteína sintetizada no fígado que se responsabiliza pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule em sua forma livre. Os níveis normais de ceruloplasmina variam de 20-50 mg/dl. Nos pacientes com doença de Wilson, estes níveis estão caracteristicamente reduzidos (< 20 mg/dl). No entanto, é importante reconhecer que outras situações também influenciam a concentração sérica desta proteína, como desnutrição, síndrome nefrótica, insuficiência hepática e a presença do “traço” da doença de Wilson (portadores de apenas um alelo mutante do gene ATP7B). Até 10% dos portadores de DW apresentam ceruloplasmina normal.

A **excreção urinária de cobre** (urina de 24h) está caracteristicamente aumentada nos pacientes sintomáticos e reflete, em última análise, o aumento do cobre sérico não ligado à ceruloplasmina. Valores > 100 mcg/24h corroboram o diagnóstico de DW.

A **concentração hepática de cobre** raramente excede 50 mcg/g de peso seco do fígado. A maioria dos pacientes com DW, entretanto, apresenta valores superiores a 200 mcg/g de peso seco. Em pacientes com colestase crônica prolongada, ocasionalmente também encontramos elevação substancial do cobre hepático.

3 - Diagnóstico

O diagnóstico da DW deve ser suspeitado em todo paciente com menos de quarenta anos de idade que apresente uma ou mais das seguintes alterações:

- Hepatite crônica ativa sem causa aparente;
- Cirrose hepática sem causa aparente;
- Anemia hemolítica na presença de hepatite aguda;
- Distúrbios inexplicados do sistema nervoso central (principalmente os quadros de distonia associados a alterações de personalidade).

O método *padrão-ouro* para a confirmação diagnóstica é a **biópsia hepática**, com quantificação da quantidade de cobre (em microgramas) por grama de peso seco de tecido. Valores **> 200 mcg/g** confirmam o diagnóstico na ausência de colestase obstrutiva prolongada (esta última situação também aumenta o cobre hepático, e pode justificar o surgimento dos anéis de Kayser-Fleischer). Métodos histoquímicos para coloração do cobre no parênquima hepático NÃO são confiáveis, e não devem ser empregados! Como existem diversos tipos de mutação inativadora do gene ATP7B, métodos de análise genética para confirmação diagnóstica em pacientes sintomáticos ainda não se encontram amplamente validados, mas espera-se que eles possam representar uma alternativa à biópsia hepática no futuro.

Antes de indicar a biópsia hepática podemos lançar mão de testes que avaliam o metabolismo do cobre, a fim de detectar indícios da existência de sobrecarga deste oligoelemento... O exame mais útil com este intuito é a **dosagem de cobre na urina de 24h**. Valores **> 100 mcg/dia**, num paciente com sintomas compatíveis, são muito sugestivos do diagnóstico! Na fase pré-sintomática (isto é, crianças ainda sem manifestações neurológicas ou cirrose hepática estabelecida), podemos encontrar valores entre 60-100 mcg/dia, e nos indivíduos heterozigotos para mutações no gene ATP7B a excreção urinária de cobre pode chegar a 80 mcg/dia. De toda forma, em pessoas normais a excreção urinária de cobre não ultrapassa 20-50 mcg/dia...

Nos dias de hoje, a demonstração de **níveis reduzidos de ceruloplasmina** não deve ser considerada “obrigatória” para o diagnóstico, pois viu-se que cerca de 10% dos pacientes possui ceruloplasmina normal. Além do mais, em cerca de 20% dos heterozigotos para alelos mutantes do ATP7B (portadores do “traço” da DW, que não desenvolvem a doença) a ceruloplasmina pode estar reduzida... De modo semelhante, os **anéis de Kayser-Fleischer** não são condição *sine qua non* para o diagnóstico! Sabemos que eles podem ser visíveis a olho nu, mas recomenda-se que sua presença seja SEMPRE confirmada por um exame de lâmpada de fenda (biomicroscopia), realizado por oftalmologista experiente. Os anéis de KF estão presentes em > 99% dos indivíduos com sintomas neuropsiquiátricos, porém somente cerca de 30-50% dos indivíduos na fase pré-sintomática ou com sintomas exclusivamente hepáticos os possuem. Logo, a ausência de anéis de KF e a presença de níveis séricos normais de ceruloplasmina não descartam o diagnóstico de doença de Wilson!!!

Em suma, diante da suspeita clínica, na vigência de excreção aumentada de cobre na urina de 24h, o ideal é proceder à biópsia hepática, para determinação da quantidade de cobre por grama de peso seco de tecido hepático. Níveis séricos reduzidos de ceruloplasmina e presença dos anéis de Kayser-Fleischer, evidentemente corroboram o diagnóstico, mas não são esperados em todos os doentes.

4 - Tratamento

4.1- Tratamento Farmacológico

O tratamento da DW visa a remoção do excesso de cobre do organismo. *A droga mais utilizada no passado* era a D-penicilamina, ministrada pela via oral na dose de 1,5-2 g/dia, fracionada em quatro tomadas diárias (antes das refeições). Como esta droga apresenta efeito antipiridoxínico, recomenda-se sempre a coadministração de 25 mg/dia de vitamina B6 (piridoxina).

Nos dias de hoje, a D-penicilamina tornou-se uma medicação de segunda linha no tratamento da DW, pois a experiência mostrou que ela se associa a elevadas taxas de efeitos adversos (ex.: proteinúria nefrótica por glomerulopatia membranosa). Além do mais, a D-penicilamina paradoxalmente piora as manifestações neuropsiquiátricas quando utilizada como primeira droga em pacientes que apresentam acometimento do SNC...

A estratégia terapêutica moderna se baseia no tipo de manifestação que o paciente apresenta no momento do diagnóstico.

Para pacientes em fase pré-sintomática ou com doença hepática compensada, sem evidências de acometimento do SNC, a estratégia de escolha é a suplementação diária de **zinco** pelo resto da vida. O zinco é comprovadamente eficaz na DW, sendo em geral bem tolerado. Ele atua principalmente pela inibição da absorção intestinal de cobre, favorecendo um balanço negativo deste elemento (pela eliminação urinária do excesso de cobre). Outro efeito do zinco é a indução da síntese hepática de *metallotioneína*, um quelante endógeno de cobre expresso no citoplasma do hepatócito, que ajuda a reduzir o cobre livre.

Quando o indivíduo se apresenta com doença hepática descompensada (ex.: ascite, hemorragia digestiva alta, encefalopatia), a literatura atual recomenda uma avaliação especificamente padronizada da gravidade do quadro. O método sugerido é chamado de **índice de Nazer (Tabela 2)**, e consiste num escore capaz de prever o prognóstico da falência hepática induzida pela DW...

Um índice de Nazer < 7 indica tratamento clínico, sendo a estratégia de escolha uma combinação de **zinco** (para reduzir a absorção intestinal de cobre) com um quelante (drogas que aumentam ativamente a eliminação urinária de cobre), de preferência o **trientine**. Não se deve administrar zinco e trientine ao mesmo tempo, pois o trientine forma um complexo inabsorvível com o zinco no tubo digestivo, bloqueando o efeito terapêutico de ambas as medicações. O intervalo entre a tomada de cada droga deve ser de no mínimo uma hora.

Um índice de Nazer > 9 indica péssimo prognóstico e baixa probabilidade de resposta ao tratamento clínico, sendo recomendável proceder diretamente ao **Transplante Ortotópico**

de Fígado (TOF). Nazer entre 7-9 requer avaliação individualizada da conduta, podendo-se tentar o tratamento clínico sem obrigatoriedade de listar o paciente para transplante.

Pacientes com manifestações neuropsiquiátricas da DW vêm sendo satisfatoriamente tratados com uma droga experimental, o **tetratiomolibdato**, que se mostrou capaz de reduzir agudamente a toxicidade do cobre sérico livre, sem agravar as manifestações neurológicas da doença (ao contrário da penicilamina e do trientine). Como o tetratiomolibdato ainda não se encontra amplamente disponível, na sua ausência a droga de escolha para pacientes com manifestações neuropsiquiátricas passa a ser o *zinco* (que também é inócuo do ponto de vista neurológico).

Gestantes portadoras da DW podem ser tratadas com zinco ou trientine durante a gravidez, mas a intensidade do tratamento deve ser rigorosamente monitorada (ver adiante), uma vez que a carência de cobre possui efeitos teratogênicos.

MONITORAÇÃO DA TERAPIA REDUTORA DE COBRE

Usuários de quelantes de cobre, como trientine e D-penicilamina, devem ser monitorados com dosagens seriadas do cobre sérico livre. O cobre sérico livre é calculado através da fórmula:

Cobre sérico total - Cobre ligado à ceruloplasmina.

Considera-se que cada 10 mg/dl de ceruloplasmina contém 3 mcg/dl de cobre, e tal valor deve

ser substituído na fórmula acima. O valor normal do cobre sérico livre varia entre 10-15 mcg/dl, e em pacientes com DW este valor comumente ultrapassa 50 mcg/dl. O objetivo do tratamento com quelantes de cobre é manter o cobre sérico livre < **25 mcg/dl**. A dosagem de cobre na urina de 24h não é útil nos usuários de quelantes: espera-se que os quelantes aumentem a excreção urinária em proporção direta à carga total de cobre no corpo, o que é variável para cada paciente.

Já os usuários de zinco isolado devem monitorar a excreção de cobre na urina de 24h, a fim de evitar um excesso de tratamento... Como o zinco não é propriamente um quelante de cobre (isto é, ele não aumenta a excreção urinária deste oligoelemento), o cobre dosado na urina de 24h reflete o *status* da sobrecarga cúprica residual no corpo do indivíduo. Vamos entender... Portadores sintomáticos da DW geralmente apresentam cobre urinário > 200 mcg/dia. O tratamento efetivo com zinco, após 1-2 anos, deve reduzir a excreção urinária para valores < 125 mcg/dia. Um valor normal (20-50 mcg/dia) quase nunca é atingido, e quando isso acontece a dose terapêutica deve ser reduzida, a fim de evitar a deficiência de cobre, que se manifesta inicialmente com anemia e/ou leucopenia.

A **Tabela 3** indica os principais esquemas terapêuticos para a DW. Vale lembrar que o tratamento farmacológico deve ser permanente! Qualquer interrupção resultará em recidiva...

Uma dieta pobre em cobre não resulta concretamente em nenhum benefício, entretanto, devemos orientar os pacientes a evitar a utilização excessiva de alimentos ricos neste metal, como chocolate, ostras e amendoim.

Tab. 2

O ÍNDICE DE NAZER					
Pontos	0	1	2	3	4
Bilirrubina	< 5.8	5.8-8.8	8.8-11.7	11.7-17.5	> 17.5
Níveis de AST	< 100	100-150	151-200	201-300	> 300
Prolongamento do Tempo de Protrombina (em segundos)	< 4	4-8	9-12	13-20	>20

Tab. 3

AGENTE	TERAPIA ORAL DE MANUTENÇÃO	PRECAUÇÕES
Sais de Zinco	150 mg/d, divididos em 3 doses.	Intolerância gastrointestinal.
Trientine	750-1.000 mg/d, divididos em 3 vezes.	Ficar atento para surgimento de anemia sideroblástica.
D-Penicilamina	750-1.000 mg/d, divididos em 3 vezes.	Ficar atento para surgimento de aplasia de medula, LES, d. Goodpasture, proteinúria nefrótica.

4.2- Transplante de Fígado


O **Transplante Ortotópico de Fígado (TOF)** deve ser reservado para os pacientes que experimentam a temida exacerbação aguda do quadro hepático (“hepatite fulminante”) e para aqueles com insuficiência hepática crônica grave não responsivos ao tratamento farmacológico. Após

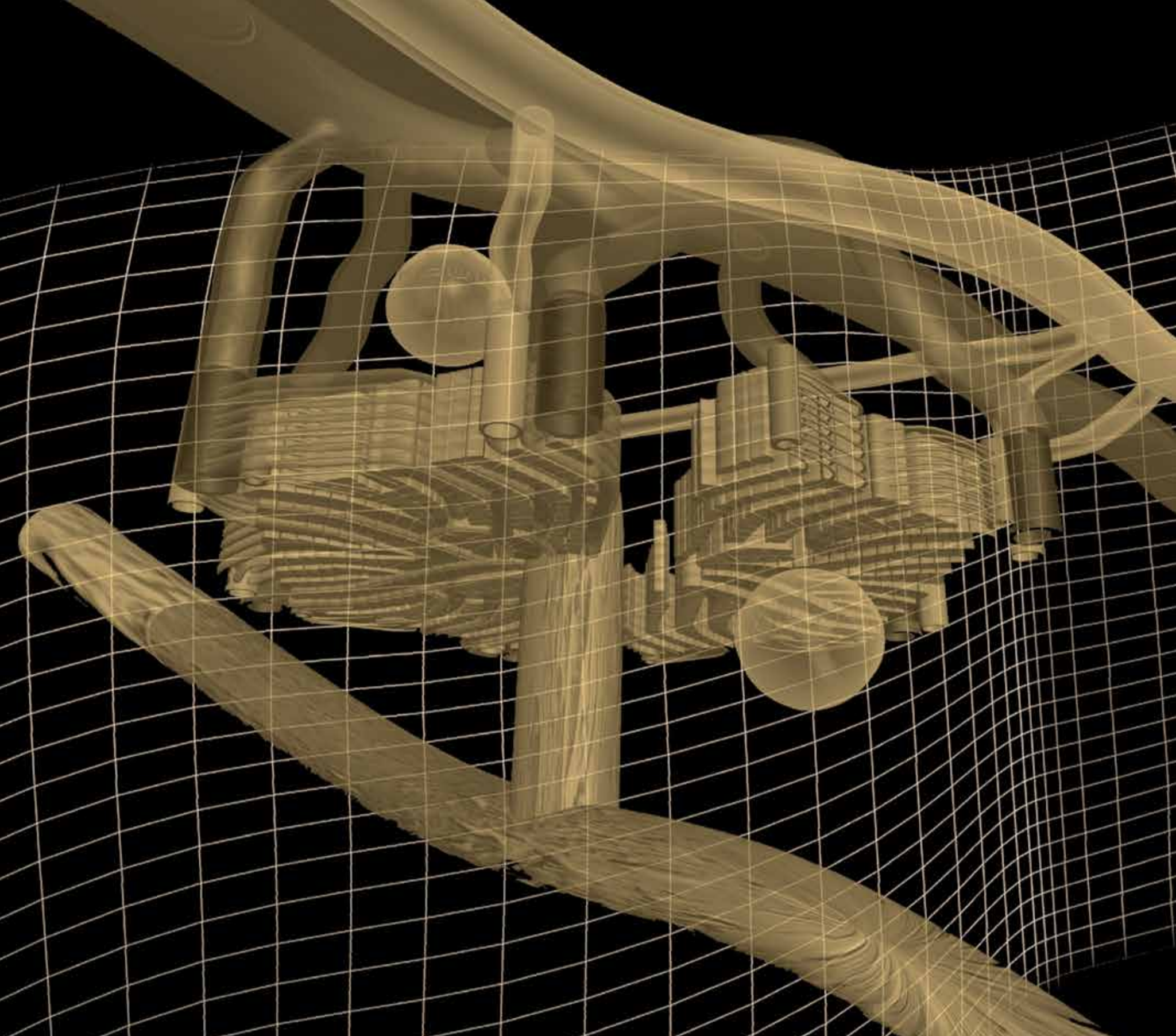
o transplante, não estão mais indicados os agentes terapêuticos para a doença de Wilson.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill,

- 2015.
2. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 3. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 5. Brunickardi, FC et al. *Schwartz's Principles of Surgery 10th edition*, McGraw-Hill Professional, 2015.
 6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
 7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
 8. Cox, DW. Genes of the copper pathway. *Am J Hum Genet* 1995; 56:828.
 9. Brewer, GJ, Yuzbasiyan-Gurkan, V. Wilson disease. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:139.
 10. Christodoulou, J, Danks, DM, Sarkar, B, et al. Early treatment of Menkes' disease with parenteral copper-histidine: Long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Genet* 1998; 76:154.
 11. Tumer, Z, Horn, N. Menkes' disease: Recent advances and new aspects. *J Med Genet* 1997; 34:265.
 12. Bull, PC, Thomas, CR, Rommens, JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes' gene. *Nat Genet* 1993; 5:327.
 13. Tanzi, IIE, Petrukhin, K, Chernov, I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes' disease gene. *Nat Genet* 1993; 5:344.
 14. Thomas, CR, Forbes, JR, Roberts, EA, et al. The Wilson disease gene: Spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995; 9:210.
 15. Nagano, K, Nakamura, K, Urakami, KI, et al. Intracellular distribution of the Wilson's disease gene product (ATPase7B) after in vitro and in vivo exogenous expression in hepatocytes from the LEC rat, an animal model of Wilson's disease. *Hepatology* 1998; 27:799.
 16. Nanji, MS, Nguyen, VT, Kawasoe, JH, et al. Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am J Hum Genet* 1997; 60:1423.
 17. Figus, A, Angius, A, Loudianos, G, et al. Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1318.
 18. Harris, ZL, Takahashi Y, Miyajima, H, et al. Aceruloplasminemia: Molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:2539.
 19. Sokol, R, Twedt, D, McKim, JM, et al. Oxidant injury to hepatic mitochondria in patients with Wilson disease and Bedlington terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology* 1994; 107:1788.
 20. Gu, M, Cooper, JM, Butler, P, et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease. *Lancet* 2000; 356:469.
 21. Sternlieb, I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson disease. *Gastroenterology* 1968; 5:354.
 22. Steindl, P, Ferenci, P, Dienes, HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease – a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113:212.
 23. Saito, T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1987; 146:261.
 24. Kraut, JR, Yogev, R. Fatal fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease. Criteria for diagnosis. *Clin Pediatr* 1984; 23:637.
 25. Kiss, JE, Berman, D, Van Thiel, D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. *Transfusion* 1998; 38:327.
 26. Hartleb, M, Zahorska-Markiewicz, B, Ciesielski, A. Wilson's disease presenting in sisters as fulminant hepatitis with hemolytic episodes. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:549.
 27. Walia, BN, Singh, S, Marwaha, RK, et al. Fulminant hepatic failure and acute intravascular haemolysis as presenting manifestations of Wilson's disease in young children. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4:370.
 28. Jackson, GH, Meyer, A, Lippmann, S. Wilson's disease. Psychiatric manifestations may be the clinical presentation. *Postgrad Med* 1994; 95:135.
 29. Kodama, H, Okabe, I, Yanagisawa, M. Does CSF copper level in Wilson disease reflect copper accumulation in the brain? *Pediatr Neurol* 1988; 4:35.
 30. Hartard, C, Weisner, B, Dieu, C, Kunze, K. Wilson's disease with cerebral manifestations: Monitoring therapy by CSF copper concentration. *J Neurol* 1993; 241:101.
 31. Davis, EJ, Borde, M. Wilson's disease and catatonia. *Br J Psychiatry* 1993; 162:256.
 32. Oder, W, Prayer, L, Grimm, G, et al. Wilson's disease: Evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions. *Neurology* 1993; 43:120.
 33. Morgan, HG, Steward, WK, Lowe, KG, et al. Wilson's disease and the Fanconi syndrome. *Q J Med* 1962; 55:361.
 34. Wiebers, DO, Wilson, DM, McLeod, RA, Goldstein, NP. Renal stones in Wilson's disease. *Am J Med* 1979; 67:249.
 35. Menerey, KA, Eider, W, Brewer, GJ. The arthropathy of Wilson's disease: Clinical and pathologic features. *J Rheumatol* 1988; 15:331.
 36. Brewer, GJ, Yuzbasiyan-Gurkan, V. Wilson disease. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:139.
 37. Steindl, P, Ferenci, P, Dienes, HP, et al. Wilson's disease in patient presenting with liver disease – a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113:212.
 38. Stremmel, W, Meyerrise, KW, Niederau, C, et al. Wilson disease: Clinical presentation, treatment and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115:720.
 39. Gibbs, K, Walshe, JM. A study of the caeruloplasmin concentrations found in 75 patients with Wilson's disease, their kinships and various control groups. *Q J Med* 1979;

- 48:447.
40. Dufour, JF, Kaplan, MM. Muddying the water: Wilson's disease challenges will not soon disappear. *Gastroenterology* 1997; 113:348.
 41. Cauza, E, Maier-Dobersberger, T, Polii, C, et al. Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *J Hepatol* 1997; 27:358.
 42. Frommer, EJ. Direct measurement of serum non-caeruloplasmin copper in liver disease. *Clin Chim Acta* 1976; 68:303.
 43. Martins da Costa, C, Baldwin, D, Portmann, B, et al. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson disease. *Hepatology* 1992; 15:609.
 44. Smallwood, RA, Williams, HA, Rosenoer, VM, Sherlock, S. Liver-copper levels in liver disease: Studies using neutron activation analysis. *Lancet* 1968; 2:1310.
 45. Faa, G, Nurchi, V, Deinelia, L, et al. Uneven hepatic copper distribution in Wilson's disease. *J Hepatol* 1995; 22:303.
 46. McDonald, JA, Snitch, P, Painter, D, et al. Striking variability of hepatic copper levels in fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7:396.
 47. Walshe, JM. Wilson disease presenting with features of hepatic dysfunction: A clinical analysis of eighty-seven patients. *Q J Med* 1989; 70:253.
 48. Jaffe, IA. Adverse effects profile of sulfhydryl compounds in man. *Am J Med* 1986; 80:471.
 49. Hall, CL, Jawad, S, Harrison, PR, et al. Natural course of penicillamine nephropathy: A long-term study of 33 patients. *Br Med J* 1988; 296:1083.
 50. Brewer, GJ, Terry, CA, Aisen, AM, Hill, GM. Worsening of neurologic symptoms in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44:490.
 51. Scheinberg IH, et al. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987; 317:209.
 52. Brewer, OJ, et al. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99:314.
 53. Brewer, GJ, Dick, RD, Johnson, VD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132:264.
-
- 



Cap.7

HEMOCROMATOSE

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA (HH)

INTRODUÇÃO

Trousseau foi o primeiro a descrever um caso de hemocromatose na literatura patológica francesa em 1865. Quase vinte e cinco anos depois, em 1889, von Recklinghausen, na Alemanha, foi o primeiro a utilizar o termo hemocromatose, pensando se tratar de um distúrbio hematológico que causava pigmentação cutânea. Entretanto, apenas em 1935, Sheldon deduziu que a hemocromatose se tratava de um distúrbio do metabolismo do ferro e que todas as manifestações da doença eram devidas a uma sobrecarga de depósito de ferro nos diversos órgãos.

Atualmente, utiliza-se o termo hemocromatose de forma genérica, em referência às condições que são marcadas pelo aumento progressivo dos estoques de ferro, com deposição deste metal nas células parenquimatosas do fígado, coração, hipófise, gônadas, pâncreas e outros órgãos, determinando dano estrutural e funcional.

Há várias diferentes entidades que podem causar hemocromatoses ditas secundárias. A nomenclatura e classificação dos estados de sobrecarga de ferro têm sido revistas após a identificação do gene da doença. Em uma das classificações propostas (**Tabela 1**), enumeram-se as formas familiares ou hereditárias de hemocromatose – ligadas ou não a mutações do gene HFE – e as formas ditas adquiridas de sobrecarga de ferro, entre as quais assumem importância as **anemias hemolíticas crônicas** e as **doenças hepáticas crônicas** que podem cursar com acúmulo de ferro, tais como a hepatite crônica C, a doença hepática alcoólica e a esteato-hepatite não alcoólica.

FISIOPATOLOGIA

O Conceito Fisiopatogênico

É fácil percebermos, analisando o metabolismo do ferro, que a etapa intestinal é a grande divisora de águas para a circulação do metal no organismo. Ao mesmo tempo em que é responsável diretamente pela absorção do ferro, é também a sua principal via de excreção.

Várias anormalidades metabólicas têm sido sugeridas para a patogênese do superacúmulo tissular de ferro na HH. **A hipótese mais aceita é a que descreve um aumento no transporte intestinal de ferro dos enterócitos para a corrente sanguínea.**

O aumento é provavelmente consequência de uma programação equivocada das células duodenais superficiais quando ainda se encontravam nas criptas, fazendo com que elas captassem ferro avidamente (como se houvesse uma deficiência orgânica de ferro). Além disso, foi demonstrado que a absorção de ferro é regulada por um transportador duodenal de metais chamado DMT-1 ou NRAMP-2. Zoller e colaboradores detectaram uma maior expressão do RNA-mensageiro do transportador DMT-1 na mucosa duodenal de indivíduos com HH, o que promoveria a maior captação duodenal de ferro.

Em indivíduos sem a doença, o conteúdo total de ferro no organismo é muito estável: cerca de 4 a 5 g. Entretanto, nos pacientes homocigóticos C282Y sintomáticos, o que geralmente ocorre entre os 40 e 60 anos de idade, os estoques de ferro oscilam entre 20 e 40 g. Isso ocorre porque na HH há uma hiperabsorção intestinal de ferro, muito acima das necessidades orgânicas. Os pacientes com HH têm, assim, uma **absorção aumentada de ferro a despeito de ingesta dietética com conteúdo normal do metal.**

Embora existam várias teorias fisiopatogênicas que se propõem a elucidar o mecanismo exato do descontrole na absorção intestinal de ferro da Hemocromatose, ainda hoje muitas dúvidas persistem, até porque grande parte do conhecimento acerca do metabolismo do ferro advém de estudos experimentais, carecendo, portanto, de confirmação de estudos em humanos.

A deposição excessiva de ferro nas células parenquimatosas, em especial do **fígado, pâncreas e coração** acaba por estimular a peroxidação lipídica e produção de radicais livres, lesando-as e promovendo fibrose progressiva.

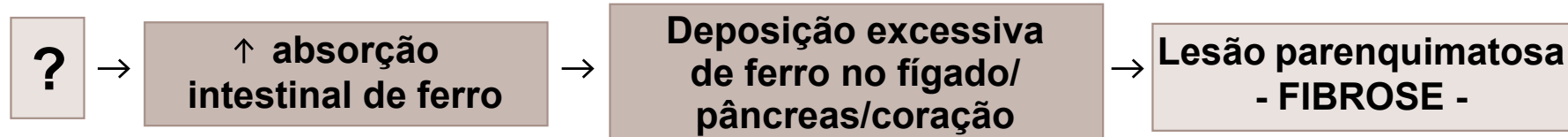


Fig.1: Fisiopatologia da HH.

Tab. 1

NOMENCLATURA E CAUSAS DE SOBRECARGA DE FERRO	
1. Formas Familiares ou Hereditárias de Hemocromatose	
1.1. Hemocromatose Hereditária Relacionada ao HFE	
A. Homozigose C282Y	
B. Heterozigose C282Y/H63D	
1.2. Hemocromatose Hereditária Não Relacionada ao HFE	
1.3. Hemocromatose Juvenil	
1.4. Sobrecarga Neonatal de Ferro	
1.5. Hemocromatose Autossômica Dominante (Ilhas Solomon)	
2. Formas Adquiridas de Sobrecarga de Ferro	
2.1. Anemias com acúmulo de ferro	
A. Talassemia Maior	
B. Anemia Sideroblástica	
C. Anemias Hemolíticas Crônicas	
2.2. Acúmulo Dietético de Ferro	
2.3. Doenças Hepáticas Crônicas	
A. Hepatite C	
B. Doença Hepática Alcoólica	
C. Esteato-hepatite Não Alcoólica	

SINTOMAS INESPECÍFICOS (Apresentação da Doença)

Astenia	Perda da Libido
Letargia	Impotência Sexual
Fadiga	Amenorreia
Artralgias	Hepatomegalia

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A HH é raramente diagnosticada antes dos 20 anos. A maioria dos pacientes sintomáticos encontram-se entre os 40 e 50 anos de idade ao diagnóstico. Embora o gene defeituoso seja igualmente distribuído entre homens e mulheres, a maioria das séries tem identificado mais homens do que mulheres em taxas que variam de 4 a 10:1, o que pode ser explicado pelas “perdas fisiológicas” de ferro através das menstruações e gestações.

O início da doença é insidioso, com sintomas inespecíficos que incluem astenia, letargia, fadiga, artralgias, perda da libido ou impotência sexual entre os homens, e amenorreia entre as mulheres.

A hepatomegalia está presente em cerca de 95% dos pacientes sintomáticos e geralmente precede o desenvolvimento de sintomas ou alterações dos testes de função hepática.

Com o decorrer do tempo, outros sintomas e sinais aparecem, tais como os que serão descritos a seguir:

1 - Dor Abdominal

Geralmente de caráter crônico, pode localizar-se em epigástrio e/ou quadrante superior direito, provavelmente em virtude da hepatomegalia e distensão da cápsula hepática que se instalam. A dor abdominal como sintoma inicial tem sido identificada nas diversas séries com frequências que variam entre 10 e 50%.

Casos raros de dor abdominal intensa aguda associada a choque circulatório têm sido rela-

tados. Várias etiologias já foram implicadas, incluindo peritonite bacteriana e sepse por bactérias Gram-negativas.

2 - Diabetes Mellitus

Embora depósitos de hemossiderina e fibrose sejam quase invariavelmente presentes no pâncreas e os maiores depósitos sejam encontrados nas células exócrinas, nenhuma evidência de insuficiência pancreática exócrina já foi documentada.

Por outro lado, 30 a 60% dos pacientes com HH avançada têm *diabetes mellitus*, sendo 70% insulino-dependentes. Tanto a resistência à insulina quanto a sua diminuição de produção são encontradas. A presença de diabetes piora o prognóstico.

3 - Outras Anormalidades Endócrinas

A **perda da libido** e a **atrofia testicular** são comuns em indivíduos sintomáticos e podem anteceder outras manifestações clínicas, principalmente em jovens. Da mesma forma, sintomas outros de hipogonadismo (como amenorreia) também podem ocorrer antes que se altere a função hepática.

4 - Manifestações Cardíacas

As manifestações cardíacas são aparentes em 20 a 30% dos portadores de HH. Em pacientes jovens, geralmente estão presentes no quadro inicial e constituem causa de morte frequente entre eles.

Clinicamente, constituem Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) com dilatação ventricular bilateral, embora características restritivas tenham sido descritas. Arritmias também ocorrem, sendo as extrassístoles ventriculares as mais frequentes. Entretanto, taquicardias ventricular e supraventricular, fibrilação ventricular e vários graus de bloqueios não são incomuns.

Mesmo nos casos avançados de ICC, pode-se obter boa resposta clínica após depleção de ferro através de programa de flebotomias em associação com deferoxamina.

5 - Hiperpigmentação Cutânea

A hiperpigmentação cutânea está presente na maioria dos pacientes sintomáticos, mas está ausente nos estádios mais precoces do acúmulo de ferro. A pigmentação geralmente é generalizada, mas comumente é mais acentuada na face, pescoço, faces extensoras dos antebraços, dorso das mãos, pernas, região genital e antigas cicatrizes. Ocorre principalmente por deposição de melanina na derme. Os depósitos de hemossiderina, quando presentes, são mais óbvios nas glândulas sudoríparas.

6 - Artropatia Hemocromatótica

Ocorre em torno de 50% dos indivíduos sintomáticos e pode representar a queixa inicial. Deve-se sempre suspeitar de HH nos casos de sinais e sintomas de osteoartrite antes de 40 anos de idade. Não está associada à extensão ou duração da sobrecarga de ferro e pode surgir ou se agravar mesmo após a remoção do excesso dos estoques férricos. É idêntica à os-

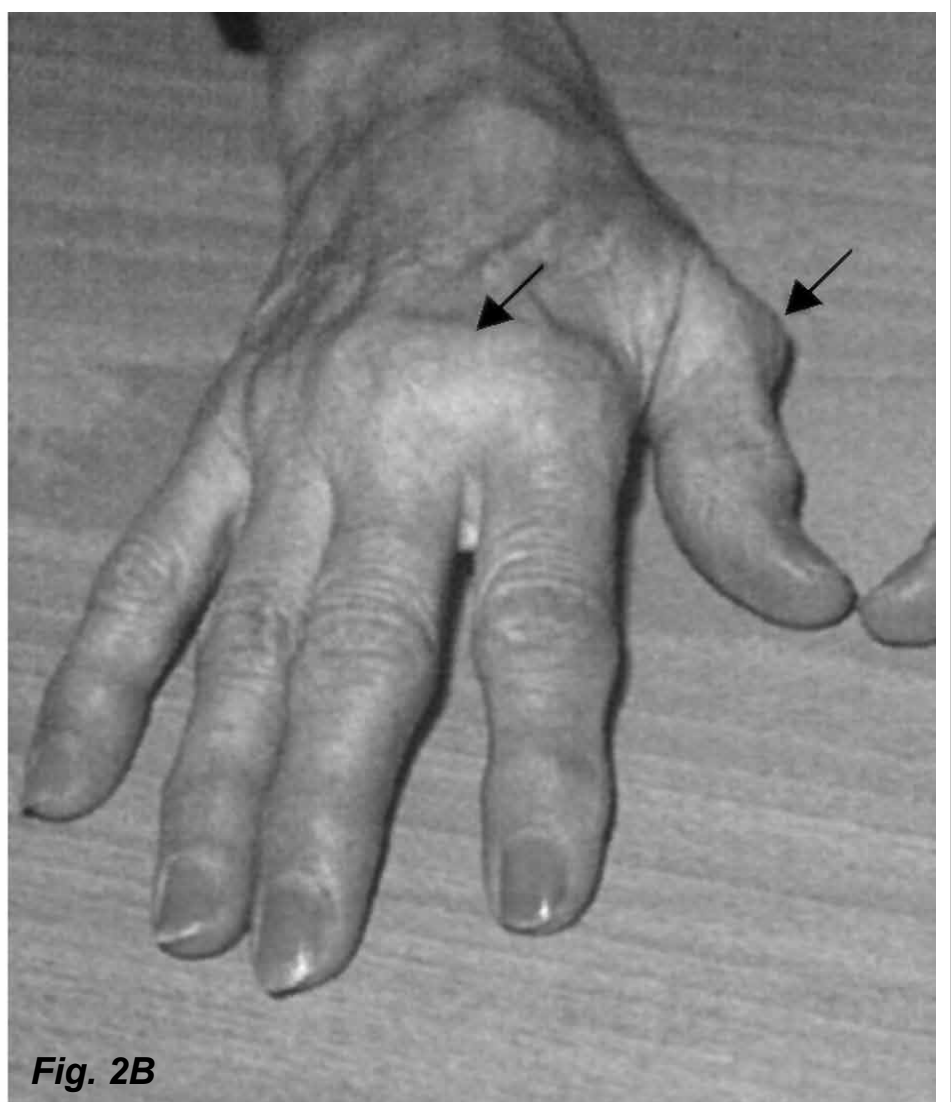
teoartrite degenerativa, exceto pelo achado frequente (50%) de deposição de pirofosfato cálcico (condrocalcinose – **FIGURA 2A**).

Qualquer articulação pode ser envolvida, mas o comprometimento mais característico se faz nas metacarpofalangeanas, principalmente na segunda e terceira articulações (**FIGURA 2B**). Embora o envolvimento seja geralmente simétrico, pode ser unilateral. A incidência e a gravidade aumentam com a idade, a despeito das flebotomias.

7 - Sinais de Insuficiência Hepática Crônica

Nas fases mais tardias da doença, podem ocorrer esplenomegalia, edemas, ascite, icterícia e outros sinais de insuficiência hepática crônica e hipertensão portal.

Sinais como eritema palmar, telangiectasias, rarefação de pelos e ginecomastia são descritos, embora sejam menos comuns do que em cirroses de outras etiologias. As manifestações de hipertensão portal podem também ocorrer, mas são menos frequentes do que na cirrose hepática alcoólica. A função hepática é geralmente bem conservada e os testes de função hepática podem ser normais, a despeito de grandes concentrações de ferro hepático e fibrose.



8 - Predisposição a Infecções

Há uma maior predisposição a infecções, notadamente por *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes* e *Pasteurella pseudotuberculosis*.

Especula-se que a maior oferta de ferro não ligado a transferrina e uma possível disfunção dos linfócitos CD8 e macrófagos possam ter algum papel nesta predisposição.

A frequência dos achados clínicos em 212 pacientes italianos com HH na presença ou ausência de cirrose hepática está relatada na

Tabela 2. A hepatomegalia e a pigmentação cutânea foram os sinais mais prevalentes tanto em cirróticos como entre os não cirróticos. Por outro lado, o diabetes, o hipogonadismo, o envolvimento cardíaco e a artropatia foram bem mais comuns nos pacientes cirróticos.

DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos classicamente aceitos na HH são os seguintes:

1 - Alterações na cinética de ferro (aumento de IST/transferrina).

- 2 - Ferro hepático corável graus 3 ou 4 (em 4 cruzes).
- 3 - Concentração hepática de ferro superior a 80 $\mu\text{mol/g}$ tecido seco.
- 4 - Índice hepático de ferro superior a 1,9.

Contudo, nota-se que 3 dos 4 critérios clássicos são dependentes da realização de biópsia hepática, a qual, após o advento do teste genético, torna-se desnecessária em grande parte dos casos. Além disso, apesar do total de ferro removido por flebotomias ser uma boa medida dos estoques corporais, é um parâmetro retrospectivo.

Sendo assim, os critérios diagnósticos acima descritos muitas vezes não propiciam o diagnóstico precoce da expressão fenotípica da doença, o qual é fundamental para a melhoria do prognóstico destes pacientes, como será discutido adiante. Para isso, faz-se necessário seguir uma estratégia diagnóstica eficaz, a qual envolve três passos, a saber:

Primeiro Passo: Há Suspeita Clínica de Hemocromatose Hereditária?

O diagnóstico de HH em um homem de meia-idade com sinais de cirrose, com hiperpigmentação cutânea e diabetes (chamado pelos franceses de “diabetes bronzeado”), possivelmente associado com insuficiência gonadal ou ICC, é relativamente simples, mas deve ser considerada uma falha diagnóstica.

Na verdade, a suspeita diagnóstica de HH deverá ser considerada em homens ou mulheres, em qualquer idade na vida adulta, quando estiverem presentes Astenia crônica imotivada e/ou Artralgia e/ou Aminotransferases elevadas sem motivo aparente, principalmente quando a elevação for inferior a três vezes o limite superior da normalidade: é a “**Regra dos 3 As**”. A “Regra dos 3 As” é uma simplificação de raciocínio clínico cujo maior ensinamento é ampliar a noção de inespecificidade da apresentação clínica inicial dos pacientes com HH, visando ao aumento da sensibilidade do exame clínico para o diagnóstico daquela doença.

Segundo Passo: Há Anormalidades Bioquímicas do Metabolismo do Ferro?

Uma vez identificado o paciente com suspeita clínica de HH, é necessário investigar os três principais parâmetros do metabolismo do ferro, que são o Ferro sérico, o Índice de Saturação de Transferrina (IST) e a Ferritina sérica.

a) Ferro Sérico: o ferro sérico, cujos níveis normais situam-se em torno de 20 $\mu\text{mol/L}$, tendendo a maiores valores entre os homens, geralmente possui níveis acima de 30 $\mu\text{mol/L}$ nas sobrecargas de ferro. Entretanto, por ser um índice muito sensível a variações por alterações intralaboratoriais, circadianas e ao longo do ciclo menstrual, praticamente só tem utilidade para o cálculo do IST.

b) Índice de Saturação da Transferrina (IST): o IST é o teste isolado mais sensível para a identificação fenotípica de homozigotos para HH. É calculado a partir do quociente entre o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro, multiplicado por 100. O valor normal do IST situa-se entre 30 e 40%, sendo geralmente maior que 60% nos homens e maior que 50% nas mulheres com HH clínica. É um índice mais estável que o ferro sérico e mais precoce, já que frequentemente se eleva já na adolescência dos pacientes com HH. É sabido que o IST é mais sensível para o diagnóstico de HH do que a ferritina sérica, a qual só se torna elevada na presença de grandes acúmulos de ferro.

c) Ferritina: a ferritina sérica reflete os estoques de ferro, estando, em indivíduos normais, na faixa entre 10 e 300 $\mu\text{g/L}$. Não há variação diurna significativa e os valores são maiores nos homens. Devemos lembrar, entretanto, que na HH, principalmente em adolescentes, a ferritina sérica poderá estar normal... Quando em níveis superiores a 1.000 $\mu\text{g/L}$, a ferritina pode sugerir a presença de fibrose, principalmente quando há história de ingestão etílica superior a 60 g etanol/dia, hepatomegalia e/ou aumento de transaminases. Também é importante ressaltar que a ferritina sérica é uma proteína de reação de fase aguda, podendo estar elevada em infecções, processos inflamatórios ativos e neoplasias malignas.

A combinação de IST aumentado e ferritina sérica também aumentada em um indivíduo saudável tem sensibilidade de 93% para o diagnóstico de HH. Por outro lado, em um indivíduo com mais de 35 anos, o valor preditivo negativo dos dois testes associados é de 97%. Em um estudo australiano, a sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de um IST acima de 50% para a detecção de homozigose para C282Y foi, respectivamente, 94%, 96% e 6%.

Terceiro Passo: Há Hemocromatose?

O terceiro passo consiste em provar a existência de HH, o que poderá ser feito através de duas vias confirmatórias, na dependência da disponibilidade ou não de testes genéticos.

a) Via Confirmatória Clássica: a via confirmatória clássica compreende a feitura de biópsia hepática naqueles indivíduos com indícios clínicos e/ou laboratoriais de sobrecarga de ferro. A histologia hepática é essencial para: (1) confirmar a sobrecarga férrica; (2) identificar o padrão característico de distribuição periportal e hepatocítica dos depósitos de ferro; (3) promover uma avaliação semiquantitativa do excesso de ferro; e (4) detecção de lesões pré-malignas potenciais, como por exemplo, focos livres de depósitos de ferro.

b) Nova Via Confirmatória: é baseada na detecção da mutação C282Y por técnica baseada em Reação de Cadeia de Polimerase (PCR). A genotipagem para a mutação C282Y é um tes-

te útil no diagnóstico de HH na prática clínica, com uma sensibilidade de cerca de 90% e uma especificidade de 100%. Quando é determinada a homozigose para a mutação C282Y, isto é, C282Y +/+, é feito o diagnóstico de HH.

Assim, resta-nos avaliar o grau de excesso de ferro: além dos achados clínicos sugestivos, esta avaliação é essencialmente baseada no grau de hiperferritinemia e, se disponível, em dados de Ressonância Nuclear Magnética (RNM – hipossinal hepático em T2). A biópsia hepática ficaria então restrita aos casos nos quais haja suspeita significativa de uma sobrecarga de ferro suficientemente grande que possibilite a existência de dano hepático: fibrose ou mesmo cirrose.

Dessa forma, a maior mudança estratégica entre as duas vias confirmatórias é a realização de biópsia hepática, na nova via, mais com objetivos prognósticos do que diagnósticos. Entretanto, há alguma discussão quanto aos limites daqueles sinais preditivos de dano hepático. Parece haver consenso quanto aos valores de ferritina sérica $> 1.500 \mu\text{g/L}$ e estimativa de índice hepático de ferro por RNM $> 500 \mu\text{mol/g}$ tecido hepático seco, principalmente quando há hepatomegalia e hipertransaminasemia.

Na prática, é importante ressaltar que a biópsia hepática deverá sempre ser considerada quando houver suspeitas suficientes de superacúmulo de ferro, a despeito de testes genéticos negativos.

Tab. 2

ACHADOS CLÍNICOS	PACIENTES NÃO CIRRÓTICOS (N = 66)	PACIENTES CIRRÓTICOS (N = 146)
Hepatomegalia	50%	87%
Pigmentação Cutânea	15%	45%
Diabetes	11%	38%
Hipogonadismo	11%	29%
Envolvimento Cardíaco	5%	27%
Envolvimento Articular	5%	17%
Hipertensão Portal	1%	31%

1 - Exames Complementares

Os exames complementares utilizados na avaliação da HH estão descritos na **Tabela 3**.

O ferro hepático corável pela coloração de Perls ou “Azul da Prússia” só assume importância quando acima de +++/4 mantendo, entretanto, especificidade apenas relativa. Se a histologia e as colorações especiais para

ferro sugerem HH, deve-se proceder à dosagem do ferro hepático. Na doença não complicada, a fibrose e a cirrose comumente só são vistas quando as concentrações de ferro hepático excedem a $20.000 \mu\text{g/g}$ tecido seco ou acima de $500 \mu\text{mol/g}$ tecido seco², exceto quando há cofatores como o etilismo, quando pode ocorrer dano hepático significativo em concentrações de ferro bem inferiores àquelas.

Tab. 3: Exames complementares na hemocromatose.

Exames	Valores normais	Hemocromatose
IST (%)	20 a 40	45-100
Ferritina Sérica (ng/ml):		
- Homens	25 a 400	500 a 3.000
- Mulheres	11 a 120	250 a 3.000
Ferro Hepático Corável (Perls)	0 a ++	+++ a ++++
Ferro Hepático:		
- mg/g tecido seco	300 a 1.800	3.000 a 40.000
- mmol/g tecido seco	5 a 27	> 80
Índice de Ferro Hepático (mmol/g tecido seco, idade em anos)	< 1,1	> 1,9
Colágeno Sérico Tipo IV	< 115 ng/ml	> 115 ng/ml

Outro marcador importante de fibrose é a concentração sérica de colágeno tipo IV, a qual estando em níveis superiores a 115 ng/ml é 100% sensível e 69% específica na detecção de fibrose grave (grau 3) e cirrose em indivíduos com HH.

O Índice Hepático de Ferro (IHF) é outro importante exame na avaliação dos estados de sobrecarga de ferro. É calculado dividindo-se o ferro hepático (em mmol/g) pela idade do paciente em anos e se baseia no fato de que, nos homozigotos

para a mutação C282Y, a deposição de ferro no fígado vai aumentando proporcionalmente à idade do paciente, o que não ocorre com os heterozigotos e nas doenças que se acompanham de alguma sobrecarga secundária de ferro.

Na HH, o IHF é maior que 1,9. Nos pacientes com hepatopatia alcoólica é inferior a 1,5 e, nos indivíduos normais, entre 0,7 e 1,1. Para os indivíduos com IHF entre 1,5 e 1,8 há necessidade de avaliação mais rigorosa, já que muitos hemo-

cromatóticos jovens ou do sexo feminino têm índices dentro desses limites. Vale ressaltar que 10 a 20% dos pacientes homozigóticos C282Y com HH clínica possuem IHF inferior a 1,9.

A estimativa da concentração hepática de ferro através de Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é um método promissor, embora careça, com a tecnologia atual, de sensibilidade para o diagnóstico de concentrações não muito elevadas

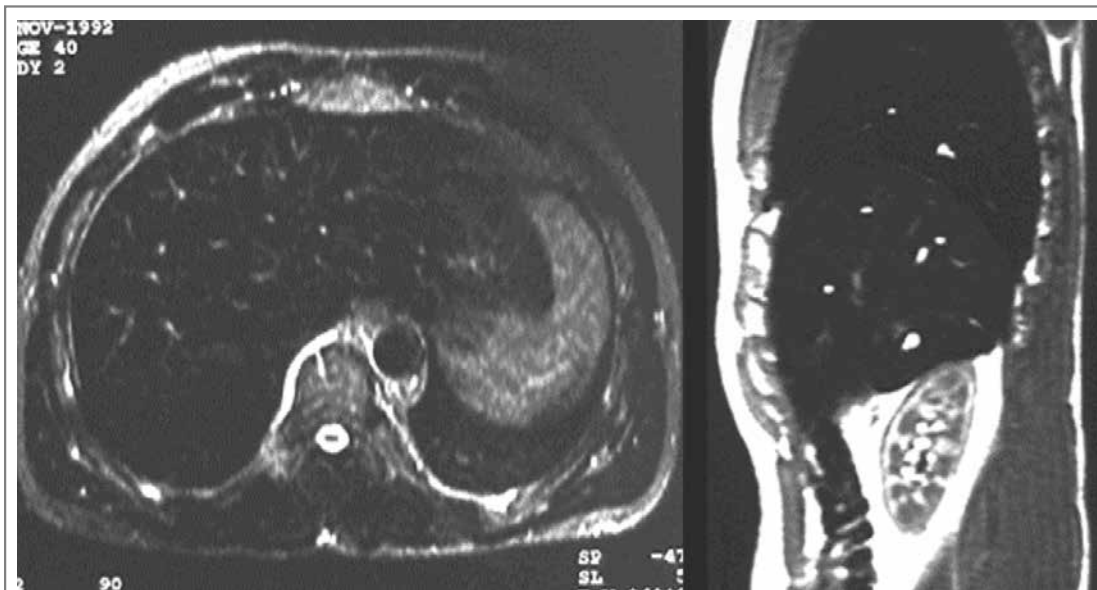


Fig. 3: HH vista à RNM. Imagens axiais e sagitais em T1 e T2 do abdome superior, mostrando hipossinal evidente em todo o parênquima hepático.

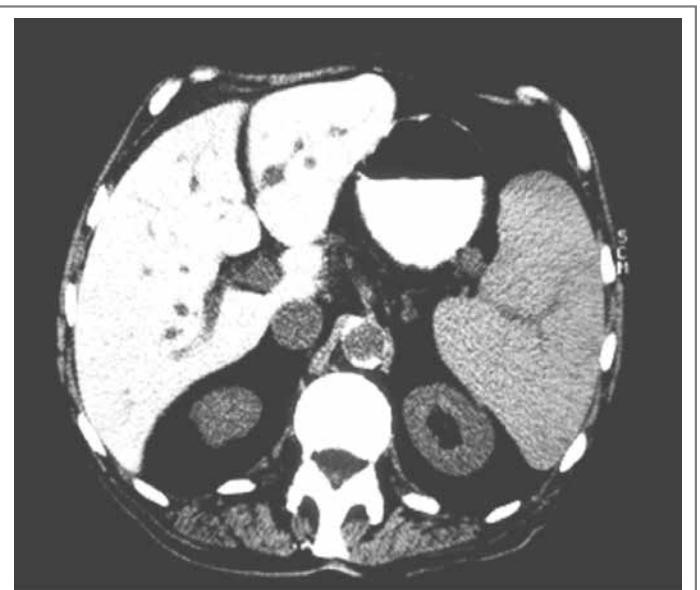


Fig. 4: TC de abdome superior mostrando grande atenuação do parênquima hepático, o qual normalmente possui uma atenuação semelhante ao parênquima esplênico. Sinais semelhantes são vistos na toxicidade por amiodarona.

de ferro hepático (**FIGURAS 3 e 4**).

2 - Rastreamento

O rastreamento de HH em indivíduos que se apresentam para um exame médico de rotina deve inicialmente compreender a determinação de IST o qual, se acima de 45%, mesmo após repetição, deverá estimular prosseguimento da investigação.

O *screening* familiar entre parentes de primeiro grau e, se possível, entre os de segundo grau de pacientes sabidamente portadores de HH deverá ser feito com teste genético para a detecção da mutação C282Y e, em caso de homozigose, avaliar-se-iam os índices do metabolismo do ferro e enzimas hepáticas. Não se justifica o teste genético em parentes com idade inferior a dez anos.

O rastreamento para HH na população geral é uma questão mais controversa. Entretanto, vários estudos têm demonstrado que este rastreamento é altamente custo-eficaz. Aparentemente, ainda não foi definido o papel dos testes genéticos no diagnóstico populacional da doença, em virtude da ausência de análises adequadas de custo-benefício e as recentes dúvidas quanto à possibilidade de discriminação genética. Uma abordagem mais prática e consensual é a de analisar o metabolismo do ferro através do IST e ferritina sérica como exames iniciais. Provavelmente, a faixa etária ideal para esse rastreamento encontra-se entre 18 e 30 anos, faixa na qual a doença é provavelmente detectável por testes séricos do ferro na maioria dos pacientes antes de haver fibrose hepática significativa ou outros danos orgânicos. Assim, o teste genético estaria reservado àqueles com IST maior que 45% e/ou ferritina

sérica maior que 300 µg/L.

Apesar de alguns autores defenderem a pesquisa ostensiva em subgrupos supostamente com maior risco de HH, como os diabéticos e os pacientes com miocardiopatia dilatada ou artrite de origem desconhecida, este “*screening* dirigido” sofre algumas críticas por outros autores. Como exemplo, citamos um recente estudo neozelandês que demonstrou prevalências equivalentes de mutações do gene HFE entre diabéticos e a população geral, não referendando o rastreamento dirigido para pacientes diabéticos.

T R A T A M E N T O

Além das medidas direcionadas à retirada do excesso corporal de ferro, que serão descritas a seguir, o tratamento das disfunções cardíacas pode requerer glicosídeos, o diabetes pode necessitar de insulina em cerca de 70% dos pacientes, o hipotireoidismo requer reposição de hormônio tireoidiano, a impotência sexual pode ser aliviada com o uso de andrógenos e a artropatia poderá ser tratada com anti-inflamatórios não hormonais.

1 - Orientações Gerais

Os pacientes com hemocromatose devem evitar suplementos de ferro (antianêmicos ou parenterais (antianêmicos ou polivitamínicos enriquecidos com ferro), vitamina C (que aumenta a absorção intestinal de ferro) e ingestiva excessiva de carne vermelha (uma rica fonte de ferro ligado ao heme). Além disso, estes pacientes não devem ingerir bebidas alcoólicas

(que podem acelerar o dano hepático) e frutos do mar, principalmente ostras cruas, já que têm sido descritos casos de infecções fatais por ostras contaminadas com *Vibrio vulnificus* em pacientes com HH.

2 - Flebotomias

A remoção de ferro através de flebotomias (sangrias) ainda é a principal ferramenta terapêutica para a HH, com indícios evidentes de melhora da sobrevida em vários estudos. O tratamento visa apenas os homozigotos e tem por finalidade esgotar os estoques aumentados de ferro, procurando levá-los aos seus níveis normais.

A maioria dos autores preconiza um programa semanal ou quinzenal de flebotomias, de acordo com a tolerância de cada indivíduo (menor nos indivíduos idosos). O programa terá a duração de alguns meses até 2 a 3 anos, conforme a precocidade do diagnóstico e do tratamento. Cada sangria de 500 ml de sangue total proporciona uma perda de cerca de 250 mg de ferro. Realizam-se 1 a 2 flebotomias por semana até que os estoques em excesso de ferro sejam esgotados. É aconselhável proceder-se à dosagem de ferritina sérica e IST a cada 2 a 3 meses ou a cada 1 a 2 g de ferro removido (1 g ferro corresponde, aproximadamente, a 4 sangrias), a fim de acompanhar o retorno ao normal dos estoques férricos. No início, a ferritina pode oscilar muito, para em seguida cair progressivamente. Já o IST não é um bom parâmetro para avaliação durante o programa de sangrias já que tem uma tendência a se manter elevado até que os estoques se aproximem dos limites inferiores da normalidade. Quando isso ocorre, a ferritina apresenta-se abaixo de 30 a 50 ng/ml, o IST é inferior a 50% e a hemoglobina (que deverá ser dosada a cada sangria) encontra-se em torno de 11 g/dl, sem tendência a se elevar de imediato com a suspensão do tratamento. Quando esses parâmetros são alcançados, o objetivo passa a ser o de evitar o reacúmulo, sendo suficiente, em geral, uma sangria de 500 ml a cada 3 a 4 meses por toda a vida, embora alguns indivíduos possam requerê-las em intervalos mais curtos.

O sangue retirado poderá ser utilizado em bancos de sangue, desde que sejam excluídas as doenças hemotransmissíveis potenciais.

Em pacientes cirróticos e com hipoproteinemia, a eritrocitaférese com reinfusão de plasma centrifugado representa válida alternativa.

3 - Deferoxamina/Deferiprone

A deferoxamina é um agente quelante do ferro introduzido na prática clínica há mais de 20 anos. Entretanto, não é recomendada habitualmente no tratamento da HH já que é uma droga de alto custo, de administração trabalhosa (geralmente como infusão subcutânea contínua em um período de 12 horas por 4 a 6 dias por

semana através de uma bomba especial portátil) e, sozinha, é praticamente ineficaz neste tipo de doença, pois possibilita a excreção diária de apenas 20 a 90 mg de ferro. Além disso, existem complicações potenciais com o uso crônico da deferoxamina tais como infecções por *Yersinia spp*, lesões retinianas e de nervo acústico.

A deferoxamina poderá ser útil, todavia, como coadjuvante das flebotomias em alguns casos de HH com cardiopatia ou naqueles indivíduos que não toleram o programa de sangrias.

O deferiprone, um quelante oral do ferro, é atualmente liberado para uso clínico somente na Índia, para o tratamento das sobrecargas secundárias de ferro, principalmente nos casos associados à Talassemia Maior. A eficácia a curto prazo é similar à da deferoxamina, mas a eficácia a longo prazo é controversa. Alguns estudos têm relatado diminuição na ferritina sérica, outros não mostraram benefício algum ou mostraram até mesmo uma aceleração da fibrose hepática com o seu uso em pacientes com Talassemia Maior. Por esse motivo e por potenciais efeitos colaterais graves, não é recomendado seu uso no tratamento da HH.

4 - Transplante Hepático

O Transplante Ortotópico de Fígado (TOF) tem sido recomendado para os casos de cirrose terminal. Entretanto, é importante ressaltar que vários estudos têm demonstrado que os hemocromatóticos apresentam uma mortalidade pós-transplante muito maior que os outros tipos de cirrose, provavelmente em decorrência de cardiopatias concomitantes e intercorrências infecciosas. A sobrevida em 1 ano após TOF para pacientes com HH é de cerca de 50%, o que é muito inferior à sobrevida após TOF por outras etiologias.

5 - Resposta ao Tratamento

O tratamento não reverte a cirrose já estabelecida, mas proporciona uma nítida melhora clínica e laboratorial da disfunção hepática presente. Ele reduz também a dependência à insulina dos pacientes com *diabetes mellitus*, melhora a pigmentação anormal da pele, os distúrbios cardíacos determinados pela síndrome, o mal-estar geral, a astenia e as dores abdominais, se já presentes.

Por outro lado, as flebotomias não melhoram o hipogonadismo e suas consequências, não impedem o aparecimento e a progressão da artropatia e não impedem o surgimento de Carcinoma Hepatocelular (CHC).

PROGNÓSTICO

O prognóstico da HH parece depender diretamente da quantidade (e, provavelmente, da duração) do acúmulo de ferro. Pacientes que são depletados durante os primeiros 18 meses

de tratamento têm melhor prognóstico.

A expectativa de vida é normal se as flebotomias forem iniciadas antes do surgimento de cirrose e, mesmo nos cirróticos, a taxa de sobrevivência em 10 anos, após normalização dos estoques de ferro, é de 80%, superior ao que ocorre em outras formas de cirrose hepática.

O prognóstico é mais grave quando há cirrose hepática ao diagnóstico, *diabetes mellitus*, mas não é influenciado pelo sexo ou pela existência de artropatia.

Existem várias evidências provenientes de estudos experimentais e em humanos que sustentam o papel carcinogênico do ferro, tanto a forma livre do íon quanto o ferro ligado à transferrina.

O risco de morte por CHC de um indivíduo com HH é 100 vezes maior que o risco na população geral. Além disso, muitos casos de CHC ocorrem vários anos após a depleção adequada dos estoques de ferro por flebotomias.

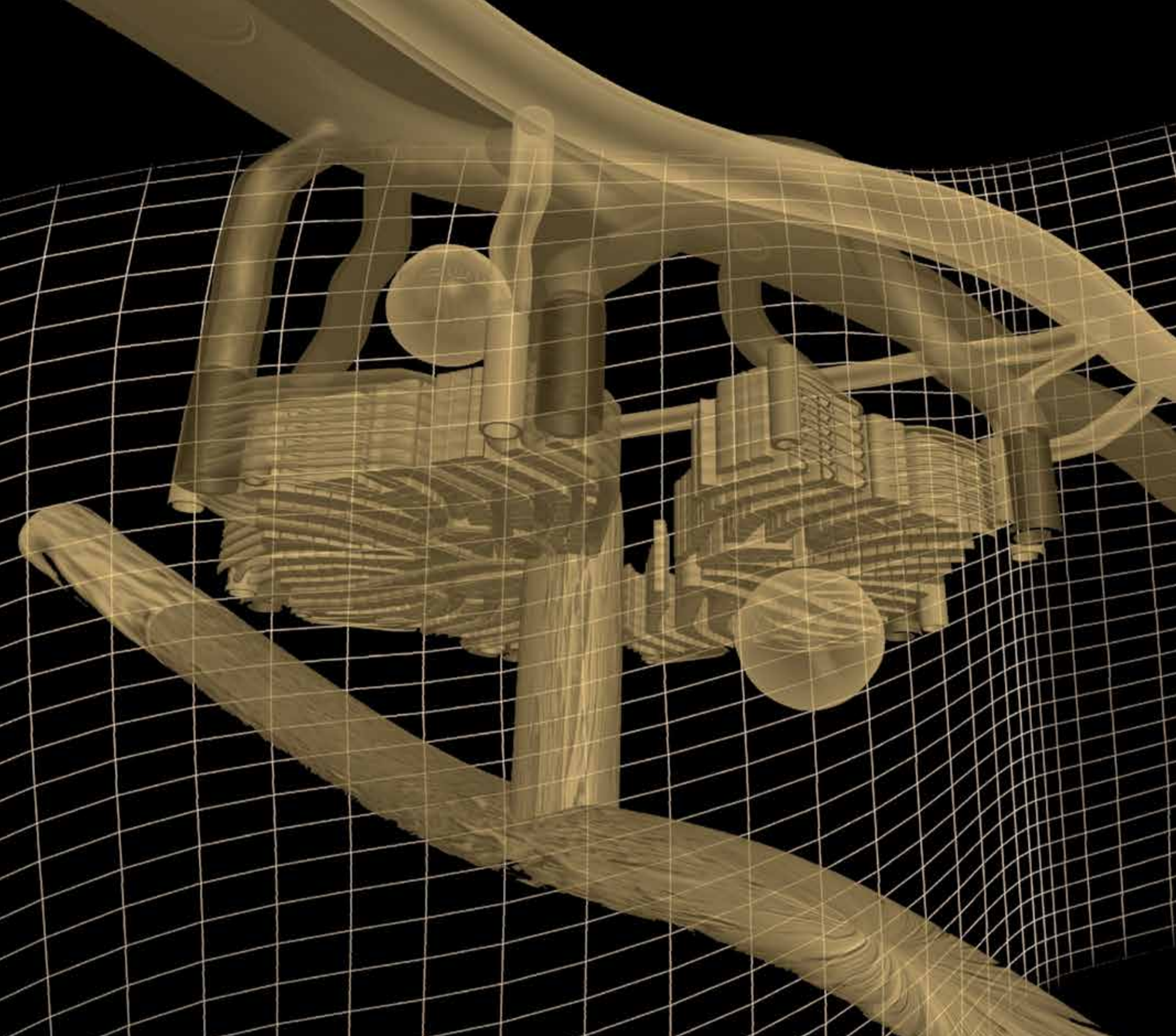
Vale ressaltar que a sobrecarga de ferro parece contribuir para o desenvolvimento de CHC em indivíduos com cirrose hepática causada por infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

O rastreamento ideal de CHC em portadores de HH ainda está por ser definido. Entretanto, estudos preliminares prospectivos multinacionais têm mostrado que o rastreamento semestral com USG e dosagem de alfafetoproteína pode detectar tumores de até 1 cm de diâmetro.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Brunicki, FC et al. *Schwartz's Principles of Surgery 10th edition*, McGraw-Hill Professional, 2015.
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
8. Theil, EC. The IRE (iron regulatory element) family: Structures which regulate mRNA translation or stability. *Biofactors* 1993; 4:87.
9. Sahlstedt, L, Ebeling, F, Von Bonsdorff, L, et al. Non-transferrin-bound iron during allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001; 113:836.
10. Hebbel, RP. Auto-oxidation and a membrane-associated "Fenton reagent": A possible explanation of membrane lesions in sickle erythrocytes. *Clin Haematol* 1985; 14:129.
11. Smith, LH Jr. Overview of hemochromatosis. *West J Med* 1990; 153:296.
12. Smith, LH Jr. Pumping iron. *West J Med* 1995; 162:370.
13. Edwards, CQ, Kushner, JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1616.
14. Lynch, SR, Skikne, BS, Cook, JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood* 1989; 74:2187.
15. Pippard, MJ. Detection of iron overload. *Lancet* 1997; 349:73.
16. Edwards, CQ, Griffen, LM, Goldgar, D, et al. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318:1355.
17. Tran, TN, Eubanks, SK, Schaffer, KJ, et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997; 90:4979.
18. Beutler, E, Felitti, V, Gelbart, T, Ho, N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med* 2000; 133:329.
19. Bacon, BR. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997; 113:995.
20. Moirand, R, Mortaji, AM, Loreal, O, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997; 349:95.
21. Di Bisceglie, AM, Axiotis, CA, Hoofnagle, JH, Bacon, BR. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102:2108.
22. Bacon, BR, Faravesh, MJ, Janney, CG, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103.
23. Chapman, RW, Morgan, MY, Laulicht, M, et al. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982; 27:909.
24. Finch, CA, Bellotti, V, Stray, S, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145:657.
25. Conte, D, Manachino, D, Colli, A, et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128:30.
26. Angelucci, E, Giovagnoni, A, Valeri, G, et al. Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron. *Blood* 1997; 90:4736.
27. Bonkovsky, HL, Rubin, RB, Cable, EE, et al. Hepatic iron concentration: Noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212:227.
28. Ludwig, J, Batts, KP, Moyer, TP, et al. Liver biopsy diagnosis of homozygous hemochromatosis: A diagnostic algorithm. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:263.
29. Kowdley, KV, Trainer, TD, Saltzman, JR, et al. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997; 113:1270.
30. Guyader, D, Jacquelinet, C, Moirand, R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 115:929.
31. Bacon, BR, Olynyk, JK, Brunt, EM, et al. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999; 130:953.

32. Bacon, BR, Sadiq, S. Hereditary hemochromatosis: Presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:784.
33. Barton, JC, Preston, BL, McDonnell, SM, Rothenberg, BE. Severity of iron overload in hemochromatosis: Effect of volunteer blood donation before diagnosis. *Transfusion* 2001; 41:123.
34. Moirand, R, Jouanolle, AM, Brissot, P, et al. Phenotypic mutations of HFE mutations: A French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999; 116:372.
35. Franks, AL, Burke, W. Will the real hemochromatosis please stand up? (editorial). *Ann Intern Med* 1999; 30:1018.
36. Bulaj, ZJ, Griffin, LM, Jorde, LB, et al. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1996; 335:1799.
-



Cap.8

HEPATOPATIA
MEDICAMENTOSA

HEPATOPATIA MEDICAMENTOSA

INTRODUÇÃO

O objetivo primordial deste capítulo é que o aluno tenha conhecimento das principais drogas capazes de causar lesão hepática, sabendo algumas particularidades de cada uma, como o tipo de lesão instalada. Por exemplo, o paracetamol em altas doses pode provocar necrose de hepatócitos na região centrolobular, eventualmente levando à insuficiência hepática fulminante; já os anticoncepcionais podem ser associados à colestase intra-hepática, por alterarem os mecanismos de secreção dos sais biliares na membrana dos canalículos biliares.

A definição de “hepatopatia medicamentosa” é bastante abrangente: *qualquer grau de alteração hepática que tenha relação com o uso de alguma droga deve ser inserido neste conceito!* Assim, podemos afirmar que o número de drogas e toxinas que pode levar à injúria hepática é muito grande. Em termos epidemiológicos, a real incidência de hepatopatia farmacoinduzida não pode ser determinada, pois na maioria das vezes essas alterações são assintomáticas e passam despercebidas (acredita-se que menos de 10% dos casos sejam detectados). Lesões mais significativas, por outro lado, recentemente tiveram sua incidência estimada em países como a Inglaterra: estima-se que ocorram cerca de 22 casos de hepatopatia medicamentosa para cada 1 milhão de pacientes-ano naquele país. Mas atenção: não podemos generalizar esta última cifra! Em países em desenvolvimento (como o Brasil), acredita-se que o número de casos de hepatopatia farmacoinduzida seja ainda menor, e relacione-se a um número mais restrito de drogas...

Os agentes químicos industriais, os alcaloides vegetais, as microtoxinas de ocorrência natural e as drogas utilizadas no tratamento das diversas doenças (tanto em doses farmacológicas quanto na *overdose*) são os principais agentes

implicados. Os hepatócitos (lesão hepatocelular), o fluxo biliar (lesão colestática) e as estruturas vasculares podem ser comprometidos em combinações variadas.

Os mecanismos que levam à lesão envolvem efeito direto do agente ou reação “idiossincrásica” (própria) do indivíduo. Esta última resposta pode ser desencadeada por reação imunológica “contra” o fígado, induzida pela formação de *neoantígenos* compostos por moléculas do parênquima hepático combinadas à droga em questão ou seus metabólitos, ou por diferenças individuais na metabolização do agente (componente genético), fenômeno que induz a formação de metabólitos tóxicos. Por motivos desconhecidos, as hepatopatias medicamentosas são mais frequentes no sexo feminino...

A apresentação clinicolaboratorial pode variar desde anormalidades assintomáticas nas provas de função hepática até a necrose hepática maciça e fatal. A hepatite viral e a obstrução biliar podem ser simuladas pelas reações medicamentosas hepatotóxicas, e a exposição a determinados agentes também pode resultar em hepatite crônica, cirrose e tumores hepáticos.

QUADRO DE CONCEITOS I

O que é “hepatopatia medicamentosa”?

Por *hepatopatia medicamentosa* entendemos QUALQUER alteração hepática relacionada ao uso de uma droga (ex.: aumento de aminotransferases ou enzimas biliares), tenha esta alteração um caráter assintomático ou mesmo se expresse na forma de uma insuficiência hepática fulminante, subfulminante ou crônica. As hepatopatias medicamentosas podem ser decorrentes de toxicidade direta (dose-dependente e previsível) ou então serem mediadas pelo fenômeno de *idiossincrasia*, isto é, dose-independentes, imprevisíveis e, em geral, geneticamente determinadas...

Tab. 1: Classificação da hepatopatia farmacoinduzida.

CATEGORIA	EXEMPLOS
Necrose zonal	Acetaminofeno, tetracloreto de carbono, sinvastatina
Hepatite inespecífica	AAS, oxacilina
Reação semelhante à hepatite viral	Halotano, isoniazida, fenitoína, diclofenaco
Semelhante à hepatite autoimune (ataque contra antígenos de superfície das células hepáticas, com formação de autoanticorpos – FAN, antimúsculo liso)	Metildopa, nitrofurantoína, diclofenaco, fenofibrato, fenitoína, propiltiouracil, lovastatina
Colestase não inflamatória	Estrogênios, esteroides 17-alfa-substituídos
Lesão inflamatória dos pequenos ductos (síndrome do evanescimento dos ductos biliares)	Amoxicilina-clavulanato, piroxicam, tiabendazol, haloperidol
Lesão dos grandes ductos (colangite esclerosante)	Fluorodesoxiuridina
Esteatose hepática:	
Grandes gotículas	Etanol, corticosteroides
Pequenas gotículas	Tetraciclina, ácido valproico, didanosina, amiodarona
Fosfolipídios e esteato-hepatite	Amiodarona, maleato de perexilina

Granulomas	Fenilbutazona, alopurinol, carbamazepina, diltiazem, hidralazina, fenitoína, rosiglitazona, sulfonamidas, penicilamina
Fibrose	Metotrexato, hipervitaminose A, etanol, metildopa
Tumores:	
Adenoma	Estrogênios
Angiossarcoma	Cloreto de vinila
Trombose de veia hepática	Estrogênios
Doença veno-oclusiva	Agentes antineoplásicos (ex.: busulfan), azatioprina
Peliose hepática	Esteroides anabolizantes, estrogênio, cloreto de vinila
Artrite hepática	Alopurinol, Fluorodesoxiuridina
Hiperplasia regenerativa nodular	Azatioprina, agentes antineoplásicos

PRINCÍPIOS DE DIAGNÓSTICO E MANUSEIO

Os fármacos podem produzir anormalidades semelhantes às observadas em outros distúrbios comuns, como hepatite viral ou doença biliar, e alguns podem provocar lesões mistas. Contudo, em **90%** das vezes, o padrão é hepatocelular, com aumento predominante de ALT/AST em relação aos demais marcadores hepáticos... Desse modo, o fator decisivo para o diagnóstico é o **alto grau de suspeição** por parte do médico, o que está baseado no estabelecimento de uma “linha do tempo” entre a introdução do(s) fármaco(s) e o surgimento de lesão hepática: em geral, a maioria das drogas inicia sua hepatotoxicidade entre **5 a 90 dias**...

Isso torna a história clínica detalhada a peça fundamental para o diagnóstico, e as informações sobre qualquer exposição anterior a um agente suspeito podem ser de grande valia (toxicidade mais tardia). Como numerosas substâncias químicas industriais são hepatotóxicas, também é imprescindível obter detalhes relativos à profissão e ao ambiente de trabalho do paciente. O exame físico costuma oferecer pouca ajuda, exceto nos casos onde se detecta um *rash* cutâneo (que corrobora, por exemplo, a hipótese de toxicidade da fenitoína – ver adiante).

Evidentemente, outras etiologias devem ser descartadas através de uma rotina geral de investigação das hepatopatias (ex.: sorologias virais). A negatividade desses exames, associada à resolução das alterações hepáticas em semanas a meses após a suspensão do fármaco, é o principal meio de diagnóstico das hepatopatias medicamentosas!

Vale ressaltar que a biópsia hepática costuma ser de pouca valia neste processo: em geral encontramos alterações histopatológicas indistinguíveis de uma hepatite viral! Entretanto, casos onde múltiplas possibilidades etiológicas são aventadas poderiam ser resolvidos pelo encontro de certos achados (incomuns) bastante sugestivos de hepatopatia farmacoinduzida: **infiltração eosinofílica hepática** ou **formação de granulomas** no parênquima.

Em vista da típica dificuldade diagnóstica, um conceito prático muito importante deve ser enfatizado: à menor suspeita de hepatotoxicidade após a introdução de um novo medicamento (ex.: aumento de ALT > 3x o LSN), o mesmo deve ser *imediatamente* suspenso!!! Não se devem aguardar resultados de exames laboratoriais para confirmar ou descartar outras hipóteses... A suspensão precoce da droga tem o potencial de evitar a evolução para insuficiência hepática na grande maioria das vezes!!!

Em alguns casos, quando apenas um agente é envolvido e encontra-se um tipo histológico característico de lesão, o diagnóstico com base em achados laboratoriais e de biópsia é relativamente simples. São exemplos a esteatose hepática microvesicular causada pela tetraciclina, ou a necrose centrolobular provocada pelo acetaminofeno (paracetamol). O diagnóstico se torna mais complexo quando vários fármacos estão sendo utilizados ao mesmo tempo, e qualquer um deles pode ser responsável por uma lesão hepática inespecífica ou semelhante à hepatite viral. Eventualmente, até mesmo os distúrbios subjacentes para os quais os fármacos foram prescritos também podem causar lesão hepática (EHNA, no portador de *diabetes mellitus*)...

A hepatopatia farmacoinduzida costuma ser controlada pela interrupção do(s) fármaco(s) implicado(s) e, muito raramente, o curso clínico pode ser progressivo a despeito da suspensão do agente envolvido... Com exceção da toxicidade pelo paracetamol, em que um antídoto específico é comprovadamente benéfico (N-acetilcisteína), e da toxicidade pela tetraciclina (onde a L-carnitina se mostrou benéfica), nos demais casos só podemos oferecer tratamento de suporte e o transplante ortotópico de fígado, quando indicado. E, diga-se de passagem, em mais de 50% dos casos de falência hepática associada à idiosincrasia o TxH será necessário (pois nesta situação a mortalidade sem transplante gira em torno de 80%). Os glicocorticoides não têm valor no tratamento da hepatopatia farmacoinduzida, embora possam suprimir manifestações de hipersensibilidade, como a síndrome semelhante à *doença do soro* que ocorre em decorrência de certas reações idiossincrásicas...

QUADRO DE CONCEITOS II

Como estabelecer o diagnóstico de uma “hepatopatia medicamentosa”?

Em suma, o diagnóstico de hepatopatia farmacoinduzida depende de:

- 1- História de exposição, em geral, entre 5 e 90 dias;
- 2- Achados clínicos e laboratoriais e, ocasionalmente, de biópsia hepática consistentes;
- 3- Eliminação de outras possibilidades diagnósticas;
- 4- Resolução da lesão hepática após a interrupção da toxina suspeita.

HEPATOPATIA FARMACOINDUZIDA AS PRINCIPAIS DROGAS ENVOLVIDAS

1 - Paracetamol (Acetaminofeno)

Esse analgésico e antipirético é um exemplo clássico de hepatotoxina intrínseca (dose-dependente) que provoca necrose hepatocitária e insuficiência hepática aguda, frequentemente associada à insuficiência renal. Em geral, ocorre lesão hepática significativa com doses acima de 10 a 15 g, tomadas quase sempre como tentativa de suicídio. Trata-se da principal causa farmacológica de IHF no mundo...

Em algumas horas o paciente apresenta náuseas, vômitos e diarreia, manifestações iniciais que regridem rapidamente, sendo seguidas por uma fase assintomática. Os sinais clínicos e laboratoriais de dano hepático tornam-se evidentes 24 a 48 horas após a ingestão do fármaco. São comuns níveis séricos de aminotransferases > 5.000 UI/L, e a lesão hepática grave pode resultar em insuficiência hepática progressiva, com encefalopatia, coagulopatia, hipoglicemia e acidose láctica.

O tratamento inicial da superdosagem do paracetamol consiste em medidas de suporte e descontaminação gástrica, como o uso de carvão ativado pela via oral (1 g/kg de peso, dose máxima 50 g), dentro das primeiras 4h da ingestão tóxica. Deve-se administrar N-acetilcisteína (NAC) a pacientes de alto risco, isto é, aqueles que ingeriram quantidades previsivelmente tóxicas do fármaco! Nestes casos, a NAC reduz a gravidade da necrose hepática e a taxa de mortalidade, *principalmente se administrada ANTES da elevação das aminotransferases*. Como regra geral, recomenda-se que a NAC seja administrada, nestes indivíduos, dentro das primeiras 8h da ingestão... Dosar o nível plasmático de paracetamol não é a melhor forma de avaliar o prognóstico (o fator mais importante é a dose total ingerida, pois a droga é previsivelmente tóxica)! Todavia, níveis superiores a 200 mg/L em 4h, 100 mg/L em 8h ou 50 mg/L em 12h após a ingestão do fármaco são preditivos de lesão hepática grave e também constituem indicações para o tratamento com N-acetilcisteína... A NAC parece atuar através do fornecimento de cisteína para a sín-

tese da glutatona, o que regenera este importante agente antioxidante endógeno. Seu benefício após 24h da ingestão tóxica não foi estabelecido... A dose oral recomendada é de 140 mg/kg inicialmente, seguida por doses de manutenção de 70 mg/kg a cada 4h, durante 72h. Também é possível utilizar um protocolo de administração endovenosa da NAC, que consiste numa etapa de infusão rápida de 150 mg/kg em 60min, seguida de infusão 50 mg/kg ao longo de 4h e, por fim, 6,25 mg/kg/h em 16h. A principal desvantagem da via endovenosa é que 10-20% dos indivíduos desenvolve reação anafilactoide quando o fármaco é feito por esta via. Em pacientes gravemente enfermos (falência hepática franca, vômitos incoercíveis, íleo paralítico) esta pode ser a única maneira de administrar a NAC...

De forma geral, pacientes com intoxicação aguda por paracetamol que são tratados a tempo conseguem se recuperar por completo, sem qualquer lesão hepática residual.

2 - Esquema RIP

As três drogas do esquema RIP (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida) possuem potencial para lesão hepática aguda. A associação isoniazida + rifampicina tem sinergismo hepatotóxico. Das três, a isoniazida é a mais estudada. Essa droga tem um metabólito chamado acetilidrazina – o verdadeiro responsável pela lesão hepática, formado pelo sistema do citocromo P450. As drogas indutoras deste sistema enzimático, como a rifampicina, aumentam os níveis do metabólito, aumentando a chance de hepatotoxicidade. Os indivíduos acetiladores lentos são mais suscetíveis ao acúmulo desse metabólito, pois a sua transformação para a substância atóxica diacetilidrazina está lentificada.

A isoniazida isoladamente pode induzir um leve aumento das aminotransferases em 10-20% dos casos, surgindo geralmente nas primeiras semanas do tratamento. Essa elevação reflete uma hepatite focal transitória. Entretanto, cerca de 1% dos pacientes que tomam a droga desenvolvem lesão hepática grave, cuja histopatologia é muito semelhante à da hepatite aguda viral. Esse tipo de hepatite costuma ocorrer dentro dos primeiros 2-3 meses do uso da droga, manifestando-se com mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos. A icterícia chama atenção. O quadro laboratorial é típico de uma lesão hepatocelular (elevação das aminotransferases). Alguns pacientes podem evoluir com hepatite crônica e até mesmo cirrose hepática. A hepatotoxicidade pela isoniazida é mais frequente em pessoas com mais de 50 anos de idade.

Quando o paciente está em uso do esquema RIP, um aumento de até 250 UI/ml das aminotransferases, estável ou em involução, não justifica a suspensão das drogas. Porém, se houver icterícia ou elevação de aminotransferases acima desses níveis, a conduta deve ser suspender todo o esquema RIP e introduzir droga por droga, com intervalo de quatro dias. Será que é hepatotóxi-

cidade da pirazinamida? Se não for, provavelmente trata-se de lesão hepática propiciada pelo sinergismo entre isoniazida + rifampicina. Uma das duas deverá ser substituída por um esquema alternativo de pelo menos duas drogas (ex.: estreptomicina + etambutol).

3 - Amiodarona

Diversos pacientes que recebem amiodarona apresentam discretos aumentos dos níveis séricos de aminotransferases, que se podem normalizar mesmo com a continuação da terapia, acompanhados de ingurgitação dos lisossomos com fosfolípidios. Um a 3% dos pacientes que recebem amiodarona desenvolvem lesão hepática mais grave, que se assemelha, histologicamente, à hepatite alcoólica aguda, com infiltração gordurosa dos hepatócitos, necrose focal, fibrose, infiltrados de leucócitos Polimorfonucleares (PMN) e corpúsculo de Mallory. Essa lesão, também conhecida como esteato-hepatite não alcoólica, pode progredir para cirrose micronodular com hipertensão portal e insuficiência hepática. Tal lesão pseudoalcoólica e sua progressão para cirrose ocorrem, geralmente, de modo clinicamente insidioso, com elevação mínima dos níveis séricos de aminotransferases. Hepatomegalia pode ser encontrada, porém icterícia é rara. As evidências de hepatotoxicidade podem persistir por vários meses após a interrupção do fármaco.

A biópsia hepática mostra-se útil no estabelecimento do diagnóstico, devendo ser considerada em pacientes em uso de amiodarona que desenvolvem elevações persistentes ou significativas (mais de duas vezes) dos níveis séricos de aminotransferases ou hepatomegalia. A decisão de suspender a amiodarona, quando há evidências histológicas de hepatotoxicidade é frequentemente difícil em pacientes que foram tratados com amiodarona após fracasso de outras medicações menos tóxicas, sobretudo se o uso de cardioversor/desfibrilador implantado automático não for apropriado.

4 - Alfa-Metildopa

Até 6% dos pacientes tratados com este agente anti-hipertensivo desenvolvem alterações assintomáticas nas provas de função hepática. A hepatotoxicidade clinicamente óbvia, que habitualmente se assemelha à hepatite viral aguda ou à hepatite ativa crônica, é muito menos comum e surge, em geral, nas 20 semanas após o início da administração de metildopa. O teste de Coombs pode se tornar positivo nos usuários desse fármaco, porém não se correlaciona com o desenvolvimento de lesão hepática. Além disso, as manifestações clínicas de hipersensibilidade medicamentosa são incomuns na hepatopatia induzida por metildopa, que pode ser mediada por um metabólito tóxico do fármaco. Em geral, a hepatite regride, quando o fármaco é interrompido; entretanto a recuperação pode ser retardada de vários meses, e, em alguns casos,

ocorre progressão para um desfecho fatal a despeito da interrupção do medicamento.

5 - Amoxicilina-Ácido Clavulânico

A amoxicilina em si tem pouco potencial hepatotóxico; todavia, em combinação com o inibidor da β -lactamase ácido clavulânico, produz lesão hepática colestática, cujas manifestações frequentemente surgem várias semanas após o término do tratamento. Os homens idosos são afetados com mais frequência. A icterícia constitui uma característica consistente, e o exame histológico do fígado revela colestase com necrose ou inflamação mínima. As manifestações de hipersensibilidade são incomuns. A evolução clínica tem sido benigna na maioria dos casos, com recuperação completa em quatro a seis meses.

6 - Eritromicina

Seu uso pode ser complicado pelo desenvolvimento de uma reação colestática com componentes de infiltração das células inflamatórias e necroses dos hepatócitos. Na maioria dos casos, essa reação é observada com o estolato de eritromicina, enquanto as outras eritromicinas, como o etilsuccinato e o lactobionato, implicadas com menos frequência. Tipicamente, a hepatotoxicidade manifesta-se como síndrome aguda de dor no hipocôndrio direito, febre e sintomas colestáticos variáveis. O quadro clínico pode imitar bastante o da colecistite aguda ou colangite, e, em alguns casos, exige exploração cirúrgica. O prognóstico é sempre excelente, porém a reação pode sofrer recidiva alguns dias após a readministração do fármaco.

7 - Halotano

Esse anestésico raramente provoca uma reação semelhante à hepatite viral e, nos casos graves, pode progredir para necrose hepática maciça fatal. A suscetibilidade à hepatite por halotano parece ser aumentada em indivíduos idosos, mulheres e indivíduos obesos; em geral, ocorrem reações graves após exposições anteriores ou múltiplas a esse anestésico. Os sintomas surgem 7 a 10 dias após a anestesia; esse intervalo pode ser reduzido após exposição repetida. A febre com calafrios e sudorese, precede comumente o início da icterícia. A evolução pode levar à morte em alguns dias, ou pode ocorrer recuperação rápida e completa. Alguns pacientes têm uma evolução mais prolongada antes da sua recuperação ou do desenvolvimento de insuficiência hepática. Os metabólitos do halotano formados pelo sistema do citocromo P-450 são claramente importantes no mecanismo da lesão hepática. Alguns desses metabólitos podem ser diretamente tóxicos; outros podem formar haptenos com as proteínas da membrana celular, provocando um ataque ao fígado imunologicamente mediado. Pode ocorrer sensibilização cruzada entre o halotano, o metoxiflurano e o enflurano, embora a lesão hepática

pareça ser menos comum com os dois últimos agentes anestésicos.

8 - Fenitoína

Este anticonvulsivante pode estar raramente associado a um quadro de injúria hepática grave, semelhante à hepatite viral (em termos de histopatológico e laboratório), porém, cursando também com sinais proeminentes de “hipersensibilidade” (do tipo “doença do soro”). Os sintomas começam dentro de seis semanas do seu uso, apresentando-se com mal-estar, febre alta, linfadenopatia e *rash* cutâneo. O hemograma revela leucocitose neutrofílica, linfocitose atípica e eosinofilia. A hepatite difere da hepatite viral aguda apenas por conter eosinófilos no infiltrado portal. A predisposição à hepatotoxicidade pela fenitoína é geneticamente pré-determinada – uma incapacidade inata de metabolizar os óxidos arenos altamente reativos provenientes da biotransformação do fármaco.

9 - Ácido Valproico

Este anticonvulsivante de amplo espectro é utilizado no tratamento do pequeno mal e no grande mal epiléticos. A hepatotoxicidade pode ser grave, especialmente em crianças com idade < 10 anos. Tal como ocorre com a isoniazida, o uso do valproato pode elevar apenas levemente as aminotransferases, o que não justifica a sua suspensão. Em raros casos, pode ocorrer injúria hepática grave, cuja biópsia hepática demonstra necrose centrolobular e esteatose microvesicular. Alguns pacientes podem até desenvolver insuficiência hepática grave fatal. Na maioria dos casos a suspensão da droga é suficiente para garantir uma boa recuperação do paciente.

Estudos recentes mostraram que o paciente intoxicado por ácido valproico desenvolve comumente deficiência de carnitina (molécula responsável pelo transporte de ácidos graxos para o interior da mitocôndria, onde sofrem betaoxidação), e que esta deficiência se correlaciona em grande parte com os efeitos hepatotóxicos do fármaco. Seguindo este raciocínio, foi demonstrado que a administração de **L-carnitina** pela via endovenosa (50 mg/kg/dia) reduz de forma importante a morbimortalidade associada à hepatotoxicidade do ácido valproico!

10 - Anticoncepcionais Orais (ACO)

Esses agentes hormonais produzem vários efeitos adversos sobre o sistema hepatobiliar: 1- colestase hepatocelular; 2- neoplasias dos hepatócitos; 3- maior predisposição à formação de cálculos biliares de colesterol, e 4- trombose de veia hepática (síndrome de Budd-Chiari). Esta última complicação parece ocorrer em indivíduos com síndrome mieloproliferativa ainda assintomática.

Os efeitos colestáticos dos anticoncepcionais orais podem ser atribuídos, em grande parte,

ao componente estrogênico. Os estrogênios parecem afetar diretamente vários aspectos da formação da bile. A maioria das usuárias de ACO exibe distúrbios sutis na função excretora hepática. Um pequeno número de pacientes desenvolve colestase clínica com prurido e icterícia algumas semanas ou meses após iniciar o uso de ACO. Não há manifestações de hipersensibilidade medicamentosa, e, histologicamente, observa-se colestase sem inflamação ou necrose dos hepatócitos.

O tratamento da colestase por anticoncepcionais orais-induzida consiste na interrupção do fármaco e em suporte sintomático, quando necessário. A resolução completa em dois a três meses é a regra.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Brunicki, FC et al. *Schwartz's Principles of Surgery 10th edition*, McGraw-Hill Professional, 2015.
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
8. Ishak, KG. *Drug-induced liver injury pathology*. In: *Clinical and Pathological Correlations in Liver Disease: Approaching the Next Millennium; American Association for the Study of Liver Diseases Postgraduate Course 1998*. p.236.
9. Lewis, JH. *Medication-related and other forms of toxic liver injury*. In: *Clinical Practice of Gastroenterology*, Brandt, LJ (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 1998. p.855.
10. Monteith, DK, Emmerling, MR, Garvin, J, Theiss, JC. *Cytotoxicity study of tacrine, structurally and pharmacologically related compounds using rate hepatocytes*. *Drug Chem Toxicol* 1996; 19:71.
11. Batt, AM, Ferrari, L. *Manifestations of chemically induced liver damage*. *Clin Chem* 1995; 41:1882.
12. Zimmerman, HJ. *Drug-induced liver injury – Clinical and pathological correlations in liver disease*, AASLD Postgraduate Course 1998. p.252.
13. Speeg, KV, Bay, MK. *Prevention and treatment of drug-induced liver disease*. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24:1047.
14. Lee, WM. *Acute liver failure*. *N Engl J Med*

- 1993; 329:1862.
15. Rigas, B, Rosenfeld, LE, Barwick, KW, et al. Amiodarone hepatotoxicity: A clinicopathologic study of five patients. *Ann Intern Med* 1986; 104:348.
 16. Gehenot, M, Horsmans, Y, Rahier, J, Geubel, AP. Subfulminant hepatitis requiring liver transplantation after benzarone administration. *J Hepatol* 1994; 20:842.
 17. Morelli, S, Guido, V, De Marzio, P, et al. Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991; 78:291.
 18. Lewis, JH, Ranard, RC, Caruso, A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: Prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989; 9:679.
 19. Zimmerman, HJ, Lewis, JH. Drug-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24:1027.
 20. Miller, KD, Cameron, M, Wood, LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: Report of four cases. *Ann Intern Med* 2000; 133:192.
 21. Chitturi, S, Farrell, GC. Herbal hepatotoxicity: An expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:1093.
 22. Chang, CC, Petrelli, M, Tomashefski, JF, McCullough, AJ. Severe intrahepatic cholestasis caused by amiodarone toxicity after withdrawal of the drug: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:251.
 23. Poucell, S, Ireton, J, Valencia-Mayoral, ED, et al. Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. *Gastroenterology* 1984; 86:926.
 24. Letteron, P, Fromenty, B, Terris, B, et al. Acute and chronic hepatic steatosis lead to *in vivo* lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996; 24:200.
 25. Somani, P, Bandyopadhyay, S, Klaunig, JE, Gross, SA. Amiodarone- and desethylamiodarone-induced myelinoid inclusions bodies and toxicity in cultured rat hepatocytes. *Hepatology* 1990; 11:81.
 26. Lee, WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118.
 27. Newman, M, Auerbach, R, Feiner, H, et al. The role of liver biopsies in psoriatic patients receiving long-term methotrexate treatment: Improvement in liver abnormalities after cessation of treatment. *Arch Dermatol* 1989; 125:1218.
 28. Lee, WM, Denton, WT. Chronic hepatitis and indolent cirrhosis due to methyl dopa: The bottom of the iceberg? *J S C Med Assoc* 1989; 85:75.
 29. Beyeler, C, Reichen, J, Thomann, SR, et al. Quantitative liver function in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: A longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1997; 36:338.
 30. Geubel, AP, De Galocsy, C, Alves, N, et al. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: Estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology* 1991; 100:1701.
 31. Moradpour, D, Altorfer, J, Flury, R, et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:1437.
 32. Ben-Yehuda, A, Bloom, A, Lijovetzky, G, et al. Chlorpromazine-induced liver and bone marrow granulomas associated with agranulocytosis. *Isr J Med Sci* 1990; 26:449.
 33. Larrey, D, Erlinger, S. Drug-Induced cholestasis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; 2:423.
 34. Zimmerman, HJ, Lewis, JH. Drug-induced cholestasis. *Med Toxicol* 1987; 2:112.
 35. Bolton, JS, Bowen, JC. Biliary sclerosis associated with hepatic artery infusion of floxuridine. *Surgery* 1986; 99:119.
 36. Ludwig, J, Kim, CH, Wiesner, RH, Krom, RA. Floxuridine-induced sclerosing cholangitis: An ischemic cholangiopathy? *Hepatology* 1989; 9:215.
 37. Lewis, JH, Tice, HL, Zimmerman, HJ. Budd-Chiari syndrome associated with oral contraceptive steroids. Review of treatment of 47 cases. *Dig Dis Sci* 1983; 28:673.
 38. Orloff, MJ, Johansen, KH. Treatment of Budd-Chiari syndrome by side-to-side portacaval shunt: Experimental and clinical results. *Ann Surg* 1978; 188:494.
 39. Ridker, PM, Ohkuma, S, McDermott, WV, et al. Hepatic venoocclusive disease associated with the consumption of pyrrolizidine-containing dietary supplements. *Gastroenterology* 1985; 88:1050.
 40. McDonald, GB, Hinds, MS, Fisher, LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:255.
 41. Valla, D, Le, MG, Poynard, TM, et al. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 1986; 90:807.
 42. Zafrani, ES, Pinaudeau, Y, Dhumeau, D. Drug-induced vascular lesions of the liver. *Arch Intern Med* 1983; 143:495.
 43. Ishak, KG. Hepatic Histopathology. In: *Diseases of the Liver*, Schiff, L, Schiff, ER (Eds), JB Lippincott Company, 1993. p.175.
 44. Zimmerman, HJ, Maddrey, WC. Toxic and drug-induced hepatitis. In: *Diseases of the liver*, Schiff, L, Schiff, ER (Eds), JB Lippincott Company, Philadelphia 1993.
 45. Harrison, RF, Elias, E. Amiodarone-associated cirrhosis with hepatic and lymph node granulomas. *Histopathology* 1993; 22:80.
 46. Mays, ET, Christopherson, W. Hepatic tumors induced by sex steroids. *Semin Liver Dis* 1984; 4:147.
 47. Lucena, MI, Camargo, R, Andrade, RJ, et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33:123.
 48. O'Grady, JG, Alexander, GJ, Hayllar, KM, Williams, R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439.
 49. Davidson, DG, Eastham, WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966; 2:497.
 50. Seeff, LB, Cuccherini, BA, Zimmerman, HJ, et al. Acetaminophen hepatotoxicity in al-

- coholics: A therapeutic misadventure. Ann Intern Med 1986; 104:399.*
51. Zimmerman, HJ, Maddrey, WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology 1995; 22:767.*
52. Maddrey, WC. Hepatic effects of acetaminophen. Enhanced toxicity in alcoholics. *J Clin Gastroenterol 1987; 9:180.*
-



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SÃO PAULO – SP



1 – Mulher de 22 anos de idade, atendida no pronto-socorro após ser encontrada inconsciente em seu domicílio. Acompanhante relata ter encontrado diversas cartelas de uma medicação abertas junto à paciente, mas não recorda o nome e não se lembrou de trazer para o hospital. Refere que a última vez que a viu foi na noite do dia anterior. Paciente é levada para a sala de emergência inconsciente, não reagindo a comando verbal ou a estímulos dolorosos. Não são observados rigidez de nuca ou contrações musculares. Ao exame: Glasgow 4; FC = 99 bpm; PA = 105 x 65 mmHg; FR = 16 inc/min; SpO₂ = 83%. Sem alterações em outros sistemas avaliados. Realizada intubação orotraqueal e colhidos os exames laboratoriais abaixo:

Exame	Resultado	Valor de Referência
Hemoglobina (g/dl) / Hematócrito (%)	14,5 / 45	12,5 - 15 / 40 - 50
Leucograma (/ml)	9.650	8.000 - 12.000
Neutrófilos / Bastões / Linfócitos (/ml)	6.512 / 167 / 1.872	
Plaquetas (/ml)	345.000	150.000 - 450.000
ALT / AST (U/L)	4.523 / 7.521	31 / 31
FA / GGT (U/L)	178 / 432	103 / 31
Bilirrubina total / B Direta (mg/dl)	17,2 / 16,3	1,1 / 0,3
AP (%) / RNI	31% / 4,7	100% / 1,0
Albumina (mg/dl)	4,4	3,5 - 4,5
Ureia / Creatinina (mg/dl)	102 / 5,8	10 - 50 / 1,2
pH	7,1	7,35 - 7,45

Com base nos dados acima apresentados e sua principal hipótese diagnóstica, qual medicação abaixo seria primeiramente administrada:

- Atropina.
- Flumazenil.
- N-acetilcisteína.
- Dantrolene.
- Naloxona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO – RJ



2 – Mulher, 50 anos, queixa-se de fadiga excessiva, sem explicação aparente, além de prurido generalizado no último ano. Há dois meses notou icterícia. Exame físico: hiperpigmentação cutânea, xantelasma, edema de membros inferiores e hepatoesplenomegalia. Exames laboratoriais: elevação marcante de fosfatase alcalina e gama GT; hiperbilirrubinemia (10 mg/dl) com 7 mg/dl de conjugada e aminotransferases com discreto aumento. Pode-se afirmar que, para este quadro, o exame histopatológico deve mostrar:

- Infiltração gordurosa de hepatócitos perivenulares.
- Proliferação de canálculos biliares e diminuição do número de ductos biliares.
- “Piecemeal” necrose e necrose periportal.
- Necrose e fibrose intralobular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ANTÔNIO PEDRO – RJ



3 – Homem, 22 anos, apresenta icterícia, ascite e esplenomegalia, exibindo, ao exame oftalmológico, anéis de Kayser-Fleischer. O exame laboratorial necessário para o diagnóstico desse caso é:

- Índice de saturação de transferrina/ferritina.
- Pesquisa de mutação C282Y.
- Cobre excretado na urina de 24 horas.
- Alfa-1-antitripsina.
- Pesquisa da mutação H63D.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE SÃO PAULO – SP



4 – Mulher, com 32 anos, refere ganho de peso progressivo nos últimos 5 anos, após parar atividade física, associada a oligomenorreia. Possui diagnóstico prévio de hipertrigliceridemia e encontra-se em uso de anticoncepcional oral há 7 meses. Ingere meia taça de vinho ao dia. Ao exame, apresenta pelos grossos e escuros em face, abdome inferior e face interna das coxas. PA = 140 x 90 mmHg; IMC = 33,6 kg/m²; cintura abdominal = 120 cm. Fígado palpável a 2 cm do RCD. Exames laboratoriais com elevação discreta das transaminases e glicemia de jejum = 104 mg/dl. Qual a causa mais provável do aumento das transaminases e a provável relação dos níveis séricos de AST/ALT?

- Esteato-hepatite alcoólica; relação > 2.
- Hepatite medicamentosa; relação < 1.
- Doença hepática gordurosa não alcoólica; relação < 1.
- Hepatite medicamentosa; relação > 2.
- Doença hepática gordurosa não alcoólica; relação > 2.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – RJ

5 – Um senhor de 40 anos vai ao atendimento médico por redução na libido e potência sexual. Nega etilismo. Apresenta história familiar positiva para *diabetes mellitus*. Ao exame físico: peso = 72 kg, altura = 1,75 m, circunferência da cintura = 88 cm, pressão arterial = 120 x 80 mmHg. Exames laboratoriais (sangue): TSH = 1,0 mU/L (normal: 0,4-4,0); T4 livre = 1,1 ng/dl (normal: 0,8-1,8); glicose = 130 mg/dl; hemoglobina glicada = 7,5%; colesterol = 200 mg/dl; triglicerídeos = 150 mg/dl; colesterol-HDL = 45 mg/dl; aspartato aminotransferase = 60 UI/L (normal: 12-38); alanina aminotransferase = 80 UI/L (normal: 7-41); ferritina: 1.100 microgramas/litro (normal: 24 a 155); sorologias para hepatite B e C negativas. Assinale o diagnóstico mais provável:

- Hemocromatose com glicemia de jejum alterada (pré-diabetes).
- Hemocromatose com *diabetes mellitus* secundário.
- Esteatose hepática não alcoólica, glicemia de jejum alterada (pré-diabetes).
- Esteatose hepática não alcoólica com *diabetes mellitus* tipo 2.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO RIO GRANDE DO SUL – RS

6 – Paciente de 50 anos apresenta febre, icterícia e dor abdominal há 3 dias. Tem história de tabagismo e etilismo desde os 15 anos. Ao exame físico, tem hepatomegalia e aranhas vasculares. São solicitados exames laboratoriais que apresentam os seguintes resultados: TGO = 350 UI/L; TGP = 100 UI/L; bilirrubina total = 3,0 mg/dl e bilirrubina direta = 2,0 mg/dl. Com esse quadro clínico e esses exames, o diagnóstico CORRETO é:

- Hepatite alcoólica.
- Colangiocarcinoma.
- Colangite.
- Colecistite.
- Hepatite viral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL – INEP – DF

7 – Um homem com 46 anos de idade procura a unidade básica de saúde queixando-se de “mal-estar súbito”, na véspera da consulta, que o impossibilitou de comparecer ao trabalho. Relata já ter se ausentado outras vezes do trabalho por essa mesma razão e visa obter atestado médico. Queixa-se de problemas com sua chefia imediata e diz correr o risco de perder o emprego. Informa que, no momento, está separado de sua esposa. Queixa-se de insônia quase todas as noites, dor de estômago ocasional, diarreia eventual, dormência nos pés e tremores nas mãos. À ectoscopia, mostra-se cansado, apresenta olhos hiperemiados, parótidas de volume aumentado e telangiectasias no nariz. A ausculta cardíaca e pulmo-

nar não apresentam anormalidades. Pressão arterial = 140 x 90 mmHg; frequência cardíaca = 100 bpm; fígado palpável a 2 cm do rebordo costal direito; leve edema perimaleolar bilateral. Assinale a alternativa em que é apresentado o conjunto de alterações em exames laboratoriais compatível com esse caso clínico.

- Leucocitose no hemograma; amilase e lipase séricas elevadas.
- Policitemia no hemograma; alfafetoproteína sérica baixa e hipoxemia.
- Hipocromia no hemograma; tiroxina e triiodotironina séricas aumentadas.
- Macrocitose no hemograma; gama GT e transaminases séricas aumentadas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UDI HOSPITAL – MA

8 – Em uma investigação de hepatopatia crônica em paciente feminino, 25 anos, são critérios diagnósticos imunológicos que falam a favor de hepatite autoimune, EXCETO:

- Anticorpo antimúsculo liso.
- Anticorpo antinúcleo.
- Anticorpo antimitocôndria.
- Anticorpo antimicrosomo fígado/rim 1.
- Anticorpo citoplasmático antineutrofílico perinuclear.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

9 – Menino, 2 anos de idade, encaminhado para investigação de hepatoesplenomegalia assintomática, detectado por pediatra em consulta de rotina. Os pais são saudáveis, negam doenças infectocontagiosas e negam consanguinidade. Ao exame: peso P90 e estatura P10, icterício +/-, ausência de *spiders* ou eritema palmar, fígado palpável a 4 cm do RCD algo endurecido e baço a 3 cm. Trouxe alguns exames de triagem: ALT = 80 U/L (normal < 41); AST = 90 U/L (normal < 38); gama GT = 55 U/L (normal < 50); INR e albumina normais. Qual etiologia pode ser descartada com estes dados?

- Deficiência de alfa-1-antitripsina.
- Esteato-hepatite não alcoólica.
- Doença de Wilson.
- Hepatite crônica pelo vírus B.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ

10 – Na cirrose biliar primária, o sintoma ou sinal mais precoce é:

- Icterícia.
- Melanose.
- Glossite.
- Prurido.
- Dor em cólica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****CASA DE CARIDADE DE ALFENAS****NSP SOCORRO – MG**

11 – Quais são os critérios de Child-Turcotte modificados por Pugh para prognosticar a cirrose hepática?

- a) TAP, albumina, bilirrubinas, ascite e encefalopatia.
- b) AST, ALT, GGT, TAP e fosfatase alcalina.
- c) Ascite, síndrome hepatorenal, GGT, TAP e bilirrubinas.
- d) Encefalopatia, TAP, albumina, bilirrubinas e ALT.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DE PORTO ALEGRE – RS**

12 – Considere as assertivas abaixo sobre a cirrose alcoólica:

I - Nos testes laboratoriais, os níveis de AST geralmente são mais elevados do que os de ALT;

II - Plaquetopenia é um achado incomum, ocorrendo principalmente nas fases avançadas da doença;

III - Ao exame físico, é frequente o aparecimento de “aranhas vasculares”, mas raramente ocorre eritema palmar, o que ajuda na diferenciação entre etiologia alcoólica ou viral. Quais são CORRETAS?

- a) Apenas I.
- b) Apenas II.
- c) Apenas III.
- d) Apenas I e III.
- e) I, II e III.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

13 – Paciente de 54 anos apresenta 2 semanas de evolução de dor em hipocôndrio direito, icterícia, colúria e mal-estar geral. História de tabagismo e etilismo pesados. Ao exame, apresenta-se confuso, com *flapping*, dor à palpação de hipocôndrio direito, hepatomegalia e macicez móvel. Bilirrubinas totais = 15,2 mg/dl, bilirrubina direta = 11,3 mg/dl, AST = 245 U/L, ALT = 102 U/L, gama GT = 142 U/L. Realizou ultrassonografia de abdome que não evidenciou sinais de obstrução extra-hepática. Considerando a hipótese diagnóstica mais provável, é CORRETO afirmar que:

- a) O uso de inibidor do TNF como a pentoxifilina pode ser útil em casos severos da doença.
- b) O paciente apresenta falência hepática fulminante e é candidato a transplante imediato do fígado.
- c) Anticorpos monoclonais que neutralizam o TNF podem ser utilizados como tratamento de segunda linha.
- d) O uso de corticosteroides deve ser evitado em casos severos da doença pelo risco aumentado de morte.
- e) Mesmo casos severos têm baixa mortalidade com abstinência alcoólica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ANGELINA CARON – PR**

14 – Com relação às doenças hepáticas, assinale a INCORRETA:



a) A doença de Wilson é um distúrbio no metabolismo do cobre de origem genética.

b) A lesão hepática por acetaminofeno parece ter efeito dose-resposta nítido e mais raramente é idiossincrática.

c) A hepatite autoimune tende a ser mais grave no início do que as hepatites B ou C crônicas, geralmente progressivas, e leva à doença terminal se não tratada com imunossupressores.

d) Os pacientes com hepatite B crônica típica têm HBsAg, HBeAg, DNA do VHB, HBcAg no fígado positivos.

e) A tomografia computadorizada é mais sensível que a ultrassonografia para detecção de esteatose hepática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL EVANGÉLICO****DE VILA VELHA – ES**

15 – Dentre os fármacos abaixo, qual é o que tem um efeito tóxico direto sobre os hepatócitos?

- a) Paracetamol.
- b) Clorpromazina.
- c) Halotano.
- d) Isoniazida.
- e) Rosuvastatina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE ESTADO****DE SAÚDE DE GOIÁS – GO**

16 – Na doença de Wilson:

- a) O sinal do anel de Kayser-Fleischer é patognomônico e quando presente indica comprometimento neurológico.
- b) A presença de sintomas psiquiátricos é rara e, quando presentes, devem indicar uma gravidade maior da doença, com pior prognóstico.
- c) O acúmulo de ferro está presente nos gânglios da base, levando a sintomas parkinsonianos e sendo responsável também pelo comportamento hepático.
- d) O comprometimento sistêmico de rins, ossos, coração e glândulas antecede os sintomas neurológicos e hepáticos em até cinco anos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO**

17 – Paciente do sexo masculino, de 42 anos, dá entrada em pronto-socorro apresentando icterícia há três dias, prurido generalizado, dor e desconforto abdominal, edema de MMII e, nas últimas 24 horas, desenvolvimento de quadro de bradilalia e agitação psicomotora. Familiares relataram antecedente de uso de drogas endovenosas e ingestão de cerca de 200 gramas de etanol/dia há 20 anos. Exames laboratoriais mostraram: Hb = 11,2; leucócitos totais = 16.800; plaquetas = 105.000; bilirrubina total = 9,8 (BD = 6,0); AST = 510; ALT = 80; gama GT = 1.240; anti-HCV negativo; anti-HIV negativo; anti-HAV IgG reagente; HBsAG negativo; anti-HBc IgG reagente; anti-HBs > 1.000. Qual é a principal hipótese diagnóstica e qual a medicação recomendada?

- a) Hepatite A aguda e interferon peguilado.
- b) Hepatite B crônica agudizada e lamivudina.
- c) Colestase extra-hepática e ácido ursodesoxicólico.
- d) Hepatite alcoólica e corticosteroide.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****JÚLIO MÜLLER – MT**

18 – Paciente de 15 anos, do sexo masculino, se apresenta ao médico com icterícia, emagrecimento discreto e astenia. Exames mostram bilirrubina total de 5 mg/dl, à custa de bilirrubina direta, aminotransferases em torno de 1.000 UI/ml e discreta esplenomegalia. Seus exames mostram anticorpos contra hepatite A classe IgG positivos, antígeno de superfície da hepatite B negativo, anticorpos contra hepatite C negativos, FAN positivo 1:320 padrão pontilhado fino, albumina de 3,6 mg/dl, globulinas de 4,7, gamaglobulina de 3,2. Anticorpos antimúsculo liso e antimitocôndria negativos. Biópsia hepática mostra fibrose em ponte, esboçando nódulos e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário portal e periportal invadindo a placa limitante. O provável diagnóstico é:

- a) Hepatite A aguda.
- b) Hepatite autoimune.
- c) Hepatite C aguda no período de “janela imunológica”.
- d) Cirrose biliar primária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(REVALIDA)****REVALIDAÇÃO DE DIPLOMA UNIVERSIDADE****FEDERAL DE MATO GROSSO – MT**

19 – Em relação à hemossiderose, é CORRETO afirmar que:

- a) Há depósito de ferro, com dano tecidual, em diversos órgãos e estruturas, incluindo coração e suprarrenais.
- b) Há depósito de ferro, sem dano tecidual, no sistema reticuloendotelial.
- c) Há um defeito congênito na mucosa intestinal, com aumento na absorção do ferro ingerido.
- d) Manifesta-se clinicamente na quarta ou quinta década da vida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO****ESTADO DE PERNAMBUCO – PE**

20 – Com relação ao tratamento de um paciente com hepatite alcoólica aguda, assinale a alternativa INCORRETA:

- a) O uso de prednisolona mostrou-se capaz de reduzir a mortalidade em pacientes com função discriminante de Maddrey acima de 32.
- b) O uso de pentoxifilina reduz a incidência de síndrome hepatorenal, e, conseqüentemente, a mortalidade, em pacientes com formas graves da doença.
- c) O transplante hepático é modalidade terapêutica de indicação controversa nesses casos, pois não obedece ao período mínimo de seis meses de abstinência alcoólica usualmente exigido.
- d) Caso não ocorra resposta significativa após uma semana de terapia com prednisolona, seu uso deve ser interrompido.
- e) A N-acetilcisteína tem-se mostrado superior à terapia padrão com corticoides na redução da mortalidade, por desencadear menos frequentemente complicações infecciosas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

21 – Considere o caso: homem, com 18 anos de idade, apresenta disartria, distonia, movimentos coreiformes, marcha anormal, irritabilidade, alternância de depressão e de ansiedade, hepatomegalia, sinais de hepatopatia crônica e presença de anéis de Kayser-Fleischer na córnea

ao exame oftalmológico com lâmpada de fenda. O diagnóstico etiológico mais provável é:

- a) Hemocromatose.
- b) Tirosinemia.
- c) Porfíria intermitente aguda.
- d) Galactosemia.
- e) Doença de Wilson.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO****GRANDE DO NORTE – RN**

22 – Em um doente de 15 anos com comprometimento neurológico múltiplo, cujo exame ocular revela a existência do anel de Kayser-Fleischer, o diagnóstico que se impõe é o da doença de:

- a) Graves.
- b) Behçet
- c) Wilson.
- d) Alzheimer.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO****SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP**

23 – A.S.S., sexo masculino, 36 anos, icterico há 5 dias, tem exame físico normal e seus exames mostram os seguintes dados: Hb = 11,5 g/dl; leucograma = 36×10^9 (elevado a nove)/L; VCM = 106; vitamina B12 normal, assim como taxa de folatos e gama GT de 250 UI, sem soropositividade para hepatite A, B ou C. Assinale a alternativa que apresenta o diagnóstico mais provável nesse caso:

- a) Hepatite medicamentosa.
- b) Hepatite alcoólica.
- c) Icterícia colestática.
- d) Ascite.
- e) Pancreatite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JUNDIAÍ – SP**

24 – Homem de 45 anos, assintomático, procura atendimento médico de rotina para exames preventivos, negando qualquer antecedente prévio, vícios e obesidade. Exame físico normal e exames complementares mostram: ultrassom do abdome com laudo sugestivo de esteatose hepática; TGO: 92 U/L; TGP: 76 U/L; gama GT: 26 U/L; bilirrubina total: 1,02 mg/dl; coagulograma normal; colesterol total: 196 mg/dl; triglicérides: 148 mg/dl; ferritina: 648 ng/ml. Qual é o diagnóstico mais provável desse paciente?

- a) Esteatose hepática secundária à dislipidemia.
- b) Hepatopatia crônica secundária ao vírus C.
- c) Cirrose biliar primária.
- d) Doença de Wilson.
- e) Hemocromatose hereditária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO JOÃO GOULART****HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ**

25 – Com relação ao tratamento da hepatopatia alcoólica, é INCORRETO afirmar que:

- a) Mulheres com encefalopatia alcoólica são candidatas ao uso de glicocorticoides.
- b) Os glicocorticoides são indicados quando há sangramento gastrointestinal.
- c) A abstinência ao álcool constitui o alicerce no tratamento.
- d) A pentoxifilina é útil, determinando maior sobrevida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

26 – Uma mulher de 50 anos de idade vai a uma clínica devido a testes hepáticos anormais. Ao exame físico: estatura - 160 cm; peso - 107 kg e índice de massa corporal de 43 kg/m². Relata excesso de peso durante a maioria de sua vida e nega uso de álcool. Foi diagnosticado *diabetes mellitus* insulino dependente. Exames laboratoriais: albumina - 3,5 g/dl; bilirrubina - 0,9 mg/dl; fosfatase alcalina - 148 U/L; AST - 99 U/L; ALT - 72 U/L; e gama GT - 359 U/L. Níveis de glicose variam de 110 a 260 mg/dl. Testes sorológicos para vírus negativos. Ultrassom de fígado - esteatose grau II. Assinale a alternativa INCORRETA:

- Elevações de enzimas hepáticas devem ser investigadas, principalmente na ausência de doença hepática prévia, uso abusivo de álcool e medicamentos.
- No caso da paciente acima, a obesidade e o diabetes podem estar contribuindo no quadro de esteato-hepatite apresentada pela paciente.
- A existência de uma entidade nosológica Esteato-Hepatite Não Alcoólica (NASH) pode ser diagnosticada na paciente acima, muito embora seja uma doença de exclusão.
- Os achados histológicos de esteatose, infiltrado celular polimorfonuclear, necrose e fibrose na biópsia hepática, levam ao diagnóstico de NASH.
- A redução de peso, o controle do diabetes, o tratamento da hiperlipidemia e a atividade física aeróbica, mostraram ser mais eficazes que o uso de medicamentos como o ácido ursodesoxicólico na redução das enzimas e na progressão para a cirrose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS

27 – Assinale a alternativa INCORRETA em relação à hepatotoxicidade por fármacos:

- As estatinas podem causar alterações discretas nas aminotransferases, porém seu uso não é contraindicado na doença hepática crônica.
- A hepatotoxicidade do acetaminofeno tem caráter idiosincrásico.
- A amiodarona está associada ao desenvolvimento de esteatose macrovesicular.
- A hepatotoxicidade de padrão colestático apresenta maior risco para desenvolvimento de doença hepática crônica do que a de padrão hepatocelular.
- O uso de anticoncepcionais orais está associado ao desenvolvimento de neoplasias hepáticas benignas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA ULBRA – RS

28 – Paciente feminina, 35 anos, vem à consulta por ter sido evidenciado em ecografia abdominal total um fígado aumentado de tamanho e com infiltrado gorduroso. Exames realizados a seguir demonstraram tratar-se de esteato-hepatite não alcoólica. Dentre as afirmações abaixo, qual está CORRETA sobre este caso?

- Aminotransferases séricas estão em geral elevadas acima de dez vezes o valor de referência.
- Mantém associação com o diabetes melito tipo 2.
- Se o paciente for obeso e com níveis acentuados de bilirrubinas, pode acelerar a progressão para cirrose.
- O uso de prednisolona 40 mg ao dia está indicado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE

29 – Mulher de 25 anos está em tratamento para acne com um retinoide (isotretinoína). Relata atividade sexual com 6 parceiros nos últimos 6 meses, sem preservativos. Não tem quaisquer sintomas. Ao exame físico apresenta – além de acne de face e tronco – teleangectasias esparsas, fígado palpável 3 cm abaixo do rebordo costal e discreta icterícia. Apresenta os seguintes exames: TGO = 950 U/L (normal até 40 U/L); TGP = 1.100 U/L (normal até 30 U/L); fosfatase alcalina = 80 (normal até 140 U/L); gamaglutamiltransferase = 30 (normal < 36 U/L); proteína total = 10 g/dl; albumina = 3,5 g/dl; alfa-1-globulina = 0,3 g/dl; alfa-2-globulina = 0,6 g/dl; betaglobulina = 1,2 g/dl; gamaglobulina = 4,4 g/dl (normal até 1,6 g/dl); fator antinuclear positivo 1:320 (padrão pontilhado fino); Anti-Sm, Anti-Ro, Anti-DNA, Anti-La, Antimúsculo liso negativos; bilirrubina total = 2,5 mg/dl (normal até 1,2 mg/dl); bilirrubina direta = 1,8 mg/dl; anti-HCV e RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*) para HCV positivos; PCR para detecção de HCV negativo. HBsAG e anti-HBc total negativos. Após isso, foi solicitada biópsia hepática que evidenciou hepatite de interface. Qual o diagnóstico dessa paciente?

- Hepatite autoimune.
- Hepatite medicamentosa.
- Hepatite crônica por vírus C.
- Lúpus eritematoso sistêmico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA – GO

30 – Cite o CORRETO dos abaixo que indica doença hepática por abuso de álcool:

- Relação TGO:TGP = 2.1.
- Baixos níveis de ureia.
- Glicemia alta acima de 140 mg.
- Trombocitose.
- Microcitose das hemácias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



UDI HOSPITAL – MA

31 – Mulher, 54 anos, queixa-se de prurido e fadiga há alguns anos. Passou a apresentar icterícia discreta, xantelasmas, equimoses e dores ósseas. Ao exame físico apresenta hepatoesplenomegalia e a pesquisa de anticorpos antimitocondriais é positiva. Qual o diagnóstico mais provável?

- Cirrose biliar primária.
- Hemocromatose.
- Esclerodermia.
- Hepatite autoimune.
- Hepatite C.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



UDI HOSPITAL – MA

32 – Doença de Wilson está associada a distúrbio no metabolismo do (a):

- Ferro.
- Zinco.
- Glicogênio-6-fosfatase.
- Cobre.
- Alfa-1-antitripsina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

33 – Considere o quadro: adolescente do sexo feminino, 14 anos de idade, com elevação persistente de aminotransferases por mais de seis meses. A principal hipótese diagnóstica é:

- Hepatite autoimune.
- Hepatite A.
- Cirrose biliar primária.
- Doença de Wilson.
- Hemocromatose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

34 – Um menino de 9 anos de idade chega para atendimento com história de dor abdominal iniciada há 2 dias, com piora progressiva, e hoje apresenta vômitos e febre alta (39,5°C) que não diminui com antitérmicos. Há 2 semanas teve episódio de hematêmese seguido de melena. Ao exame, apresenta-se prostrado, com incursões respiratórias superficiais e rápidas, hepatomegalia endurecida e esplenomegalia, dor à palpação profunda do abdome e sinal do piparote. Foi feita paracentese, e exames laboratoriais mostravam aumento das transaminases. Sobre a doença deste menino, pode-se afirmar que:

- A hepatite autoimune é a causa provável.
- Os Gram-negativos são mais comumente isolados nestes casos.
- É mandatório fazer tomografia para descartar apendicite aguda.
- A provável causa, neste caso, é a trombose de veia porta.
- Em geral, ocorre mais em meninos de qualquer idade.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE RIO DE JANEIRO – RJ

35 – Com relação a icterícias e seus diagnósticos diferenciais, assinale a alternativa CORRETA:

- A síndrome de Crigler-Najjar é uma doença rara, em que há um defeito de conjugação da bilirrubina nos hepatócitos, mas geralmente leva à icterícia benigna e assintomática.
- As hepatites virais agudas são causas importantes de aumento de bilirrubinas e a icterícia nesses casos ocorre em mais da metade dos pacientes.
- Na cirrose biliar primária, a icterícia indica gravidade da doença e geralmente aparece em formas mais tardias da enfermidade.
- Quadros de hemólise podem causar icterícia por aumento de bilirrubina não conjugada, indireta. Nesses casos, ela é diretamente excretada na forma de urobilinogênio nos rins, produzindo quadro de colúria.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 2)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE RIO DE JANEIRO – RJ

36 – Iniciava-se mais uma reunião vespertina dos residentes de um hospital universitário. A proposta era, a partir

de imagens de histopatologia selecionadas pelo diretor do Centro de Estudos, discutir o diagnóstico e a conduta a ser adotada. Na primeira projeção, foi possível identificar a clássica imagem de inclusão perinuclear, o “corpúsculo hialino de Mallory”, achado descrito em casos de:

- Encefalite rábica.
- Hepatopatia alcoólica.
- Glomerulonefrite lúpica.
- Miocardopatia chagásica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO – SP

37 – São causas de cirrose hepática, EXCETO:

- Síndrome de Budd-Chiari.
- Atresia de vias biliares.
- Hepatite autoimune.
- Metotrexato.
- Hepatite A, B e C.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – RJ

38 – Um paciente de 56 anos, etilista de 8 a 10 doses de cachaça por dia, é levado por familiares à UPA com história de icterícia e colúria iniciadas há 7 dias, acompanhada de vômitos enegrecidos. Ao exame: acordado, desorientado e com *flapping*. Tax = 38°C; FC = 110 bpm; PA = 100 x 60 mmHg. Ritmo cardíaco regular em 2 tempos e sem sopros. Murmúrio vesicular reduzido em ambas as bases pulmonares, sem ruídos adventícios. Fígado a 3 cm do rebordo costal direito, com consistência reduzida e levemente doloroso. Exames laboratoriais: bilirrubina total = 10 mg/dl; bilirrubina direta = 9 mg/dl; AST = 200 UI/L; ALT = 150 UI/L; GGT = 400 UI/L; leucócitos = 12.000 0/0/0/0/5/65/20/10; plaquetas = 160.000; Hb = 11 g/dl; ureia = 65 mg/dl; creatinina = 2,0 mg/dl; Na⁺ = 136 mEq/L; K⁺ = 3,0 mEq/L; TAP = 36' (controle: 12'); PPT = 40' (controle 32'). Assinale a alternativa que contém o diagnóstico mais provável e com a respectiva terapêutica recomendada.

- Cirrose alcoólica/metronidazol.
- Cirrose alcoólica/lactulona.
- Hepatite alcoólica aguda/prednisona.
- Hepatite alcoólica aguda/pentoxifilina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 2)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

39 – Em relação às doenças hepáticas crônicas da criança e do adolescente, assinale a afirmativa FALSA:

- A fibrose hepática congênita se distingue da cirrose hepática pela inexistência de disfunção hepática na primeira.
- O paciente cirrótico que tem como complicação peritonite bacteriana espontânea tem indicação de transplante hepático.
- A cefotaxima é a droga de primeira escolha para o tratamento da peritonite bacteriana espontânea e da colangite pós-operatória.
- A doença de Wilson, uma das causas metabólicas da cirrose hepática, tem prognóstico reservado em razão do tratamento específico pouco eficaz.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE –
SUS – BAHIA – BA



40 – Paciente, sexo feminino, 45 anos de idade, com quadro de astenia e prurido há um mês. Nega icterícia. Avaliação laboratorial evidenciou elevação de fosfatase alcalina (quatro vezes acima do valor normal) e hipercolesterolemia. A melhor estratégia diagnóstica é verificar:

- Saturação de transferrina.
- Anticorpo antimitocôndria.
- Ultrassonografia do fígado.
- Ceruloplasmina sérica.
- Anticorpo antinúcleo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE –
SUS – BAHIA – BA



41 – Paciente etilista crônico, icterico, admitido em unidade hospitalar com quadro de dor abdominal intensa. Realizado TC de abdome, que não evidenciou alterações. Lipase normal e sangue oculto nas fezes negativo. Hemograma com anemia macrocítica e colesterol elevado. A principal suspeita diagnóstica é de:

- Pancreatite aguda.
- Úlcera péptica.
- Anemia megaloblástica.
- Anemia sideroblástica.
- Síndrome de Zieve.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE –
SUS – BAHIA – BA



42 – Paciente, sexo feminino, 45 anos de idade, com quadro de astenia e prurido há um mês. Nega icterícia. Avaliação laboratorial evidenciou elevação de fosfatase alcalina (quatro vezes acima do valor normal) e hipercolesterolemia. A principal suspeita diagnóstica é:

- Cirrose biliar.
- Hemocromatose.
- Hepatite autoimune.
- Esteato-hepatite não alcoólica.
- Doença de Wilson.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR
43 – A flebotomia terapêutica no tratamento da hemocromatose deverá ser realizada até que se tenha o seguinte resultado laboratorial:

- Ferritina sérica < 50 ng/ml.
- Ferritina sérica < 200 ng/ml.
- Ferro sérico < 180 µg/dl.
- Ferro sérico < 80 µg/dl.
- Saturação da transferrina < 60%.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA
MÉDICA DO AMAZONAS – AM



44 – Uma mulher de 60 anos evolui com astenia e icterícia há 3 semanas. Há anos que ela sabe ter discreta alteração dos testes de lesão hepática, porém sem investigação diagnóstica. Ao exame físico evidenciase um bom estado geral, icterícia 2+/4, múltiplas telangiectasias e esplenomegalia leve. Exames laboratoriais: ALT = 1.206 U/L (42); bilirrubina total = 4,2 mg/dl; bilirrubina direta = 2,6; TAP = 65%; plaquetas = 83.000/L e aumento de gamaglobulina. Fosfatase alcalina, saturação de ferro, HBsAG, anti-HCV e anti-HAV eram negativos ou normais. Ultrassonografia mostrou alterações arquiteturais hepáticas compatíveis com hepatopatia crônica e leve esplenomegalia, sem ascite. Qual dos seguintes é o mais CORRETO?

- O anticorpo antinúcleo (FAN) deve estar positivo.
- O nível de ceruloplasmina deve ser determinado.
- A paciente deve ser esplenectomizada para diagnóstico e tratamento.
- Esse achado clínico é compatível com hepatite aguda alcoólica.
- Colangiorrressonância deve ser realizada para investigar a icterícia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO
DE ITAPEMIRIM – ES



45 – Em relação às hepatopatias relacionadas ao álcool, marque a alternativa CORRETA:

- São duas as suas formas de apresentação clínica: esteatose ou hepatite alcoólica.
- São causadas apenas pelo consumo excessivo e prolongado de bebidas destiladas.
- A hepatite alcoólica grave pode apresentar mortalidade superior a 50% em 30 dias em pacientes gravemente enfermos.
- O uso de corticoides no tratamento da hepatite alcoólica grave foi abolido devido ao aumento de mortalidade relacionado a seu uso.
- Os pacientes com hepatite alcoólica grave são candidatos a transplante de fígado em caráter de emergência quando disponível.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO VANDERLEI – PB

46 – Sobre as manifestações hepáticas da hemocromatose hereditária, assinale a assertiva FALSA:

- A hepatomegalia é o sinal clínico do aparelho digestório mais frequente, estando presente em mais de 90% dos pacientes sintomáticos.
- Hepatomegalia pode ser encontrada em 50 a 90% dos pacientes, mesmo na ausência de sintomas ou anormalidades nas provas de função hepática.
- Cirrose hepática é um fator de risco importante para o desenvolvimento de carcinoma hepático primário em pacientes com hemocromatose hereditária.
- Dor abdominal é mais comum em pacientes com cirrose hepática.
- Fibrose ou cirrose hepática é encontrada na quase totalidade dos casos, caracteristicamente com comprometimento pré-sinusoidal e lesão micronodular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

47 – Uma mulher de 57 anos apresenta, há mais de um ano, fadiga e prurido internamente. Refere escurecimento da pele e “dor nos ossos” no último ano. O exame revela hiperpigmentação mais evidente em membros superiores e troncos e xantelasmas. Observam-se também esfoliações cutâneas e icterícia. Os exames laboratoriais sugerem colestase crônica. O diagnóstico provável é:

- Cirrose biliar primária.
- Hepatite crônica autoimune.
- Hemocromatose.
- Doença de Wilson.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

48 – Na suspeita de hemocromatose hereditária em paciente com história familiar negativa e que apresenta saturação da transferrina em jejum de 55%, a próxima etapa diagnóstica seria:

- Biópsia hepática.
- Exame oftalmológico.
- Teste genético.
- Ferritina.
- Estudo da medula óssea.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

49 – Em mulher com 40 anos de idade que evolui com prurido generalizado, e cujos exames complementares revelam fosfatase alcalina elevada e anticorpo antimitocondrial positivo. A complicação evolutiva mais esperada seria:

- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Tromboembolismo venoso.
- Síndrome mielodisplásica.
- Nefrite túbulo intersticial.
- Osteopenia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – SÃO PAULO – SP

50 – Anticorpos antimitocondria estão presentes em cerca de 95% dos casos de:

- Hepatite C crônica.
- Hemocromatose.
- Cirrose biliar primária.
- Hepatite autoimune.
- Doença de Wilson.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL PITANGUEIRAS – SP

51 – Menino de cinco anos de idade ingeriu 12 comprimidos de paracetamol há cerca de 5 horas. Quais condutas abaixo deveriam ser adotadas?

- Lavagem gástrica e carvão ativado.
- Eméticos e lavagens gástricas.
- N-acetilcisteína endovenoso.
- Vitamina K e carvão ativado.
- Nenhuma das anteriores.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS – RJ

52 – Sobre a hepatopatia alcoólica, pode-se afirmar que:

- A esteatose hepática é a resposta histológica inicial mais comum aos estímulos hepatotóxicos, como a ingestão excessiva de álcool.
- O conteúdo de gordura dentro do fígado com esteatose não se reduz após a interrupção da ingestão da bebida.
- Para o desenvolvimento da hepatopatia em mulheres, é necessária ingestão diária de álcool maior do que para o desenvolvimento nos homens.
- Na hepatite alcoólica, as dosagens de AST e ALT mostram-se elevadas habitualmente 10 a 20 vezes, frequentemente alcançam níveis superiores a 1.000 UI.
- Hipoalbuminemia e coagulopatia são indícios de lesão hepática que pode ser classificada como muito leve.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

53 – Paciente do sexo feminino, 45 anos de idade, etilista desde os 20 anos, apresenta há cerca de 4 meses quadro de mal-estar associado a náuseas com alguns episódios de vômitos. Refere ainda febrícula. Na investigação, observou-se níveis de Aspartato Aminotransferase (AST) 3 vezes os valores de referência, a Alanina Aminotransferase (ALT) nos limites da normalidade e aumento nos níveis de gamaglutamil transpeptidase. Proteína C-reativa aumentada. Assinale a alternativa INCORRETA:

- Pacientes portadores de hepatopatia alcoólica, frequentemente, têm outros órgãos acometidos, como coração, músculos e nervos, sendo o pâncreas o órgão mais acometido.
- Na hepatite alcoólica grave recomenda-se o uso do corticoide, com o objetivo de aumentar a regeneração de hepatócitos e suprimir a inflamação nos pacientes com lesão hepática grave.
- A abstinência alcoólica é a conduta mais importante nos pacientes com hepatopatia alcoólica.
- Recomenda-se uma dieta adequada com ingestão calórica de 35–40 kcal/kg.
- O consumo adequado de proteínas na hepatopatia alcoólica deve ser restrito.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS**

54 – Em relação à Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), considere as assertivas a seguir:

- I. Não acomete crianças ou adultos jovens;
 - II. É a causa mais frequente de elevação de transaminases séricas em pacientes ambulatoriais assintomáticos, não etilistas e sem hepatites virais;
 - III. Está frequentemente associada à obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2 e hiperlipidemia.
- a) Apenas a assertiva I está correta.
 - b) Apenas a assertiva II está correta.
 - c) Apenas as assertivas II e III estão corretas.
 - d) Apenas as assertivas I e III estão corretas.
 - e) As assertivas I, II e III estão corretas.



- a) Hepatite autoimune.
- b) Cirrose biliar primária.
- c) Deficiência de alfa-1-antitripsina.
- d) Hemocromatose.
- e) Doença de Wilson.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS**

55 – Para responder à questão, combine as situações clinicolaboratoriais descritas (1 a 4) com os diagnósticos mais prováveis (A a F). 1. Homem, 40 anos, história de ingestão de 12 latas de cerveja ao dia, icterícia, ascite e colúria. AST 700 U/L; ALT 250 U/L; FA: 120 U/ml; BT: 20 mg/dl; BD: 12 mg/dl; albumina: 2,1 g/dl. 2. Mulher, 48 anos, obesa, com dor abdominal e icterícia. AST 100 U/L; ALT 150 U/L; FA: 1.200 U/ml; BT 4,4 mg/dl; BD: 3 mg/dl; albumina: 3,5 g/dl. 3. Homem, 25 anos, icterícia há três dias, mas sente-se bem. AST 20 U/L; ALT 15 U/L; FA: 35 U/ml; BT: 4 mg/dl; BD: 0,2 mg/dl; albumina: 4,5 g/dl. 4. Homem, 27 anos, história de diarreia sanguinolenta há 5 anos; icterícia e febre. AST 100 U/L; ALT 125 U/L; FA: 600 U/ml; BT: 5,5 mg/dl; BD: 3 mg/dl; albumina: 2,9 g/dl. A. Hemólise; B. Síndrome de Gilbert; C. Hepatite alcoólica; D. Coledocolitíase; E. Neoplasia de pâncreas; F. Colangite esclerosante. Assinale a alternativa que representa a combinação CORRETA:

- a) 1A, 2B, 3E, 4F.
- b) 1B, 2D, 3C, 4A.
- c) 1F, 2E, 3C, 4D.
- d) 1D, 2A, 3F, 4C.
- e) 1C, 2D, 3B, 4F.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2012****(ACESSO DIRETO 1)****CENTRO DE REABILITAÇÃO E READAPTAÇÃO – GO**

59 – Dentre as assertivas abaixo, a que não causa cirrose e/ou hepatopatia crônica é:

- a) Hemocromatose.
- b) Esquistossomose.
- c) Doença de Wilson.
- d) Mononucleose infecciosa.
- e) Deficiência de alfa-1-antitripsina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2012****(ACESSO DIRETO 1)****ALIANÇA SAÚDE – PR**

56 – Em relação à cirrose em paciente *Child A*, é CORRETO afirmar que:

- a) Sempre tem que ser tratada por transplante hepático.
- b) A infecção espontânea de ascite não é grave.
- c) Predispõe ao aparecimento de câncer primário de fígado.
- d) Ascite e hemorragia digestiva são sintomas raros associados a essa patologia.
- e) Em crianças, a principal etiologia é a hepatite C.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2012****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SANTA GENOVEVA – GO**

60 – A complicação mais frequente no uso de anestésicos inalatórios halogenados (halotano) é:

- a) Hepatite.
- b) Arritmia cardíaca.
- c) Hipertensão arterial.
- d) Insuficiência renal aguda.
- e) Insuficiência cardíaca.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2012****(ACESSO DIRETO 1)****RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO AMAPÁ – AP**

57 – A dosagem de ceruloplasmina é utilizada para diagnóstico de:

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2012****(ACESSO DIRETO 1)****UNIEVANGÉLICA DE ANÁPOLIS – GO**

61 – Carlos, 7 anos, foi medicado pelos pais com ácido acetilsalicílico, no intuito de reduzir sua febre. Ele evoluiu com vômitos e alteração do estado mental. Levado ao hospital, desenvolveu convulsões seguidas de coma. O que se deve esperar da biópsia hepática?

- a) Fibrose difusa com áreas de regeneração.
- b) Depósitos de hemossiderina.
- c) Necrose hepatocitária.
- d) Esteatose microvesicular.
- e) Corpos de Mallory.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL TARQUÍNIO LOPES FILHO – MA

62 – Um homem branco de 35 anos de idade vai ao ambulatório queixando-se de fraqueza geral, emagrecimento, dor abdominal mal caracterizada e dor nos punhos e quadril à movimentação. Ao exame, verifica-se hiperpigmentação cutânea difusa, fígado palpado a dois dedos abaixo da reborda costal, elástico, liso e indolor e aumento do volume dos punhos, com dor à movimentação passiva. Trouxe o resultado de uma glicemia em jejum: 185 mg/dl. A hipótese diagnóstica mais provável é:

- a) *Diabetes mellitus* tipo 2. d) Doença de Addison.
b) Carcinoma de pâncreas. e) Hemocromatose.
c) Esteatose hepática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE – PE

63 – Um paciente foi atendido com queixa de icterícia há quinze dias. Trazia os seguintes exames laboratoriais: AST 260 UI/L; ALT 110 UI/L; BT 6,8 mg/dl; BD 4,0 mg/dl; fosfatase alcalina 200 UI/L (normal até 120); gama GT 890 UI/L (normal até 50); INR 1,8. Com base apenas na avaliação dos exames complementares, qual o diagnóstico mais provável?

- a) Câncer de cabeça de pâncreas.
b) Hepatite alcoólica.
c) Hepatite B aguda.
d) Cirrose hepática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 2)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS – TO

64 – O questionário CAGE é uma ferramenta que possibilita o rastreamento de possível dependência de bebidas alcoólicas, situação associada a diversos problemas de saúde. Assinale a alternativa que NÃO consiste em um dos aspectos avaliados pelo questionário:

- a) Necessidade de parar de beber.
b) Quantidade habitual de bebida ingerida.
c) Sentimento de culpa por beber.
d) Hábito de beber ao acordar para sentir-se melhor.
e) Irritação quando os outros questionam seu hábito de beber.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

65 – Paciente de 40 anos procura ambulatório para consulta porque, em ultrassonografia abdominal feita para investigar possível cálculo urinário, encontrou-se esteatose hepática. Por motivos religiosos ele jamais ingeriu bebidas alcoólicas. Sua pressão arterial é de 140 x 90 mmHg; glicemia: 110 mg/dl; colesterol: 210 mg/dl; ALT e AST discretamente elevadas. A melhor abordagem para tentar controlar a doença hepática é:

- a) Iniciar pioglitazona.
b) Prescrever atorvastatina.
c) Receitar ácido ursodesoxicólico.
d) Estimular exercícios físicos e perda de peso.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ

66 – A elevação das enzimas hepáticas, aminotransferases, em paciente jovem, não fumante, com enfisema pulmonar, é compatível com a seguinte hipótese diagnóstica:

- a) Hepatite autoimune.
b) Doença de Wilson.
c) Hemocromatose.
d) Deficiência de alfa-1-antitripsina.
e) Doença celíaca.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART – HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ

67 – Em relação à cirrose hepática, são critérios da classificação de Child-Pugh:

- a) Albumina sérica e PCR-T.
b) Bilirrubina sérica e leucocitose.
c) Febre e VHS.
d) Encefalopatia e TAP.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

68 – Mulher de 60 anos, obesa (IMC = 30), hipertensa, portadora de dislipidemia, intolerância à glicose e hiperuricemia. Queixa-se, há dois anos, de boca amarga e de dor no hipocôndrio direito de caráter recorrente, de intensidade leve e sem fatores desencadeantes. Nega etilismo e uso de medicamentos. Sua ultrassonografia abdominal evidencia pequeno aumento do fígado, esteatose hepática e ausência de colelitíase. São afirmações pertinentes sobre o caso descrito acima, EXCETO:

- a) A doença hepática gordurosa não alcoólica é condição benigna sem possibilidade de evoluir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.
b) A paciente apresenta elementos da síndrome metabólica e o diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica deve ser considerado.
c) Dor no hipocôndrio direito usualmente não faz parte das manifestações clínicas das hepatopatias crônicas.
d) Hepatite crônica viral, doenças hepáticas metabólicas ou autoimunes fazem parte do diagnóstico diferencial, podendo apresentar aspecto ultrassonográfico semelhante.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DA POLÍCIA MILITAR – MG

69 – Com relação à hepatopatia alcoólica, é INCORRETO afirmar que:

- a) Na hepatopatia alcoólica, as transaminases mostram-se elevadas, habitualmente > 400 UI e a relação AST/ALT > 1.
b) Menos de um terço dos etilistas desenvolvem hepatopatia alcoólica.
c) As mulheres apresentam maior susceptibilidade à lesão hepática alcoólica quando comparadas aos homens.
d) Os pacientes com hepatite alcoólica grave, definida por uma função discriminativa > 32, são candidatos ao tratamento com glicocorticoides ou pentoxifilina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE – RS



70 – Mulher de 32 anos veio à consulta por quadro de icterícia e prurido nas últimas semanas. Relatou uso de acetaminofeno nos últimos 2 meses por cefaleia intensa, com média de 3 comprimidos a cada 2 dias. Negou anorexia e emagrecimento. Ao exame físico, apresentava xantomas nas pálpebras. Os exames laboratoriais mostraram ALT e AST de 1,5 vez o limite superior da normalidade, bilirrubina total de 3 mg/dl, bilirrubina direta de 2,5 mg/dl e fosfatase alcalina de 520 UI/l. A ultrassonografia foi normal. Qual o diagnóstico mais provável?

- Cirrose biliar primária.
- Hepatite autoimune.
- Hepatite A.
- Colangite esclerosante primária.
- Hepatite por acetaminofeno.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL ESCOLA DA UFPEL – RS



71 – Qual sua conduta frente a um paciente masculino de 43 anos, com IMC = 32, com hipertensão, apresentando esteatose hepática moderada à ecografia abdominal e aminotransferases discretamente alteradas?

- Observação clínica.
- Cirurgia bariátrica.
- Dieta e exercícios físicos.
- Metformina.
- Orlistat.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL REGIONAL DE MS
ROSA PEDROSSIAN – MS



72 – Em relação à insuficiência hepática em pacientes maiores de 36 meses, qual NÃO é resultado de doença hepática crônica:

- Fibrose cística.
- Colangite esclerosante.
- Síndrome de Reye.
- Glicogenose tipo IV.
- Deficiência de alfa-1-antitripsina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO – SC



73 – O rastreamento primário de problemas relacionados ao uso de álcool deve ser feito em consulta de rotina, principalmente através do questionário CAGE (*Cut down Annoyed Guilty Eye-opener Questionnaire*). Sobre o CAGE, relacione corretamente as perguntas do questionário com as palavras-chave em inglês:

- O (A) Sr. (a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?
- As pessoas o (a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber?
- O (A) Sr. (a) se sente culpado (a) (chateado consigo mesmo) pela maneira como costuma beber?

4. Alguma vez o (a) Sr. (a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?

- Cut down* (diminuir).
 - Annoyed* (aborrecido).
 - Guilty* (culpa).
 - Eye-opener* (abrir os olhos).
- a) 1A, 2B, 3C, 4D. d) 1D, 2B, 3C, 4A.
b) 1C, 2B, 3A, 4D. e) 1D, 2C, 3B, 4A.
c) 1B, 2C, 3A, 4D.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(R3 GASTROENTEROLOGIA
CLÍNICA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

74 – Quanto à esteato-hepatite não alcoólica, pode-se afirmar que:

- Dentre as diversas modalidades terapêuticas eficazes, o ácido ursodesoxicólico é a melhor.
- O achado histológico de macrogotículas de gordura nos hepatócitos firma o diagnóstico.
- É uma doença de baixa prevalência no espectro da doença gordurosa do fígado.
- Apesar de ligada à síndrome metabólica, o controle dos fatores associados é de pouca valia no tratamento.
- Entre todas as opções diagnósticas, a ultrassonografia é a de melhor acurácia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(R3 GASTROENTEROLOGIA
CLÍNICA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

75 – Sobre a cirrose hepática, pode-se afirmar que:

- Raramente associa-se à insuficiência renal.
- Histologicamente o desarranjo estrutural é mais importante que a perda de células parenquimatosas.
- O distúrbio circulatório que se associa é caracterizado por vasoconstrição periférica com aumento da volemia central.
- O hepatocarcinoma, embora possa associar-se com o vírus da hepatite C, é incomum em outras etiologias.
- As complicações pulmonares são decorrentes de outros hábitos e costumes (ex.: tabagismo) ou mecânica (hidrotórax hepático), mas não há associação conhecida de causa com a hipertensão porta ou a insuficiência hepática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(R3 GASTROENTEROLOGIA
CLÍNICA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

76 – A doença gordurosa do fígado:

- Tem como uma das etiologias a inalação de solventes orgânicos.
- Não tem como possíveis etiologias as drogas de uso médico.
- Tem diabetes, mas não intolerância à glicose como fator associado.
- É frequentemente diagnosticada devido às queixas clínicas de dor em hipocôndrio direito e icterícia.
- Tem implicações práticas, já que a maioria dos pacientes deve evoluir para cirrose hepática nos próximos 10 a 15 anos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN – SP

77 – Uma mulher de 38 anos, com consumo diário de 400 a 600 ml de vodca, é acompanhada ambulatorialmente em programa contra alcoolismo. Apresenta elevação de enzimas hepáticas, sorologia para hepatites negativas e esteatose hepática ao ultrassom. É levada por familiares ao pronto-socorro com febre, icterícia, sonolência e períodos breves de confusão mental. Apresenta transaminases 2 vezes o valor normal, gama GT = 690 U/L, INR = 1,9 e leucocitose de 18.000/mm³, sem desvio à esquerda. Não há foco infeccioso evidente. Recomenda-se, por eficácia comprovada, o uso de:

- Octreotida e midodrine.
- Tiazolidinediona.
- Corticoesteroide.
- Infliximabe.
- Interferon alfa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(R3 CLÍNICA MÉDICA)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR

78 – Sobre o mecanismo de lesão nas hepatites medicamentosas, assinale a alternativa que apresenta a droga que se correlaciona com lesão colestática por lesão nos ductos biliares:

- Carbamazepina.
- Metildopa.
- Alopurinol.
- Paracetamol.
- Metotrexato.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(R3 CLÍNICA MÉDICA)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR

79 – A doença de Wilson é uma desordem autossômica recessiva de sobrecarga de cobre. Sobre o seu tratamento, considere as afirmativas abaixo:

1. A penicilamina é um quelante do cobre e age aumentando a sua excreção renal.
2. Os sintomas neurológicos da doença de Wilson podem piorar com o início do tratamento com a penicilamina.
3. O zinco é um quelante do cobre, com a propriedade de aumentar a excreção renal.
4. A terapia combinada de zinco e penicilamina tomadas no mesmo horário demonstrou redução na cupremia maior que a monoterapia. Assinale a alternativa CORRETA.

- Somente a afirmativa 2 é verdadeira.
- Somente as afirmativas 1 e 2 são verdadeiras.
- Somente as afirmativas 1 e 3 são verdadeiras.
- Somente as afirmativas 2, 3 e 4 são verdadeiras.
- As afirmativas 1, 2, 3 e 4 são verdadeiras.



1 COMENTÁRIO A *Hemocromatose Hereditária* (HH) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene HFE. Acomete principalmente a população caucasiana, em geral após os 40 anos de idade, alterando o metabolismo do ferro de modo a produzir uma sobrecarga corporal deste elemento. O quadro clínico é bastante insidioso e dependente do acúmulo de ferro, que ocorre lenta e progressivamente por várias décadas. A maioria dos doentes torna-se sintomática entre a terceira e quinta décadas de vida, sendo que em mulheres as manifestações clínicas costumam ser observadas 5 a 10 anos mais tarde que no homem, devido às perdas sanguíneas fisiológicas que ocorrem durante os períodos menstrual e gestacional, além da lactação. Após longo período assintomático, os sintomas iniciais são geralmente inespecíficos: fadiga (70 a 80%), artralgia/artrite (40 a 50%), dor abdominal (20 a 60%), diminuição da

libido ou impotência sexual (20 a 50%) e perda de peso (10 a 50%). Os sinais clínicos mais comuns ao diagnóstico são: hepatomegalia (50 a 90%), hiperpigmentação da pele (30 a 80%), hipogonadismo (20 a 50%) e artropatia (70%). Com o passar do tempo, outros sintomas e sinais podem aparecer, como por exemplo: esplenomegalia, *diabetes mellitus* e cirrose hepática. Os sintomas e sinais ao diagnóstico podem variar de acordo com o sexo, sendo mais frequente a observação de fadiga, artralgia e hiperpigmentação da pele nas mulheres, e aumento das transaminases, hepatomegalia e impotência sexual nos homens. O quadro clínico clássico de HH, caracterizado por cirrose hepática, *diabetes mellitus* e melanodermia, é cada vez menos frequentemente encontrado, ao passo que o número de doentes diagnosticados pela detecção de alterações bioquímicas ou moleculares é cada vez maior. Resposta certa: E.



2 COMENTÁRIO As alternativas A e C são conceituais e autoexplicativas. Atualmente, os pacientes com diagnóstico de hepatite alcoólica que são candidatos à corticoterapia são aqueles que possuem diagnóstico confirmado ou altamente provável de hepatite alcoólica evoluindo com critérios de gravidade, como encefalopatia hepática. A droga de escolha é prednisolona oral, pelo fato de a prednisona ser metabolizada no fígado (alternativa B correta). Uma ferramenta importante nos pacientes com

hepatopatia alcoólica é a terapia nutricional, sendo que o conteúdo calórico diário deve ser de no mínimo 30 kcal/kg de peso (alternativa D correta), sendo 50-55% como carboidratos, 30-35% de lipídios e 10-15% de proteínas. Apesar de a ingesta proteica estar teoricamente associada a um risco de desenvolvimento de encefalopatia hepática, NÃO é recomendado que estes pacientes sejam submetidos a uma dieta com restrição de proteínas (alternativa E incorreta).



3 COMENTÁRIO Doses tóxicas de acetaminofeno (ou paracetamol, como é mais conhecido no Brasil), induzem a saturação das vias bioquímicas de *sulfatação* e *glicuronidação* da droga, desviando grande quantidade do medicamento que assim passa a ser metabolizado pelo citocromo P450 CYP2E1, formando NADPQI em excesso. Quando os estoques do *glutathione* são depletados

em aproximadamente 70%, o NADPQI começa a reagir com os constituintes celulares, provocando injúria hepática direta. As demais drogas citadas nas opções de B a E são hepatotóxicas, mas o mecanismo de hepatotoxicidade é semelhante ao observado nas hepatites virais, ou seja, inflamação hepática imunomediada, mas sem efeito tóxico direto da droga sobre o hepatócito. Resposta certa: A.



4 COMENTÁRIO O questionário CAGE (ou “DICA”, em português: Diminuir, Incomodado, Culpado e Abrir os olhos), é um instrumento empregado na anamnese de rotina que se mostrou comprovadamente útil em detectar os pacientes com abuso de álcool e dependência de álcool (“alcoolismo”). Duas respostas positivas a esta série de quatro perguntas têm alto valor preditivo positivo para a existência de um “problema” com a bebida.

As perguntas são: (1) Já sentiu necessidade de DIMINUIR o consumo de bebidas alcoólicas? (2) Já se sentiu INCOMODADO com o que os outros dizem a respeito do modo como você bebe? (3) Já se sentiu CULPADO por ter bebido? (4) Já sentiu necessidade de beber pela manhã, como logo após acordar, com o intuito de “ABRIR OS OLHOS” ou “funcionar normalmente”? Desse modo, resposta certa: D.



5 COMENTÁRIO Apesar do quadro pobremente descrito, podemos inferir que a paciente possui sintomatologia muito sugestiva de cirrose biliar primária, como a fadiga e o prurido (sem associação com icterícia/depósito de sais biliares na pele). Além do mais, do ponto de vista epidemiológico, é mulher e está na faixa etária mais comum (entre 30 e 60 anos). Laboratorialmente temos a hiperlipidemia e o aumento significativo da fosfatase alcalina. Quando juntamos todos estes dados, a hipótese

diagnóstica mais plausível é a cirrose biliar primária, se comparada às outras opções da questão. Na esteato-hepatite não alcoólica, o fígado é bem palpável, a fosfatase alcalina não é tão elevada (aumenta cerca de 2x o valor). A grande maioria dos pacientes é assintomática, apesar de em alguns casos existir fadiga associada. Além disto, queixas como o prurido são bastante incomuns. Por este motivo, a cirrose biliar ainda é a melhor hipótese para a resposta desta questão. Alternativa A CORRETA.



6 COMENTÁRIO A hepatite autoimune é mais comum em mulheres entre os 10 e 30 anos e as de meia-idade. A hepatite autoimune tipo I tem como característica a presença do FAN positivo (padrão homogêneo) na maioria dos pacientes e o anticorpo antimúsculo liso também pode ser encontrado. A hepatite autoimune tipo II se caracteriza pela presença do anticorpo antimicrosomo fígado/rim 1 (anti-LKM-1) e, de forma menos característica, do anticorpo anticitosol fígado 1 (anti-LC1). O antígeno que elicitava a resposta imune é uma enzima, a citocromo monooxigenase P-450IID6, expressa na superfície da membrana do hepatócito. O anticorpo antimúsculo liso e o FAN estão ausentes; a IgA sérica pode estar baixa. Vamos resumir

os principais anticorpos encontrados nesses dois tipos:

- Tipo 1: - Anticorpo antinúcleo (FAN); - Anticorpo antimúsculo liso; - Anticorpo antiactina; - Anticorpo citoplasmático antineutrofílico perinuclear (p-ANCA); - Anti-SLA/LP.
- Tipo 2: - Anticorpo antimicrosomo fígado/rim 1 (anti-LKM-1); - Anticorpo anticitosol fígado 1 (anti-LC1); - Anti-SLA/LP.

Apesar de eventualmente ser encontrado na hepatite autoimune, o anticorpo antimitocôndria (AMA) encontra-se presente em 90 a 95% dos pacientes (em títulos > 1:40) com cirrose biliar primária sendo muito mais característico desta doença. Títulos > 1:80 são altamente sugestivos da doença e o subtipo AMA-M2 é altamente específico.

Resposta: C.



7 COMENTÁRIO O paciente 1 possui história de etilismo pesado e apresenta icterícia importante (20 de bilirrubina total) à custa de bilirrubina direta. Seu hepatograma revela lesão hepatocelular, sem lesão biliar significativa (pelo menos não a ponto de justificar 20 de BT). Ora, tendo em vista que também se observa hipoalbuminemia, é **CORRETO** afirmar que há um nítido *deficit* sintético hepático, o que corrobora a hipótese de que este paciente já é cirrótico (provável etiologia alcoólica). Se tivéssemos também um TAP/INR, provavelmente este índice estaria alargado. O paciente 2 tem uma icterícia dolorosa, com aumento de bilirrubina e lesão predominantemente biliar (predomínio das enzimas canaliculares sobre as aminotransferases). Ora, a albumina estando normal é mais um indício de que não há *deficit* de função sintética e a icterícia deve ser por colestase. Como se trata de paciente do sexo feminino e obesa, provavelmente estamos diante de um quadro de colelitíase complicada com coledocolitíase.

O paciente 3 não sente nada, está apenas um pouco icterico. Excetuando-se uma discreta hiperbilirrubinemia à custa da fração indireta, seus exames não revelam qualquer alteração. Logo, é provável que estejamos diante da clássica (e comum) síndrome de Gilbert, um distúrbio hereditário do metabolismo das bilirrubinas em que existe pequeno *deficit* da enzima que realiza a conjugação da bilirrubina indireta com o ácido glicurônico (resultando na síntese da bilirrubina direta ou conjugada). O paciente 4, por fim, tem icterícia e febre, o que é compatível com colangite. Em vista do predomínio de bilirrubina direta e alterações nas enzimas canaliculares, deve-se suspeitar de colestase. Ora, considerando a história de diarreia sanguinolenta crônica, é muito provável que se trate de RETOCOLITE ULCERATIVA complicada com COLANGITE ESCLEROSANTE, uma das mais temíveis complicações extraintestinais da RCU. Sendo assim, resposta certa: E.



8 COMENTÁRIO Um aumento de transaminases superior a 6 meses, muito provavelmente, significa a presença de um processo inflamatório hepatocelular crônico, ou seja, uma hepatite crônica. Na faixa etária apresentada, a principal causa de hepatite crônica seria a Hepatite Autoimune (HAI). A HAI tipo I é a mais comum,

ocorrendo principalmente em mulheres jovens (10-25 anos), está associada ao HLA-B8, DR3 e DR4 e é caracterizada por importante hipergamaglobulinemia, apresentação aguda em 1/3 dos casos (crônica e insidiosa nos demais) e evolução precoce para cirrose (43% em três anos). Resposta, portanto, opção A.



9 COMENTÁRIO É clássico o conceito de que na *Doença Hepática Alcoólica* — em todas as suas fases, isto é, mesmo na ausência de cirrose — a relação AST/ALT costuma ser ≥ 2 . Para todas as demais hepatopatias esta relação costuma ser menor que 1, exceto quando o doente desenvolve cirrose, momento em que a relação AST/ALT fica ≥ 2 (independentemente da causa básica da hepatopatia). A explicação para esta peculiaridade da Doença Hepática Alcoólica (DHA) é a seguinte: alcoólatras desnutridos e portadores de DHA costumam ter deficiência hepática de *piridoxal-5-fosfato*, o que reduz a atividade enzimática da ALT. Como os testes que “dosam” enzimas hepáticas na realidade avaliam a atividade dessas enzimas, os valores de ALT tornam-se conseqüentemente muito reduzidos na carência de seu cofator. O piridoxal-5-fosfato, por outro lado,

não é cofator para a atividade da AST, logo, seus níveis são mantidos (afirmativa I certa). A plaquetopenia é achado esperado nas hepatopatias avançadas já complicadas com cirrose (neste contexto as plaquetas caem devido ao hipersplenismo). No entanto, novamente na DHA as plaquetas podem cair mesmo em fases mais precoces, e a explicação é o efeito mielotóxico do álcool, que reduz a síntese de plaquetas na medula óssea, assim como pode provocar anemia macrocítica (afirmativa II errada). Alguns dos estigmas vasculares da cirrose hepática (como aranhas vasculares e eritema palmar) possuem o mesmo mecanismo fisiopatogênico: o *hiperestrogenismo* (o excesso de estrogênio exerce efeito vasodilatador). Logo, a afirmativa III não faz sentido, pois quem faz aranhas vasculares faz também o eritema palmar. Resposta certa: A.



10 COMENTÁRIO O quadro descrito é nada menos que *clássico* de **Cirrose Biliar Primária** (CBP). Mulher de meia-idade, com queixa de fadiga e prurido, evoluindo com icterícia à custa de bilirrubina direta (conjugada) e grande aumento de fosfatase alcalina e gama GT, com aumento proporcionalmente mais baixo das aminotransferases. Outro achado clássico é a presença de *xantelasmas* (“manchas de colesterol” na pele), achado que indica a existência de importante dislipidemia (dado não fornecido pelo enunciado). Esta paciente, na realidade, já deve estar em uma fase avançada de CBP, pois há francos indícios de cirrotização hepática (bilirrubina total ≥ 10 mg/dl — sinal de mau prognóstico nessa doença, indicativo de necessidade de transplante hepático; hepatoesplenomegalia, síndrome edemigênica). O diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de positividade (e títulos elevados) para o autoanticorpo

antimitocôndria IgM (presente na imensa maioria dos casos). A biópsia hepática também corrobora o diagnóstico, em vista das alterações histopatológicas típicas, sendo útil também para o estadiamento da doença. Na CBP, espera-se a presença de um infiltrado inflamatório dentro do espaço porta, acompanhado de destruição progressiva dos ductos biliares. Em resposta a essa destruição, os canalículos biliares proliferam, porém, tal reação regenerativa do tecido não é capaz de restaurar a integridade do sistema biliar intraparenquimatoso, e o doente evolui assim, invariavelmente, para destruição completa do sistema biliar intra-hepático e cirrose hepática. A letra A se refere à lesão observada na doença hepática alcoólica, a letra C se refere à lesão da hepatite autoimune e a letra D se refere a uma lesão inespecífica, encontrada, por exemplo, em hepatites virais ou tóxicas. Resposta certa: B.



11 COMENTÁRIO Vejamos a história que nos foi relatada. Estamos diante de uma paciente de 60 anos, que apresenta sinais de hepatopatia crônica à custa de lesão hepatocelular, hipergamaglobulinemia e sorologias virais negativas. Neste contexto, a principal hipótese a ser aventada é a hepatite autoimune do tipo 1. Esta doença possui uma distribuição bimodal em sua incidência (10-20 anos e 45-70 anos) sendo bem mais prevalente em mulheres. A fadiga é o sintoma mais comum, enquanto a hepatomegalia é o sinal mais comum, seguida pela icterícia. A esplenomegalia e as aranhas vasculares (telangiectasias) podem estar presentes sem necessariamente indicar cirrose hepática. Além disso, tais níveis de plaquetas não justificariam a remoção cirúrgica do baço (C incorreta), muito

menos para diagnóstico. Na elevação das transaminases, comum a todas as causas de hepatite, a presença de hipergamaglobulinemia é muito frequente, sendo esta policlonal com predomínio de IgG. Na grande maioria dos pacientes encontra-se a positividade para o FAN. A ceruloplasmina possuiria utilidade se suspeitássemos de doença de Wilson, porém tanto o quadro clínico quanto a idade da paciente falam contra a esta hipótese (B incorreta). A colangiorressonância não está indicada, visto que laboratorialmente estamos diante de uma lesão hepatocelular e não colestática (E incorreta). Como a paciente não possui história de ingestão alcoólica, nem a típica relação $AST > ALT$ é descrita, a hepatite alcoólica não deve configurar uma hipótese plausível (D incorreta). Resposta: letra A.



12 COMENTÁRIO Paciente, grande alcoolista, apresenta quadro de esteato-hepatite alcoólica aguda (início súbito de icterícia, encefalopatia hepática, aumento discreto de aminotransferases – provável relação AST/ALT > 2 – GGT aumentada, INR alargado, leucocitose e febre, na ausência de um foco infeccioso evidente e na presença de esteatose hepática previamente documentada). Sabemos que a EHA aguda é uma condição de grave prognóstico e com mortalidade elevada, mesmo em pacientes que recebem tratamento. Devido à importante participação de citocinas inflamatórias e processos autoimunológicos em sua fisiopatologia, um dos pilares terapêuticos da EHA aguda é a corticoterapia, que comprovadamente melhora o prognóstico e a sobrevida.

A droga de escolha é a prednisolona (40 mg/dl por 4 semanas, com posterior desmame progressivo), já que a prednisona pode ser menos eficaz em vista da grave doença hepática (normalmente a prednisona é transformada em prednisolona no fígado, mas na vigência de EHA aguda esta reação metabólica encontra-se comprometida). As indicações para utilização do corticoide são as seguintes: 1. Função discriminante de Maddrey > 32 E/OU 2. Presença de encefalopatia hepática. Logo, mesmo sem calcular o valor da função discriminante, podemos afirmar que este caso possui indicação de corticoterapia, pois a paciente apresenta um quadro de encefalopatia hepática (sonolência + confusão mental). Resposta certa: letra C.



13 COMENTÁRIO O quadro descrito é compatível com a chamada síndrome de Reye, uma encefalopatia tóxico-metabólica aguda, que evolui exatamente como descrito no enunciado: criança com quadro febril, que faz uso de salicilatos para controle de sintomas e desenvolve vômitos, confusão mental, convulsões

e coma. Outros órgãos podem também ser comprometidos, havendo evolução em alguns casos para disfunção orgânica múltipla. Não existe um tratamento específico, apenas o de suporte. O achado histopatológico é o da esteatose microvesicular. Resposta CORRETA, letra D.



14 COMENTÁRIO Inicialmente, devemos tentar definir a etiologia do quadro, cujos dados fornecidos se afastam da hipótese de doença hepática gordurosa não alcoólica. Reparem que o paciente não é obeso, é normotenso e, apesar da hiperglicemia, não tem perfil lipídico clássico para a síndrome de resistência à insulina. Ou seja, trata-se de uma questão sobre hemocromatose, nome dado de forma genérica para as condições marcadas pelo

aumento progressivo dos estoques de ferro, com deposição desse metal no fígado, coração, hipófise, gônadas, pâncreas e outros órgãos. A marca desta doença é o aumento da ferritina e do índice de saturação da transferrina. Cerca de 30 a 60 % dos pacientes com hemocromatose avançada possuem *diabetes mellitus* (70% são insulino dependentes) e a presença de diabetes piora o prognóstico. Resposta: letra B.



15 COMENTÁRIO A doença hepática gordurosa não alcoólica pode aparecer em qualquer idade, inclusive em crianças e adolescentes — afirmativa I INCORRETA. Trata-se de uma das causas mais frequentes de hepatomegalia e aumento de aminotransferases da prática médica,

particularmente no subgrupo de pacientes sem história de etilismo ou evidências de hepatite viral crônica — afirmativa II CORRETA. Sua gênese está relacionada à presença de distúrbios metabólicos como o DM2, a obesidade e a dislipidemia — afirmativa III CORRETA. Resposta certa: C.



16 COMENTÁRIO Na verdade, é impossível fazer um diagnóstico nesta questão sem outros dados complementares, principalmente relativos à anamnese. Porém, a banca dá alguns dados que SUGEREM a resposta correta. Vejamos: As transaminases séricas geralmente apresentam-se discretamente aumentadas (< 300 UI/dl) na Doença Hepática Alcoólica (DHA), contrastando com outras formas de hepatopatia, como as hepatites virais agudas, que cursam com elevações bem mais pronunciadas. Outro dado característico da DHA e que a difere das demais hepatites agudas, é a elevação desproporcional da TGO (AST) em relação à TGP (ALT), com a

relação AST/ALT > 2. Tal fato deve-se à deficiência de piridoxina (vitamina B6) observada comumente em etilistas, que leva à diminuição do conteúdo hepatocitário de transaminases, principalmente da ALT. Assim, qualquer forma de necrose hepatocelular em paciente com tal deficiência vitamínica pode (e deve) apresentar-se com AST > ALT. O aumento da GGT totalmente desproporcional à FAL é um marcador de consumo etílico recente, o que também aponta o diagnóstico para DHA no caso apresentado. Assim, embora não seja possível ter certeza do diagnóstico, a questão pede o que é mais provável, e neste caso as evidências laboratoriais apontam para a letra B.



17 COMENTÁRIO Fibrose cística, deficiência de alfa-1-antitripsina e glicogenose tipo IV (doença de Andersen – uma desordem genética do armazenamento hepático de glicogênio) são causas congênitas de hepatopatia CRÔNICA, que podem evoluir, em alguns doentes, para falência hepática terminal ainda na infância. A colangite esclerosante é uma doença autoimune das vias biliares extra-hepáticas caracterizada pelo surgimento espontâneo de múltiplas estenoses principalmente em colédoco, gerando quadros de colestase crônica e cirrose biliar secundária. Predomina em pacientes do sexo masculino, sendo o diagnóstico feito por volta dos 40 anos de idade, na maioria das vezes, mas pode aparecer também em crianças. De qualquer forma,

seria outra possível causa de hepatopatia CRÔNICA na infância. A síndrome de Reye, por outro lado, é uma condição aguda, bastante rara e extremamente grave, que pode acometer crianças pequenas após um quadro de infecção viral (influenza B e varicela), principalmente se houver exposição ao AAS (Ácido Acetilsalicílico). O mecanismo fisiopatogênico é largamente desconhecido, mas sabemos que a doença cursa com disfunção no metabolismo mitocondrial e consequente esteatose microvesicular aguda em vários órgãos, predominantemente no fígado. O quadro clínico é marcado pela encefalopatia aguda e outros sinais de falência hepática fulminante. Logo, a síndrome de Reye não gera quadros de doença hepática crônica. Resposta certa: C.



18 COMENTÁRIO O paracetamol (acetaminofeno) é uma hepatotóxina dose-dependente. Ingestões acima de 10–15 g promovem lesão hepática grave na imensa maioria dos indivíduos, porém, em situações especiais (crianças, idosos, alcoólatras, hepatopatas prévios) doses acima da dose máxima recomendada (4 g/dia em adultos, 80 mg/kg/dia em crianças) já podem causar lesão hepática, muitas vezes fulminante. O mecanismo da hepatotoxicidade é a produção de metabólitos hepatotóxicos a partir da molécula de paracetamol. O quadro clínico geralmente se inicia com um período de náuseas, vômitos e diarreia, seguido por um intervalo assintomático, após o qual surgem os comemorativos de franca falência hepática aguda (encefalopatia, coagulopatia, acidose metabólica, hipoglicemia). Nas primeiras 4h, é benéfico tomar medidas para a descontaminação do tubo gastrointestinal (lavagem gástrica, carvão ativado 1 g/kg de peso - máximo 50 g).

No entanto, após esse período (que é o caso em tela), as medidas de descontaminação gastrointestinal perdem sua eficácia e não são mais recomendadas! Deve-se, então, administrar o principal antídoto dos metabólitos tóxicos do paracetamol: a N-ACETILCISTEÍNA (NAC). O ideal é que a NAC seja ministrada dentro das primeiras 8h da intoxicação, ANTES da elevação das aminotransferases, (pois nesta fase ainda é possível evitar ou limitar a extensão da necrose hepatocitária). A via preferencial é a via oral (ataque de 140 mg/kg, seguido por manutenção com 70 mg/kg a cada 4h, por 72h). Alternativamente (em particular em doentes que não toleram a via oral, como aqueles que estão vomitando muito), pode-se lançar mão da NAC endovenosa (150 mg/kg em 60min, seguido por 50 mg/kg por 4h, e depois 6,25 mg/kg em 16h). Vale lembrar que a principal desvantagem da via endovenosa é uma chance de 10-20% de reação anafilática. De toda forma, resposta certa: C.



19 COMENTÁRIO Questão fácil sobre complicações da cirrose. Uma das mais temidas é a Síndrome Hepatorrenal (SHR), uma forma gravíssima de insuficiência renal aguda de caráter funcional (parênquima íntegro + vasoconstrição renal) que denota a presença de estágios muito avançados de insuficiência hepática. O distúrbio hemodinâmico que origina a SHR é decorrente da falência do fígado: a vasodilatação exagerada nos leitos esplâncnico e periférico, secundária à cirrose, promove hipovolemia e hiperativação dos sistemas adrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona, levando à vasoconstrição reflexa da circulação intrarrenal e consequente queda na taxa de filtração glomerular. A única maneira de reverter definitivamente a SHR é através do restabelecimento da função hepática, que no caso de portadores de cirrose avançada, só pode ser levada a cabo por meio do transplante ortotópico de fígado. A tendência à vasodilatação também explica o fenômeno da Síndrome Hepatopulmonar (SHP): o aumento exagerado no calibre dos capilares alveolares resulta em *shunt* direito-esquerda intrapulmonar. Normalmente, apenas uma hemácia de cada vez atravessa um vaso capilar, porém, na SHP, diversas hemácias passam ao mesmo tempo pelo capilar alveolar dilatado, resultando em menor captação de O₂ por célula. Como na posição ortostática o sangue se concentra nas porções dependentes (inferiores) do pulmão, na SHP o *shunt* aumenta quando o paciente fica em pé, observando-se a clássica combinação de platipneia (dispneia ao levantar, melhora ao deitar) e ortodeóxia (dessaturação arterial em ortostase). Na chamada síndrome de hipertensão portopulmonar, a existência de hipertensão porta e *shunts* portossistêmicos explica o desenvolvimento de lesão na circulação pulmonar, por passagem de toxinas vasculares diretamente para a circulação sistêmica (através dos *shunts*), sem depuração inicial pelo parênquima hepático. A continuidade deste processo resulta em alterações

irreversíveis no leito pulmonar (inicialmente vasoconstrição, depois remodelamento e obliteração permanente de microvasos), o que leva à hipertensão pulmonar. Assim, podemos afirmar que tanto a SHP quanto a Sd. de hipertensão portopulmonar são consequências DIRETAS de hepatopatias subjacentes. Outra complicação característica da cirrose hepática é o Hepatocarcinoma (CHC). Cirroses de qualquer etiologia podem cursar com esse tumor, pois a presença de cirrose em si já é fator de risco para tal. O vírus da hepatite C só causa CHC em indivíduos com cirrose estabelecida. Porém, existe uma condição que pode cursar com CHC antes mesmo do surgimento de cirrose – a hepatite crônica B. Vamos, enfim, à resposta certa. O fígado possui uma incrível capacidade de se autorregenerar. Diante de diferentes tipos de agressão crônica, com destruição recorrente de hepatócitos, o parênquima hepático se mantém em contínuo estado de regeneração. Contudo, tal processo também resulta em deposição de fibras colágenas, com “capilarização” dos sinusoides hepáticos (perda das “fenestras”, ausência de comunicação com o espaço de Disse). A capilarização cumulativa acaba gerando “pontes” fibróticas entre os espaços-porta e as veias centrolobulares, excluindo o sangue portal do contato direto com a massa de hepatócitos que se regenera ininterruptamente. Assim, o quadro histopatológico típico da cirrose hepática é composto por traves fibróticas que delimitam nódulos de regeneração, sendo estes últimos desprovidos de funcionalidade. Com isso, podemos dizer que a falência hepática na cirrose avançada não é uma consequência da perda física de hepatócitos (pois esta perda não acontece), mas sim do desarranjo estrutural do parênquima hepático que faz com que os hepatócitos regenerados, presentes nos nódulos, não possuam “existência” funcional, uma vez que não entram em contato com o sangue porta. Resposta certa: letra B.



20 COMENTÁRIO A alfa-1-antitripsina é uma enzima sintetizada pelo fígado que exerce múltiplas funções. Seu principal papel é proteger o parênquima pulmonar (parede dos alvéolos), servindo de antagonista da elastase produzida e secretada por neutrófilos. Fisiologicamente, no dia a dia de qualquer pessoa, os neutrófilos alveolares secretam elastase. Em uma situação normal, não ocorre destruição progressiva da parede alveolar (rica em elastina) devido à presença de níveis satisfatórios de Alfa-1-Antitripsina (AAT). Assim, portadores de deficiência congênita dessa enzima, estão propensos a desenvolver enfisema panacinar, mesmo quando não tabagistas. Sabemos que o enfisema é uma doença típica de idosos, mas na deficiência de AAT, em

vista da agressão contínua ao parênquima pulmonar (desde o nascimento do indivíduo), as lesões costumam aparecer em faixas etárias estranhamente precoces. Desse modo, não havia muita dificuldade nessa questão, pois ela fornece importantes pistas para pensarmos em tal doença: (1) enfisema (DPOC) em paciente jovem não fumante; (2) lesão hepatocelular sem causa aparente. A cirrose hepática também pode surgir precocemente em alguns portadores de deficiência de AAT, devido a um processo de agressão hepática crônica. Neste caso, o mecanismo não é agressão pela elastase, e sim uma consequência da polimerização intra-hepatocitária (no retículo endoplasmático) de moléculas anômalas de AAT, logo após a síntese pelo hepatócito. Resposta certa: D.



21 COMENTÁRIO O quadro descrito é muito sugestivo de esteato-hepatite alcoólica grave (hepatite alcoólica) – quadro agudo (evolução de 7 dias) de hepatomegalia dolorosa, icterícia e febre em um etilista pesado. Esta condição pode ser acompanhada de um pródromo de mal-estar, anorexia e fraqueza – o que pode levar à diminuição da ingestão alcoólica com consequente síndrome de abstinência. Alguns indivíduos

necessitarão de internação para compensar a doença hepática. Qual seria a melhor abordagem? Corticoide ou pentoxifilina? Note que temos duas contraindicações ao uso de corticosteroides nesse caso: (1) sangramento gastrointestinal (vômitos enegrecidos) e; (2) insuficiência renal (creatinina = 2). Diante destas condições, a pentoxifilina acaba sendo a melhor opção terapêutica. Assim, resposta CORRETA, letra D.



22 COMENTÁRIO A lesão hepática típica do metotrexato é caracterizada pelo desenvolvimento insidioso de fibrose hepática que culmina em cirrose. Em geral, o paciente é absolutamente assintomático durante o curso da lesão, e não há qualquer indício clínico de hepatopatia em atividade (ele só descobre tarde demais – por isso é mandatório monitorizar o hepatograma dos usuários crônicos de MTX). O paracetamol é uma toxina direta que causa necrose hepatocelular, tipicamente na região centrolobular. O alopurinol é uma das principais etiologias de *hepatite granulomatosa farmacoinduzida*, onde a lesão hepatocelular é decorrente da formação de granulomas não caseosos no parênquima hepático, particularmente nas regiões portais e periportais.

O metildopa também é uma causa clássica de hepatopatia medicamentosa, e nos casos graves, o quadro agudo é semelhante ao de uma hepatite viral (grande aumento das aminotransferases, acima de 10x o LSN). Até cerca de 6% dos usuários de metildopa desenvolve alterações no hepatograma, sendo a maioria, contudo, assintomática. Por fim, chegamos à carbamazepina, um anticonvulsivante classicamente associado a diversas formas de hepatopatia farmacoinduzida. Sabemos que, assim como o alopurinol, a carbamazepina também pode causar hepatite granulomatosa, porém, uma lesão típica desta droga é a colestase intra-hepática, que devido à lesão nos ductos biliares, pode cursar com ductopenia. Questão difícil. Resposta certa: letra A.



23 COMENTÁRIO A questão nos traz um caso de doença de Wilson, que devemos suspeitar pela presença de uma hepatopatia crônica com provável cirrose (sinais de hipertensão porta — ascite, esplenomegalia) em um paciente jovem com anéis de Kayser-Fleischer. Esses anéis são formados pelo acúmulo de cobre na córnea, que adquirem a forma verde-dourada, indicando excesso de cobre, geralmente já associado a dano cerebral. A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo caracte-

rizado pelo acúmulo tóxico de cobre no organismo, sendo suas principais manifestações clínicas a hepatopatia inexplicada, anemia hemolítica *Coombs* negativo, síndrome parkinsoniana (lesão dos gânglios da base) e distúrbios psiquiátricos em pacientes jovens. Seu diagnóstico pode ser confirmado pela dosagem de ceruloplasmina reduzida, excreção urinária de cobre em 24 horas aumentada e biópsia hepática com concentração aumentada de cobre (padrão-ouro). Resposta: C.



24 COMENTÁRIO A síndrome de Zieve é uma entidade cuja fisiopatologia ainda não é bem compreendida, estando relacionada basicamente à doença hepática crônica pelo álcool e caracterizada pela presença de dor abdominal no epigástrio e hipocôndrio direito, icterícia, hiperlipidemia e anemia hemolítica. Devemos sempre lembrar que as anemias hemolíticas podem ser falsamente interpretadas como anemias macrocíticas, visto que há um aumento do número de reticulócitos (células jovens, de maior dimensão) e um VCM (Volume Corpuscular Médio) consequentemente aumentado. Tal condição parece melhorar rapidamente com a simples suspensão da ingesta alcoólica. Quanto à hipótese de pancreatite, na

presença de lipase e TC normais, acabamos por deixá-la um pouco de lado. Note que o autor não menciona o tempo de início dos sintomas, logo, não temos como inferir se já não havia passado tempo suficiente para a lipase se elevar (alternativa A incorreta). A úlcera péptica, além de não ser responsável por todos os achados, poderia dar uma pesquisa de sangue oculto positiva (alternativa B incorreta). Por último, tanto a anemia megaloblástica quanto a anemia sideroblástica não se apresentariam através de fortes dores abdominais e elevação do colesterol (alternativas C e D incorretas). Assim, a única doença que justificaria todos os achados é a síndrome de Zieve - resposta: E.



25 COMENTÁRIO Pense naquela história do “paciente-padrão”. Temos aqui uma mulher jovem com icterícia, prurido, xantomas em pálpebras e hepatograma com perfil de lesão colestática (predomínio de alterações nas enzimas biliares em relação às aminotransferases). A PRINCIPAL hipótese diagnóstica deve ser a Cirrose Biliar Primária (CBP), que é uma das causas mais comuns de lesão colestática crônica, particularmente em mulheres

entre 30-50 anos. É claro que o diagnóstico ainda não está confirmado, a despeito do conjunto de caracteres clinicolaboratoriais altamente sugestivo, e alguns exames complementares adicionais deverão ser solicitados (ex.: dosagem de imunoglobulinas, a procura de um aumento na fração IgM; dosagem do anticorpo antimitocôndria – AMA; eventualmente biópsia hepática, caso o AMA seja negativo, o que ocorre em até 10% dos casos). Resposta certa: letra A.



26 COMENTÁRIO Sabe por que a letra D está INCORRETA? Para CONFIRMAR o diagnóstico de NASH (*esteato-hepatite não alcoólica*) é preciso obedecer a 3 requisitos: (1) demonstrar a existência de esteatose hepática em exames de imagem ou na biópsia; (2) excluir consumo significativo de álcool;

(3) excluir outras causas possíveis de esteatose (ex.: hepatite A, B, hemocromatose e hepatite autoimune). Logo, a letra D – do modo como foi escrita – está absolutamente INCOMPLETA, pois não respeita o último requisito que listamos. As demais estão CORRETAS e são conceituais. Resposta certa: D.



27 COMENTÁRIO O questionário “CAGE” é um instrumento validado e de fácil aplicação durante a anamnese, que permite um rastreio ou *screening* para dependência do álcool. Consiste em uma sequência de 4 perguntas simples, conforme o quadro a seguir:

- | | |
|----------|---|
| C | Alguma vez o Sr. já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber? (<i>Cut down</i>) |
| A | As pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber? (<i>Annoyed</i>) |
| G | O Sr. se sente culpado/chateado com o Sr. mesmo pela maneira como costuma beber? (<i>Guilty</i>) |
| E | O Sr. costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca? (<i>Eye-opener</i>) |

Duas ou mais respostas positivas detectam a dependência alcoólica com sensibilidade e especificidade de 70-96% e 91-99%, respectivamente. Resposta certa: B.



28 COMENTÁRIO A **D-penicilamina** é um quelante oral de cobre utilizado no tratamento da doença de Wilson. Sua molécula contém um *grupamento sulfidrila* que retira o cobre dos tecidos e permite sua excreção urinária. Já os **sais de zinco** (sulfato, gluconato e acetato), são inibidores da absorção intestinal dessa toxina, por “quelarem” o cobre presente nos alimentos, impedindo a captação pelo enterócito. Agora, de posse dessas informações, você pode se perguntar: *quer dizer então que a eficácia do tratamento deve aumentar se combinarmos a D-penicilamina com os sais de zinco (pois seus mecanismos de ação são diferentes)?* Teoricamente, sim. Entretanto, não podemos administrar as duas drogas juntas: é preciso que haja um intervalo mínimo de pelo menos uma hora entre a administração de D-penicilamina e os sais de zinco. Vale ressaltar que os usuários da terapia combinada apresentam risco aumentado de *anemia sideroblástica*, e por isso é fundamental monitorizar o hemograma (os sais

de zinco devem ser suspensos se surgir anemia). Todo paciente com manifestações neurológicas da doença de Wilson pode apresentar piora do quadro clínico quando da utilização de um quelante oral de cobre (efeito mais intenso com a penicilamina). Não se sabe exatamente como isso acontece, mas acredita-se que dois mecanismos possam estar atuantes: (1) maior exposição do SNC ao cobre liberado do parênquima hepático em consequência ao uso da droga; (2) formação de complexos intracelulares cobre-quelante, que teriam propriedades tóxicas para o tecido nervoso. Assim, até 10% dos doentes de fato pioram o status neurológico, exacerbando os sintomas preexistentes ou desenvolvendo novas alterações. Assim, na ausência do tetratiomolibdato (droga experimental que tem mostrado bons resultados no tratamento das manifestações neuropsiquiátricas da doença de Wilson), podemos utilizar o zinco como monoterapia nesses casos. Resposta certa: letra B.



29 COMENTÁRIO A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), na grande maioria das vezes, é totalmente assintomática, sendo detectada por acaso quando da realização de exames de imagem (ex.: USG) ou dosagens de rotina do hepatograma (elevação de enzimas hepatocelulares). Apenas uma pequena fração dos portadores evolui para cirrose hepática ao longo de muitos anos. O principal fator etiológico associado é a síndrome metabólica. Esses doentes apresentam como fisiopatologia central o fenômeno de resistência à insulina,

que justifica a presença tanto de glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose (em fases iniciais), quanto o *diabetes mellitus* propriamente dito (fases posteriores). Contudo, tais fatores não são os únicos envolvidos na gênese da DHGNA. Observe na tabela outras etiologias possíveis, bem como as principais drogas de uso comum envolvidas no surgimento desta patologia. Como você pode perceber, algumas drogas de uso comum, bem como a intoxicação por solventes orgânicos, podem levar à DHGNA. Resposta certa: A.

Outras etiologias de DHGNA que não a síndrome metabólica

1. Desnutrição proteico-calórica (Kwashiorkor)	<i>Comum em crianças dos países pobres, mas quadros semelhantes podem ser observados nos portadores de doenças crônicas que ficam muito desnutridos. Qual é o mecanismo? O tecido adiposo mobiliza suas reservas lipídicas (estimulado pelo déficit calórico), porém a síntese hepática de proteínas está comprometida (déficit proteico), reduzindo a quantidade de lipoproteínas secretadas. Assim, ao invés de serem exportados na forma de lipoproteínas, os ácidos graxos acabam se acumulando no fígado, o que lesa os hepatócitos!</i>
2. Cirurgias para obesidade mórbida	<i>Existem dois tipos de cirurgia bariátrica – as <u>restritivas</u> e as “<u>má absorptivas</u>”. O segundo tipo foi praticamente abandonado devido à alta incidência de complicações. Só para você ter uma ideia, até 30% dos pacientes no pós-operatório de by-pass jejunoileal desenvolviam falência hepática por esteato-hepatite aguda. Como veremos adiante, a grande causa desta complicação é a hiperproliferação bacteriana, que resulta na INTOXICAÇÃO HEPÁTICA POR LIPOPOLISSACARÍDEO (LPS). A exclusão de um longo segmento intestinal favorece esse supercrescimento da microbiota. Na tentativa de solucionar tal problema associou-se a técnica de derivação bileopancreática, mas ela também apresenta desvantagens (anemia, doença ulcerosa, diarreia). As modernas cirurgias restritivas (gastroplastias) são bem mais seguras, e costumam inclusive melhorar o quadro de esteatose hepática nos obesos mórbidos!</i>
3. Perda Ponderal Rápida	<i>Dietas com menos de 600 kcal/dia induzem uma lipólise periférica exagerada, e o fígado não dá conta de metabolizar tanto ácido graxo! (vide o mecanismo da desnutrição). Além do mais, é bem conhecido o risco de colelitíase neste contexto. Um estudo sugeriu limitar a velocidade de perda ponderal dos pacientes obesos em no máximo 1,5 kg/semana para os adultos e 500 g/semana para as crianças.</i>
4. Nutrição Parenteral Total	<i>Outra forma de sobrecarga lipídica no fígado.</i>
5. Drogas	<i>Diversos medicamentos podem causar infiltração gordurosa hepática, o que sempre fazem pela interferência no metabolismo lipídico (por exemplo, é comum a inibição da betaoxidação mitocondrial). Dê uma olhada rápida na lista com as principais drogas.</i>
6. Intoxicações	<i>Exposição ocupacional a certas toxinas como:</i> <ul style="list-style-type: none"> • DDT, tetracloreto de metila, fósforo amarelo, produtos petroquímicos, antimônio, sais de bário, cromo, tálio, urânio. <i>O perfil dos pacientes acometidos é típico: quase todos são homens e jovens! Geralmente não se observam os fatores de risco da síndrome metabólica, e a grande maioria obtém a cura com o <u>afastamento do trabalho</u>.</i>
7. Gravidez	<i>A esteatose hepática aguda da gravidez é uma complicação tardia (terceiro trimestre) e muitas vezes fatal. É mais frequente quando o feto é masculino, e naquelas mulheres com deficiência da 3-hidroxiacil-CoA-desidrogenase (uma enzima mitocondrial do sistema de betaoxidação). <u>O tratamento é a remoção imediata do feto!</u> Pode recorrer em gestações subsequentes.</i>
8. Síndrome dos vômitos da Jamaica	<i>Causada pela ingestão de certas frutas comuns na Jamaica que às vezes podem estar contaminadas pela Hipoglicina A (uma toxina do ambiente). Esta substância inibe o sistema de betaoxidação mitocondrial (gerando esteatose hepática), o que torna o fígado dependente do metabolismo glicídico para obter energia. O processo da gliconeogênese também acaba sendo afetado, e o paciente evolui para um quadro de hipoglicemia grave, que pode resultar no óbito (obviamente, antes disso ele vomita muito).</i>
9. Infecções	<i>O genótipo 3 do vírus da hepatite C tem sido associado ao desenvolvimento de esteatose hepática em até 16% dos pacientes infectados! O mecanismo é desconhecido, mas parece haver uma correlação entre a carga viral e a intensidade da infiltração gordurosa. Na infecção pelo genótipo 1 (mais frequente), a esteatose só é vista nos portadores de comorbidades como a síndrome metabólica, e não por um efeito direto induzido pelo vírus.</i>
10. Miscelânea	<i>Hipotireoidismo, síndrome de Cushing, diverticulose do delgado com supercrescimento bacteriano, doença inflamatória intestinal, anemia grave, lipodistrofia, abetalipoproteinemia, galactosemia, tirosinemia, doença de Wilson, síndrome de Weber-Christian, deficiência de Carnitina, entre outras.</i>

Principais drogas que podem causar DHGNA

Corticoides	Tetraciclina	Ácido Valproico
Antirretrovirais	AINES	Amiodarona
Nifedipino	Tamoxifeno	Diltiazem
Cloroquina	Estrogênios	Hidrazina
L-Asparaginase	Metotrexato	Bleomicina



30 COMENTÁRIO Veja bem: é típico da doença hepática alcoólica uma relação $AST/ALT \geq 2$. Cada uma dessas enzimas costuma estar elevada em até 5-7 vezes o LSN, geralmente não ultrapassando a marca de 400 U/l. No entanto, quase sempre quem aumenta mais é a AST (TGO), habitualmente o dobro do aumento da ALT (TGP). Na doença hepática alcoólica, costuma coexistir um estado de resistência periférica à insulina, justificando quadros disglucêmicos. Em geral, a hiperglicemia configura

um quadro de *glicemia de jejum alterada* (glicose entre 100-125) ou *intolerância à glicose* (glicemia entre 140-180 após teste oral de tolerância). Franco *diabetes mellitus* não é característico deste cenário! Vale lembrar, ainda, que na doença hepática alcoólica avançada (com cirrose e falência hepática) o mais esperado é a ocorrência de hipoglicemia, pelo *deficit* metabólico do fígado doente. A banca deu como gabarito para essa questão a letra C, mas, a nosso ver, a melhor resposta aqui seria a letra A.



31 COMENTÁRIO Temos um homem jovem, que se apresenta agudamente com icterícia; seu laboratório mostra uma reação leucemoide (36.000 leucócitos), uma macrocitose discreta e elevação da gama GT. Então, vamos por partes. Em primeiro lugar, diante de uma icterícia de início agudo em um paciente jovem, sem outros sintomas que nos direcionem para uma determinada etiologia, temos que pensar em hepatite como nossa principal hipótese diagnóstica. *Mas qual seria a etiologia desta hepatite?* Podemos ver que nosso paciente possui marcadores virais negativos, o que torna a hepatite viral muito pouco provável.

Além disso, temos que lembrar que tanto a macrocitose (na presença de níveis normais de folato e vitamina B12), quanto a elevação da gama GT (na ausência de aumento das demais enzimas de colestase), funcionam com indicadores indiretos de consumo crônico de álcool. Logo, a hepatite alcoólica deve figurar como nossa principal hipótese neste caso. Em tal contexto é válido lembrar que a leucocitose é muito comum, sendo geralmente moderada (< 20.000), podendo, no entanto, atingir valores compatíveis com reação leucemoide, o que inclusive confere um pior prognóstico ao paciente. Alternativa B CORRETA.



32 COMENTÁRIO A doença de Wilson, causada por um distúrbio metabólico que desencadeia formas hepática e neuropsiquiátrica, é rastreada pela dosagem de ceruloplasmina, molécula transportadora do COBRE! Dentro dessa condição, a ceruloplasmina estará baixa no sangue

e, se somada a um dos seguintes, sela o diagnóstico: fração livre do cobre elevada, cobre urinário alto e anel de Kayser-Fleischer. A biópsia hepática também pode ser realizada. O tratamento é feito com quelantes de cobre. Resposta certa: letra D.



33 COMENTÁRIO A EHNA é uma das manifestações clínicas no espectro da **Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)**. Ela está “no meio do caminho” entre a *esteatose hepática simples* (isto é, sem atividade necroinflamatória) e a *cirrose hepática* propriamente dita (doença hepática avançada, com fibrose). Mas apesar de a DHGNA ser uma das principais hepatopatias da atualidade, suas formas graves, clinicamente significativas (EHNA), aparecem numa pequena fração dos portadores de DHGNA (C incorreta). Na verdade, não se conhece a exata prevalência de EHNA na população. Os motivos são os seguintes: (1) muitos desses pacientes são assintomáticos; (2) nem sempre ocorre elevação de ALT e AST e (3) a única maneira de confirmar o diagnóstico é

através de biópsia hepática, a qual não é realizada de rotina em todos os doentes. O *ácido ursodesoxicólico* já foi estudado na esteato-hepatite não alcoólica, e atualmente sabemos que ele não tem lugar no tratamento de tal patologia (A incorreta). Na verdade, a melhor conduta para esses doentes é o controle dos fatores de risco associados (síndrome metabólica), além da adoção de um estilo de vida mais saudável, com dieta hipocalórica rica em fibras e pobre em gorduras, associada à realização de atividades físicas regulares (D incorreta). O encontro de *macrovesículas de gordura* na biópsia hepática não é nem um pouco específico de EHNA (B incorreta). Observe na tabela a seguir outras etiologias possíveis para este achado:

Corticoides	Estrogênios
Tamoxifeno	Amiodarona
Desnutrição proteicocalórica	Deficiência de colina
Doença de Wilson	Hepatite C crônica (genótipo 3)
Cirrose indiana da infância	<i>By-pass jejunoileal</i>

Exames de imagem como a *ultrassonografia* são excelentes para detectar a presença de esteatose hepática, porém, não são capazes de prever a existência ou não de INFLAMAÇÃO associada no parênquima hepático, isto é, esteato-hepatite. Nem mesmo os níveis séricos de ALT ou AST são totalmente confiáveis neste contexto – muitos

pacientes com inflamação hepática intensa possuem marcadores de necrose hepatocelular dentro da normalidade, portanto, ALT e AST normais não descartam essa possibilidade. O único método capaz de confirmar esta entidade é a biópsia hepática (E incorreta). Logo, a melhor resposta aqui é a letra C.



34 COMENTÁRIO O termo “idiosincrasia” se refere a reações malélicas INESPERADAS e IMPREVISÍVEIS após exposição a determinado fármaco ou substância. Sabemos que a hepatotoxicidade do acetaminofeno é absolutamente previsível e esperada em função da dose ministrada. Logo, não há idiosincrasia nenhuma nesta que é justamente uma das principais formas de hepatotoxicidade encontradas na prática. As demais estão CORRETAS: (1) um dos principais paraefeitos das esta-

tinias é um discreto aumento das aminotransferases, que em geral não contraindica seu uso; (2) a amiodarona pode afetar o fígado causando esteatose macrovesicular; (3) as colestases intra-hepáticas costumam ter maior risco de hepatopatia crônica do que as lesões necroinflamatórias de padrão “hepatocelular”; (4) os ACO se associam fortemente ao adenoma hepatocelular, uma neoplasia benigna primária do fígado que tem risco de crescer e romper com a exposição continuada ao hormônio. Resposta certa: B.



35 COMENTÁRIO A **artropatia** é uma das principais manifestações clínicas da *hemocromatose hereditária*. O tipo de lesão mais encontrado nas grandes articulações desses pacientes (comumente os joelhos) é a deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, cujo espectro clínico (manifestações agudas e crônicas) é englobado no conceito de PSEUDOGOTA. Acredita-se que o excesso de ferro, através de vias metabólicas complexas, promova acúmulo e deposição de pirofosfato de cálcio nas articulações. Com o passar dos anos, as crises intermitentes de pseudogota acabam dando

lugar a uma artropatia crônica incapacitante, não raro associada a deformidades. O tratamento da dor é feito de forma eficaz com drogas anti-inflamatórias, como os inibidores da COX (AINEs). O ibuprofeno é um dos AINEs mais utilizados na prática médica. A colchicina é útil para evitar recidivas de gota, sendo menos eficaz na pseudogota. A metilprednisolona (corticoide intravenoso) não tem papel no tratamento crônico da pseudogota. E as substâncias “reconstituidoras de cartilagem” só têm papel definido (ainda que fraco) no tratamento da osteoartrose. Assim, resposta certa: A.



36 COMENTÁRIO Parece ter havido um erro de digitação no enunciado. Todo mundo viu esse erro, menos a banca examinadora do Revalida! Veja bem: a hemocromatose é um distúrbio genético da absorção intestinal de ferro, que faz com que um excesso de ferro seja constantemente absorvido. Como não existe uma via natural para a eliminação de ferro no organismo, o resultado é que todo aquele ferro absorvido por esses doentes se acumula dentro do corpo, causando lesão em diversos órgãos e tecidos. Estruturas como coração, pâncreas, suprarrenais

e órgãos do sistema reticuloendotelial (ex.: fígado, baço) acabam sendo lesadas. As manifestações, no entanto, tendem a aparecer de forma relativamente tardia, por volta da quarta ou quinta década de vida, quando o acúmulo de ferro foi grande o suficiente para provocar lesões graves e irreversíveis. Logo, todas as opções estão CORRETAS exceto a letra B (gabarito oficial), o que nos faz pensar que talvez o autor quisesse perguntar qual a opção INCORRETA. No entanto, não houve anulação após os pedidos de recurso! Lamentável.



37 COMENTÁRIO Questão bastante clássica e direta. Os *corpúsculos hialinos de Mallory*, apesar de não serem patognomônicos desta condição, são extremamente sugestivos de **esteato-hepatite alcoólica**, sua principal etiologia (outras causas seriam a doença de Wilson, a NASH, a CBP entre outras doenças onde eles são mais raros). Resposta: letra B.



38 COMENTÁRIO Temos nessa questão uma mulher com queixas de prurido, elevação expressiva da fosfatase alcalina e hipercolesterolemia. Os dois primeiros dados falam a favor de colestase importante e a alteração dos níveis de colesterol realmente nos indicam que não é um evento agudo. Bom, de imediato a nossa suspeita é de colangite biliar primária, desordem autoimune caracterizada por colestase intra-hepática com predomínio em mulheres adultas. Mas e a ausência de icterícia? Sabe-se que em casos de prognóstico reservado da doença, o curso pode ser exatamente assim, ou seja, o prurido

precedendo a icterícia. Tendo acertado o diagnóstico, certamente o procedimento inicial será solicitar a pesquisa do anticorpo antimitocôndria. A USG pode até ser solicitada, mas não vai nos ajudar muito no diagnóstico desta condição, pois não esperamos obstrução da árvore biliar extra-hepática. Uma icterícia obstrutiva persistente (como num tumor de cabeça de pâncreas, por exemplo) cursaria com um quadro de prurido e obrigatoriamente icterícia, o que não é o caso. Na coledocolitíase, observamos icterícia flutuante e o prurido coincidindo com os episódios de icterícia. Assim, a melhor resposta é a letra B.



39 COMENTÁRIO A dosagem dos níveis séricos de **ceruloplasmina** (proteína carreadora de cobre no sangue, valor normal: 20-50 mg/dl) pode ser utilizada como ferramenta auxiliar para o diagnóstico da doença de Wilson, ao demonstrar a existência de uma alteração no metabolismo corporal do cobre (ceruloplasmina baixa, menor que 20 mg/dl). A confirmação do diagnóstico de Wilson,

no entanto, geralmente é dada pela biópsia hepática, que demonstra a presença de > 200 mcg de cobre/g de peso seco hepático. Vale lembrar que até 10% dos portadores de DW apresentam ceruloplasmina normal, e até 20% dos indivíduos heterozigotos para mutação no gene ATP7B (que não desenvolvem DW) também apresentam ceruloplasmina baixa. Resposta certa: E.



40 COMENTÁRIO A principal forma de expressão clínica da CBP (agora denominada *Colangite Biliar Primária*) é a síndrome de colestase, porém, um de seus componentes sintomáticos merece destaque especial nessa doença: o PRURIDO. Curiosamente, o prurido costuma ser proeminente e precoce na CBP, representando uma das principais queixas que pioram a qualidade de vida do paciente. Sua gênese parece estar relacionada ao acúmulo cutâneo de certos sais

biliares pruridogênicos, por conta da colestase intra-hepática. O paciente, de tanto se coçar, pode desenvolver escoriações, endurecimento da pele e até mesmo melanose (escurecimento), porém, tais alterações, é óbvio, serão menos frequentes que o prurido em si, já que constituem COMPLICAÇÕES de um quadro de prurido crônico. Icterícia é sinal tardio e de mau prognóstico, ausente na maior parte dos pacientes no início do quadro. Resposta certa: D.



41 COMENTÁRIO O anticorpo antimitocôndria positivo encerra 95% de especificidade para colangite biliar primária e este achado já deveria suscitar o diagnóstico desta condição. Os achados clínicos da paciente, incluindo sexo e idade, com os xantelasma e a hepatoesplenomegalia, corroboram a presença da doença. É doença autoimune, como vocês já

devem ter suspeitado pela presença do autoanticorpo, caracterizada por um ataque autoimune aos pequenos ductos biliares, mediado por células T. O tratamento baseia-se no controle das complicações (por exemplo, disabsorção de gorduras) e retardar a progressão da doença (com ácido ursodesoxicólico). Resposta certa: letra A.



42 COMENTÁRIO Vamos de baixo pra cima. Hipoalbuminemia e coagulopatia representam um significativo *deficit* de síntese proteica hepática, logo, são indícios de hepatopatia avançada (E errada). Na hepatite alcoólica, os níveis de aminotransferases em geral não ultrapassam 5x o LSN (com frequência ficando abaixo de 300 UI/L em valores absolutos). Diante da presença de níveis mais elevados, deve-se suspeitar da coexistência de outro tipo de agressão aos hepatócitos (ex.: hepatite viral ou medicamentosa associada) (D errada). As mulheres são

mais “sensíveis” ao álcool do que os homens em vários sentidos. Não só elas metabolizam menos esta substância (podendo ficar embriagadas com doses relativamente menores que as dos homens), como também a probabilidade de desenvolver lesão hepática é maior, sendo necessário, por conseguinte, um menor consumo diário de álcool (C errada). A esteatose hepática é a primeira alteração histopatológica hepática que aparece em alcoólistas crônicos, podendo ser revertida com a interrupção deste consumo (B errada e A certa). Resposta certa: A.



43 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas: a) O fígado, em geral, é o primeiro órgão a ser acometido, verificando-se a presença de hepatomegalia em mais de 95% dos pacientes sintomáticos (alternativa A correta); b) Mesmo na ausência de sintomas e de anormalidades nas provas de função hepática, observamos aumento das dimensões do fígado em mais da metade dos pacientes (alternativa B correta); c) O carcinoma hepatocelular desenvolve-se em 30% dos pacientes com cirrose por hemocromatose e

constitui a causa mais importante de morte em pacientes tratados (alternativa C correta); d) Realmente a dor abdominal (localizada no quadrante superior direito) acaba sendo mais prevalente em pacientes com doença hepática avançada (alternativa D correta); e) Anormalidades hepáticas são muito frequentes; porém a presença de fibrose e cirrose hepática não é observada na quase totalidade dos doentes, sendo que quando ocorre, o comprometimento é sinusoidal (alternativa E incorreta). Resposta: E.



44 COMENTÁRIO Este paciente de meia-idade apresenta ferritina bem acima do limite de normalidade, que é 200 ng/ml. Embora o laudo ultrassonográfico sugira esteatose, observe que o lipidograma é normal, o que fala contra esta condição. Sabemos que a esteatose pode levar ao aumento discreto da ferritina, porém, é realmente improvável que um paciente com lipidograma tão “inocente” apresente esteatose. Face ao exposto, qual outra hepatopatia cursaria com aumento da ferritina sérica? A **hemocromatose**. A maioria dos pacientes sintomáticos têm entre 40 e 50 anos, e o início da doença é insidioso e caracterizado por sintomas inespecíficos (astenia,

letargia, fadiga, artralguas, perda da libido ou impotência sexual entre os homens e amenorreia entre as mulheres). Hepatomegalia é a regra, presente em cerca de 95% dos pacientes sintomáticos e, geralmente, precede o desenvolvimento de sintomas ou alterações dos testes de função hepática. Após a suspeita diagnóstica, a confirmação da hemocromatose hereditária geralmente se inicia a partir da medida do IST e dos níveis de ferritina. IST > 45% e/ou ferritina elevada direcionam para realização de testes genéticos, sendo os genótipos C282Y +/+; C282Y/H63D e H63D+/+ os mais sugestivos e idealmente confirmados pela biópsia hepática.



45 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas dessa questão separadamente: a) A doença de Wilson consiste em uma desordem autossômica recessiva que resulta da mutação do gene ATP7B, localizado no cromossomo 13, responsável pela codificação de uma proteína transportadora de cobre. Esta mutação leva a um comprometimento da incorporação do cobre à apoceruloplasmina e da excreção de cobre na bile, ocasionando o acúmulo de cobre dentro dos hepatócitos (CORRETA). b) A lesão hepática pelo acetaminofeno (paracetamol) ocorre, basicamente, por um efeito tóxico direto da droga sobre o hepatócito, estando diretamente relacionada à dose ingerida. No entanto, acredita-se que pacientes etilistas crônicos estão sob risco de lesão hepática pelo acetaminofeno

após repetidas doses terapêuticas, o que denotaria a presença de um componente idiossincrático (CORRETA). c) A hepatite autoimune realmente costuma evoluir mais rapidamente do que as hepatites virais crônicas, levando à doença hepática terminal, caso não seja identificada e tratada adequadamente (CORRETA). d) Pacientes com hepatite B crônica em fase replicativa terão um HBsAg positivo (por mais de 6 meses), HBeAg positivo (marcador de replicação), DNA do VHB positivo e também um anti-HBc IgG positivo (vale lembrar que o HBcAg não é detectável no soro) (CORRETA). e) A ultrassonografia apresenta uma sensibilidade superior em relação à tomografia do abdome para a avaliação diagnóstica da esteatose hepática (INCORRETA). Resposta: letra E.



46 COMENTÁRIO A medida terapêutica de primeira linha em portadores de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é instituição de mudanças no estilo de vida que resultem em perda de peso, como a combinação de **dieta + atividades físicas**. O uso de fármacos pode ser considerado num segundo momento, variando conforme as comorbidades que o paciente apresenta. É claro que, num indivíduo obeso, podemos considerar o uso de uma droga que inibe as lipases gástrica e pancreática, reduzindo a

absorção intestinal de gorduras (ex.: orlistat). De toda forma, como já dissemos, primeiro temos que tentar medidas higienodietéticas, além do que o orlistat, na melhor das hipóteses, acrescenta um pequeno benefício em termos de perda de peso. A metformina estará indicada se o paciente fechar critérios para o diagnóstico de *diabetes mellitus*. A mera observação clínica não é adequada, pois sabemos que a DHGNA pode evoluir para Esteato-Hepatite Não Alcoólica (NASH) e cirrose. Resposta certa: C.



47 COMENTÁRIO De início, podemos definir as opções B e D como INCORRETAS. A letra B, porque a maioria dos pacientes não faz a forma icterícia, passando geralmente por quadros assintomáticos ou oligossintomáticos semelhantes a um quadro gripal. A letra D, porque a colúria é resultado do acúmulo de bilirrubina direta (conjugada e que chega até a urina), e não da indireta. A opção C está CORRETA, visto que grande parte dos pacientes com cirrose biliar primária são reconhecidos apenas por elevações assintomáticas da fosfatase alcalina ou mesmo uma história inespecífica de fadiga e prurido, evoluindo apenas depois com a icterícia. A opção A poderia gerar

alguma dúvida, a depender do tipo de síndrome de Crigler-Najjar a que o autor se refere. A tipo II (mais comum que o tipo I) não cursa com alterações de provas de função ou histologia hepática e raramente causa *kernicterus*. A tipo I, por sua vez, caracteriza-se por hiperbilirrubinemia não conjugada bastante elevada, de aproximadamente 20 a 25 mg/dl, podendo chegar a 50 mg/dl. Logo, a maior parte dos portadores da síndrome de Crigler-Najjar (que apresentam o tipo II da síndrome) tem evolução benigna e poderíamos considerar CORRETA a assertiva. Questão com duas respostas possíveis (A e C), que teve como gabarito oficial apenas a letra C.



48 COMENTÁRIO Questão fácil e direta. O autoanticorpo antimitocôndria é o grande marcador sorológico da *Cirrose Biliar Primária* (CBP), apresentando sensibilidade e especificidade superiores a 95%. Resposta certa: C.



49 COMENTÁRIO A esteato-hepatite não alcoólica é uma doença metabólica, sem indicação de corticoterapia em doses anti-inflamatórias (D errada). Não há uma relação de “aceleração” da progressão para cirrose em função dos níveis de bilirrubina, ainda que quanto mais obeso for o paciente maior será o risco de dano hepático grave e cirrose (C errada). As aminotransferases encontram-se

cronicamente elevadas nessa doente e costumam ter comportamento “flutuante”, porém, tal aumento em geral fica entre 2-3x o LSN, e não > 10x, o que sugere outros diagnósticos como lesão hepática tóxica, hepatite viral ou isquemia (A errada). Enfim, a grande causa da EHNA é a síndrome metabólica e, de um modo geral, esses pacientes também apresentam DM 2. Resposta certa: B.



50 COMENTÁRIO Vamos analisar as assertivas. Letra A – Além da hepatite alcoólica e da esteatose, o álcool está também implicado na etiologia da cirrose e fibrose. INCORRETA. Letra B – Outras apresentações de bebidas alcoólicas como os fermentados (cerveja e vinho), podem provocar a doença hepática alcoólica. INCORRETA. Letra C – Estes números são comprovados através de estudos e escores prognósticos. CORRETA.

Letra D – O tratamento com corticoides está indicado. Usamos a prednisolona - 40 mg/dia por 4 semanas, com desmame gradual em 2 semanas. INCORRETA. Letra E – Os resultados de transplante hepático em pacientes alcoólatras não são bons. O transplante parece ter melhor desempenho em pacientes com cirrose hepática que estão há, pelo menos, 6 meses afastados da bebida. INCORRETA. Assim, resposta CORRETA, letra C.



51 COMENTÁRIO Vamos analisar as afirmativas sobre a doença de Wilson e determinar qual está CORRETA: a) Aproximadamente 98% dos pacientes com manifestações neurológicas da doença de Wilson possuem os chamados anéis de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre na membrana de Descemet da córnea), sendo este patognomônico desta desordem (CORRETA). b) As manifestações psiquiátricas não são infrequentes, sendo mais comumente observadas nos pacientes com doença neurológica do que naqueles com comprometimento hepático.

A depressão, por exemplo, chega a estar presente em 20–30% dos pacientes! Vale lembrar, que as manifestações psiquiátricas podem, inclusive, anteceder o reconhecimento da doença hepática e neurológica (INCORRETA). c) Na doença de Wilson temos acúmulo de COBRE e não de ferro! (INCORRETA). d) O comprometimento sistêmico de rins, ossos, coração e glândulas, costuma ocorrer numa fase mais tardia da doença, na qual as manifestações hepáticas e neurológicas já encontram-se presente (INCORRETA). Letra A: CORRETA.



52 COMENTÁRIO Lembremos que a Esteato-Hepatite Não Alcoólica (da sigla em inglês *NASH*) é uma condição benigna, mas que pode evoluir para cirrose hepática e, como consequência, até para carcinoma hepatocelular, o que deixa a alternativa A INCORRETA. As demais afirmativas estão CORRETAS e são conceituais. Resposta a ser marcada: letra A.



53 COMENTÁRIO A tríade *hepatomegalia dolorosa*, *icterícia* e *febre*, em um paciente etilista com aumento moderado de aminotransferases, apresentando o achado peculiar de relação AST/ALT > 2, até prova em contrário, significa a presença de **hepatite alcoólica aguda**, uma forma de lesão hepática potencialmente muito grave, que pode requerer corticoterapia sistêmica (por isso devemos calcular o *índice de função discriminante de Maddrey*, que se ≥ 32 , indica o uso de prednisolona por 1 mês). Em uma *hepatite viral*, o aumento de aminotransferases seria muito exuberante, geralmente > 10x o LSN (com ALT > AST). Na *colecistite aguda*, o quadro seria de febre e dor no hipocôndrio direito, a princípio sem icterícia (exceto na síndrome de Mirizzi).

De qualquer forma, não se espera a presença de lesão hepatocelular no hepatograma, muito menos com um padrão de predomínio da AST sobre a ALT. O hepatograma na síndrome de Mirizzi revelaria a presença de aumento mais pronunciado das enzimas canaliculares o que sequer foi citado pelo enunciado (D errada). O diagnóstico de colangite é sugerido pela tríade apresentada (febre, icterícia e dor abdominal), porém, nestes casos, o hepatograma também apresenta um padrão de lesão “colestática”, e não “hepatocelular” (C errada). No colangiocarcinoma ocorre colestase indolor e sem febre (a presença de dor ou febre sugerem complicações da colestase crônica, como a colangite - B errada). Resposta certa: A.



54 COMENTÁRIO Paciente feminina de meia-idade apresentando prurido generalizado, FA elevada e positividade para o anticorpo antimitocondrial, muito provavelmente é portadora de ***cirrose biliar primária!*** Qual, dentre as opções de resposta, seria a complicação mais esperada nessa doença? Sabemos que a principal complicação extra-hepática da CBP é a osteoporose/osteopenia. O mecanismo causal desta complicação é algo controverso na literatura. Segundo o modelo teórico tradicional, preconiza-se que o problema básico seja a má absorção intestinal de vitamina D (entre outras vitaminas lipossolúveis), devido à deficiência na secreção de bile que caracteriza a doença. Lembre-se de que na CBP a lesão histopatológica básica é a destruição progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos de pequeno e médio

calibre. No entanto, estudos mais recentes questionam essa teoria, pois muitos pacientes possuem níveis adequados de vitamina D e seus precursores, mesmo apresentando deficiência na secreção de bile. Assim, outra hipótese que se impôs nos últimos anos é a de que talvez exista alguma toxina - naturalmente secretada pela bile - que ao deixar de ser secretada no contexto da CBP acaba se acumulando no organismo e afetando o funcionamento das células do tecido ósseo (osteoblastos/osteoclastos), gerando um desequilíbrio entre a síntese e reabsorção da matriz óssea mineralizada, de modo a resultar em osteopenia/osteoporose progressiva. Seja qual for o real mecanismo fisiopatogênico, a letra E sem dúvida representa um problema muito frequente nos portadores dessa doença. Resposta certa: E.



55 COMENTÁRIO As hepatites B e C são causas de cirrose hepática, visto que são quadros de hepatite crônica. Entretanto, a hepatite A é uma causa de hepatite aguda, ou

seja, não cronifica e, por consequência, não é uma causa de cirrose hepática. As demais opções referem causas bem definidas de cirrose hepática. Alternativa E CORRETA.



56 COMENTÁRIO Temos aqui um paciente com icterícia à custa da fração direta e aumento de aminotransferases com AST > ALT. Considerando ainda a importante história etílica (com elevação de gama GT revelando a manutenção do hábito) e a sorologia negativa para hepatites

virais agudas ou crônicas (apenas contato prévio com vírus A e B), a hipótese que se impõe é a de hepatite alcoólica. Neste caso, fica indicado o tratamento com corticosteroides para aqueles com índice de função discriminante (Maddrey) acima de 32 ou encefalopatia. Resposta: letra D.



57 COMENTÁRIO A questão descreve um paciente que em sua história e exame clínico apresenta algumas pistas semiológicas que devem nos fazer pensar na possibilidade de *abuso de álcool*. Chama especial atenção o sinal de **hipertrofia de parótidas**, clássico do alcoolismo crônico. **Parestesia distal nos membros** também pode ser consequência da neurotoxicidade pelo álcool, assim como o **tremor**, que pode ser um dos sinais da crise de abstinência. Nesse contexto, não é difícil imaginar que provavelmente ele teve um episódio de libação alcoólica

que o impediu de ir ao trabalho e gerou a busca pelo atestado médico (fora que isso também deve ter influenciado em seu divórcio e no problema com o chefe no trabalho). No alcoolismo crônico, é comum observar a **macrocitose** das hemácias, assim como **aumento de gama GT e aminotransferases, com predomínio da TGO** (Transaminase Glutâmico-Oxalacética). Uma relação **TGO/TGP > 2** é bastante característica da doença hepática alcoólica, não aparecendo em outras formas de hepatopatia crônica não cirrótica. Assim, a melhor resposta é a letra D.



58 COMENTÁRIO A história é de uma paciente com critérios para a síndrome metabólica (HAS, obesidade abdominal, hiperglicemia e dislipidemia) e provavelmente síndrome dos ovários policísticos (oligomenorreia e uso de ACO). Nesses casos, pensaremos obrigatoriamente na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), cuja presença de estea-

tose guarda semelhanças com a doença hepática alcoólica, mas que difere desta na relação das aminotransferases. Na DHGNA, a TGP (ALT) costuma estar mais elevada que a TGO (AST), em uma relação $AST/ALT < 1$. Na prática, esta costuma ser, além da história de ingestão etílica, uma boa pista para o diagnóstico diferencial entre elas. Resposta: letra C.



59 COMENTÁRIO A hepatite alcoólica pode se manifestar como um quadro assintomático identificado por anormalidades das aminotransferases ou como um episódio agudo de dor abdominal, náuseas, vômitos e febre. Uma relação $AST > ALT$ sugere hepatopatia alcoólica, e quando $AST/ALT > 2$ há uma chance de 95% da hepatite ser devida ao álcool (isto é, trata-se de um achado bastante específico). O aumento de aminotransferases, em geral, é modesto, com valores menores que 300 U/L, e, quando os valores superam 500 U/L, outra causa deve ser procurada, como a doença viral e a isquêmica. A leucocitose é característica desses pacientes, incluindo desvio para a esquerda e febre de até $39^{\circ}C$ e pode aparecer sem infecção associada. O manejo inclui as seguintes medidas:

- A abstinência ao álcool, como a base do tratamento,

deve-se tratar os sintomas relacionados à síndrome de abstinência. - Manutenção do estado nutricional no paciente com alteração do nível de consciência: introduzir dieta por via enteral. - A gravidade pode ser estimada pelo Índice de Maddrey (IM): $4,6x$ (TP do paciente em segundos - TP do controle em segundos) + bilirrubina total. Quando esse índice é superior a 32, podemos utilizar os corticosteroides e a pentoxifilina. Ambos os agentes são conhecidos por inibir a produção ou as atividades das citocinas pró-inflamatórias, bem como reduzir a mortalidade aguda em cerca de 50% dos pacientes. O uso de corticosteroides seria especialmente útil nos pacientes do sexo feminino e com encefalopatia, mas sem infecção, hemorragia, insuficiência renal ou pancreatite, o que limita a indicação. Resposta: letra B.



60 COMENTÁRIO A *Cirrose Biliar Primária* (CBP) é um distúrbio colestático crônico de natureza autoimune, marcado pela destruição progressiva dos ductos biliares de pequeno e médio calibre (interlobulares e septais), sem acometer os ductos de maior tamanho (como a árvore biliar extra-hepática). Devido a essa preferência por pequenos ductos biliares, no decorrer de sua evolução ocorre inflamação e fibrose periportal, o que culmina num quadro de cirrotização hepática (destruição do parênquima hepático saudável com substituição de sua arquitetura convencional por septos fibrosos e nódulos de regeneração). A fisiopatologia da CBP ainda não foi totalmente esclarecida, mas sabe-se da existência de um autoanticorpo especificamente associado a este processo: o antimitocôndria. Trata-se de uma condição que predomina em mulheres

(razão de sexos 10:1), geralmente as de meia-idade (faixa etária por volta dos 50 anos). Seu quadro clínico é essencialmente caracterizado por icterícia, prurido e fadiga, e nos exames laboratoriais chama a atenção uma importante hipercolesterolemia (tipicamente acompanhada de xantelasmas — ou depósitos cutâneos de lipídeos — no exame físico). A hiperpigmentação cutânea é outro achado que pode ser encontrado em até 25% dos casos. E a dor óssea pode ser secundária a um transtorno de desmineralização esquelética (a deficiência na produção de bile resulta num estado de má absorção intestinal de vitaminas lipossolúveis, como as vitaminas A, D, E, e K. A carência de vitamina D, por exemplo, leva à osteomalácia/osteoporose). Logo, o quadro apresentado é nada menos que CLÁSSICO de cirrose biliar primária! Resposta certa: A.



61 COMENTÁRIO Sabemos que a fibrose hepática congênita é caracterizada pela presença de fibrose periportal e perilobular e frequentemente associa-se com a doença renal policística. As manifestações iniciam-se na infância, com hepatoesplenomegalia ou hemorragias por hipertensão porta. No entanto, a função hepatocelular está preservada. Logo, alternativa “A” é VERDADEIRA. A PBE é uma das principais complicações do paciente com ascite e pode ser tratada com cefalosporina de 3ª geração (ceftriaxona ou cefotaxima). Além disso, no passado, a PBE apresentava uma taxa de letalidade maior do que 90%. No entanto, atualmente ela gira em torno de 20%. O grande problema da PBE é a sua recorrência que chega a ser de 70% em um ano, por isso, o

tratamento de escolha deve ser o transplante hepático. Logo, as alternativas “B” e “C” são VERDADEIRAS. Na doença de Wilson ocorre um acúmulo tóxico de cobre no organismo, principalmente no fígado e no cérebro. O tratamento consiste na adoção de dieta restrita em cobre e uso de quelantes deste metal (quelante = substância que se liga ao elemento em questão e aumenta sua eliminação do corpo). O prognóstico dos pacientes em tratamento depende do momento em que o tratamento foi iniciado e da resposta individual à quelação. E se for um tratamento precoce com uma boa resposta ao uso de quelante, podemos ter um bom prognóstico, diferente do que foi dito na letra “D”, que é FALSA e é o gabarito da questão.



62 COMENTÁRIO O tratamento da hepatite alcoólica aguda possui algumas particularidades que são frequentemente abordadas nas provas de residência médica, sendo a indicação do início da corticoterapia o tópico mais cobrado. O escore de Maddrey é usado para estimar a gravidade e prever a mortalidade de um paciente com hepatite alcoólica, empregando duas variáveis em seu cálculo: bilirrubina e tempo de protrombina. Atualmente, o tratamento farmacológico com prednisolona (32 mg VO por 1 mês, seguido de desmame progressivo) é reservado para pacientes com hepatite alcoólica grave, definida por um Maddrey ≥ 32 . Uma alternativa ao uso da prednisolona, seria a pentoxifilina, que apesar de ser inferior à prednisolona (basicamente por possuir menos evidências que apoiem o seu uso), estaria indicada para os pacientes com doença grave e contraindicação ao uso de corticoides sistêmicos, como naqueles com risco aumentado de sepse. A pentoxifilina reduz a ocorrência de síndrome hepatorenal, mas uma metanálise recente coloca em

dúvida o seu impacto na redução de mortalidade. Após o início do tratamento farmacológico (com prednisolona ou pentoxifilina), caso não haja resposta após uma semana, o mesmo deve ser suspenso. O uso de N-acetilcisteína associado à prednisolona vem sendo estudado na abordagem terapêutica dos pacientes com hepatite alcoólica grave, no entanto, até o momento, não existem evidências que mostrem uma superioridade desta associação em relação à prednisolona isolada! Sabemos que os pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico teriam como única chance a realização de um transplante, o que acaba desencadeando um dilema ético: como a hepatite alcoólica aguda implica em um abuso recente de álcool, por definição, esses pacientes não se tornam elegíveis para o transplante (para receber um transplante hepático é preciso estar sem beber há pelo menos 6 meses). Apesar da letra B não estar “completamente” CORRETA, visto que a redução na mortalidade com uso de pentoxifilina não é tão comprovada, vamos ficar com a letra E!



63 COMENTÁRIO O principal parafefeito dos anestésicos halogenados inalatórios (halotano, clorofórmio, entre outros) é a HEPATOTOXICIDADE. No caso do halotano, existem duas formas de lesão hepática: (1) forma “leve”, com discreto aumento das aminotransferases, com ou sem sintomatologia – incidência 1:5, necrose focal esparsa na

biópsia hepática, sem mortalidade associada; (2) falência hepática franca, com importante aumento das aminotransferases, mortalidade em torno de 50% e incidência de 1 caso para cada 10.000 pacientes. A hepatite fulminante por halotano é imunomediada, por ação de autoanticorpos induzidos pela exposição à droga. Resposta certa: A.



64 COMENTÁRIO Este paciente apresenta um quadro muito sugestivo de hepatite alcoólica grave. Perceba que ele tem: 1) História de etilismo pesado. 2) Hepatite aguda (hepatomegalia dolorosa há 2 semanas, acompanhada de icterícia e aumento de aminotransferases, que apresentam a típica relação AST/ALT > 2, aumento de GGT). 3) Sinais de falência hepática, como encefalopatia hepática (confusão + *flapping*) e ascite. Como abordar estes casos? Bem, em primeiro lugar, que fique clara a contraindicação ao transplante de fígado: para poder realizar o transplante é pré-requisito manter abstinência alcoólica por pelo menos 6 meses (sabemos que a hepatite alcoólica aguda é deflagrada pela ingestão de bebidas alcoólicas, logo, este paciente deve ter bebido nas últimas semanas) - B ERRADA. Em segundo lugar, vamos lembrar que a taxa de mortalidade da hepatite

alcoólica aguda é alta, mesmo com o tratamento adequado, que inclui suporte nutricional, corticoterapia e abstinência alcoólica (cerca de 34% nos primeiros meses, com 20% no primeiro mês) - E ERRADA. A letra D está ERRADA porque a base do tratamento farmacológico é a corticoterapia, indicada para os pacientes com índice de função discriminante de Maddrey > 32 ou franca encefalopatia hepática (a droga de escolha é a prednisolona 32 mg/dia VO). O uso de anticorpos monoclonais contra o TNF-alfa (ex.: infliximabe) apresenta resultados desapontadores, não sendo indicado na prática (C ERRADA). A única droga que pode substituir o corticoide em pacientes com hepatite alcoólica grave e intolerância ou contraindicação ao tratamento padrão é a pentoxifilina, cujo mecanismo de ação parece envolver, entre outros fatores, a diminuição dos níveis de TNF-alfa. Resposta certa: A.



65 COMENTÁRIO Os 5 critérios que compõem a classificação de *Child-Turcotte-Pugh*, utilizada para o estadiamento e estratificação prognóstica da cirrose hepática em geral, são facilmente lembrados através de nossa regra mnemônica: “BEATA” (Bilirrubina; Encefalopatia; Albumina; TAP e Ascite). Resposta correta: A.



66 COMENTÁRIO Vamos de baixo pra cima. Diante de um paciente com diagnóstico de hepatite alcoólica, recomenda-se calcular o *Índice de Função Discriminante* (IFD). Um valor > 32 indica pior prognóstico em curto prazo (maior morbimortalidade em 30 dias), e define os pacientes que mais se beneficiam do tratamento específico, que é feito com glicocorticoide (de preferência prednisolona 32 mg/dia por 4 semanas) ou, alternativamente, pentoxifilina (400 mg 3 x dia, por 4 semanas) - D CORRETA. Dentre os principais fatores de risco para lesão hepática alcoólica, constata-se a importância do sexo: mulheres têm risco

aumentado em comparação aos homens, tanto de evoluir com hepatite alcoólica quanto cirrose terminal pelo álcool - C CORRETA. Ainda que a maioria dos etilistas crônicos apresente esteatose hepática, sabemos que menos de 1/3 desenvolve *hepatite ou esteato-hepatite alcoólica*. Uma fração ainda menor desses casos evolui para cirrose hepática - B CORRETA. Por fim, na doença hepática alcoólica, os níveis de aminotransferases costumam estar elevados, porém, quase sempre < 400 UI. Um dado curioso, e sugestivo do diagnóstico, é a presença de relação $AST/ALT > 2$. Resposta correta: A.



67 COMENTÁRIO A *esteatose* (acúmulo de gordura nos hepatócitos) é a grande manifestação hepática da **síndrome metabólica**, e representa uma das principais causas de aumento assintomático de aminotransferases na prática médica moderna. Repare que o paciente em tela (hipertenso, com glicemia de jejum alterada e hipercolesterolemia) se encaixa perfeitamente neste perfil. A principal medida terapêutica é a promoção de perda de peso e melhora do controle metabólico (através de uma melhora do estado de resistência insulínica), o que deve

ser inicialmente tentado pela prática de atividades físicas e dieta. Somente em pacientes refratários podemos considerar o emprego de drogas como as tiazolidinedionas, particularmente se for demonstrado através de biópsia que o paciente é portador de esteato-hepatite (e não somente esteatose hepática simples). A atorvastatina deve ser empregada conforme as indicações para tratamento da dislipidemia, e o ácido ursodesoxicólico atualmente não é recomendado para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica. Resposta certa: D.



68 COMENTÁRIO Na avaliação funcional de cirróticos, uma classificação inicialmente desenvolvida para avaliar risco para as cirurgias de *shunt* e atualmente utilizada para

determinar gravidade, risco pré-operatório e prognóstico, é a de Child-Pugh. Ela inclui cinco variáveis: ascite, bilirrubina, albumina, TAP e encefalopatia. Resposta: D.



69 COMENTÁRIO Classicamente, pacientes com suspeita clinicolaboratorial de hemocromatose hereditária eram submetidos à biópsia hepática para confirmação do diagnóstico. No entanto, nos dias de hoje, devido à disponibilidade de testes genéticos confiáveis, este passo decisivo do diagnóstico pode

ser substituído por uma conduta bem menos invasiva: a pesquisa de mutações genéticas confirmatórias! Se há suspeita clínica de HH — e o laboratório fornece indícios de sobrecarga crônica de ferro — podemos partir direto para a pesquisa da mutação C282Y, por exemplo. Resposta certa: C.



70 COMENTÁRIO A hemocromatose é uma doença metabólica marcada pelo acúmulo tecidual de ferro, sendo os órgãos mais atingidos: fígado, coração, pâncreas, hipófise e gônadas, além das articulações. Pode ter herança hereditária ou se apresentar de forma secundária a outras doenças (como as anemias hemolíticas crônicas). O tratamento clássico é a flebotomia,

com sangrias de 500 ml inicialmente a cada 7-14 dias, objetivando IST < 50% e ferritina < 50 ng/ml. Este é o alvo segundo as principais referências bibliográficas mais recentes, como Harrison e Cecil. Atingido este objetivo, podemos espaçar mais as flebotomias. A deferoxamina é um quelante de ferro também utilizado nesses pacientes. Portanto, resposta: letra A.



71 COMENTÁRIO A indicação de transplante hepático no paciente cirrótico começa apenas quando se atinge o estágio B da classificação de Child-Pugh (A incorreta). Infecção espontânea do líquido ascítico, isto é, *Peritonite Bacteriana Espontânea* (PBE), é uma complicação extremamente grave da cirrose hepática (B incorreta). Ascite e hemorragia digestiva são sintomas típicos de cirrose (D incorreta). Em adultos, as principais etiologias de

cirrose hepática são a hepatite viral C e a doença hepática alcoólica. Em crianças, etiologias hereditárias (como deficiência de alfa-1-antitripsina) tendem ser causas mais importantes do problema (E incorreta). Enfim, sabemos que outra complicação característica da CIRROSE – independentemente de sua etiologia – é o surgimento do carcinoma hepatocelular, uma forma de câncer primário do fígado. Resposta certa: C.



72 COMENTÁRIO Mulher jovem com quadro de lesão hepatocelular (transaminases muito elevadas, enzimas de colestase tocadas), com FAN positivo, hipergamaglobulinemia e histologia mostrando hepatite de interface, sugere o diagnóstico de HEPATITE AUTOIMUNE! Um detalhe a ser ressaltado é que a hepatite autoimune pode desencadear o que chamamos de “desarranjo imunológico”, podendo causar falsa positividade para algumas sorologias, como por exemplo, para hepatite C! CONTUDO, não é o caso da nossa paciente, pois a positividade para

o RIBA (na presença de um RNA HCV negativo) é compatível com infecção prévia pelo vírus C, e não com resultado falso-positivo do anti-HCV. O mais importante para afastarmos a hepatite C crônica, neste caso, é que além do fato dos exames laboratoriais serem sugestivos de hepatite aguda, o HCV-RNA encontra-se negativo, o que torna uma hepatite C em atividade muito pouco provável. Em relação ao LES, a paciente em questão não apresenta critérios que permitam o seu diagnóstico. Logo, resposta CORRETA: letra A.



73 COMENTÁRIO Estamos diante de uma intoxicação exógena, provavelmente voluntária (tentativa de suicídio), em que a paciente ingeriu grande quantidade de alguma droga primariamente *hepatotóxica*. Podemos afirmar isso pelos seguintes motivos: (1) suas aminotransferases estão > 10x acima do LSN, (2) existe uma nítida síndrome de falência hepática aguda. Na prática, um aumento tão expressivo das aminotransferases dificilmente será explicado por alguma condição que não a *hepatite isquêmica* (geralmente em um contexto de choque circulatório com isquemia generalizada), a *hepatite viral* ou então uma *hepatite tóxica* — pela história clínica, o mais provável no quadro em tela é a exposição a uma hepatotoxina. O que caracteriza a síndrome de falência hepática aguda é a presença de agressão hepatocelular, icterícia, encefalopatia, acidose metabólica e injúria renal aguda, com parâmetros laboratoriais revelando a existência de *deficit* sintético “precoce”, isto é, queda dos fatores de coagulação com níveis de albumina preservados (por terem meia-vida mais curta, os fatores de coagulação têm seus níveis séricos depletados antes da albumina, o que faz o INR ficar alargado na vigência de albuminemia normal. Lembre-se de que a

meia-vida da albumina gira em torno de 21 dias). Pois bem, estatisticamente, a principal etiologia de falência hepática aguda hepatotóxica, em particular quando se trata de uma tentativa de suicídio, é a **overdose de paracetamol**. Em alguns lugares do mundo (como o Reino Unido) a overdose de paracetamol é a principal causa de falência hepática aguda em geral (medicação previsivelmente hepatotóxica em doses elevadas (> 12 g/dia), vendida livremente sem receita em qualquer biosca). Felizmente, existe um antídoto para a hepatotoxicidade do paracetamol: a ***N-acetilcisteína***, que está indicada como primeira escolha em TODOS os casos. Infelizmente, porém, a eficácia dessa medicação é diretamente proporcional à precocidade de seu início. Idealmente, inclusive, ela deveria ser iniciada ANTES que os sinais e sintomas de falência hepática aparecessem, em um indivíduo que sabidamente ingeriu grandes quantidades de paracetamol. Como a paciente já se encontra em estágio muito avançado de deterioração hepática, suas chances de sobrevivência sem um transplante hepático (última opção terapêutica) tornam-se progressivamente mais baixas. Não obstante, isso não invalida a única resposta possível para a questão: letra C.



74 COMENTÁRIO Sabe por que o diagnóstico de doença de Wilson pode ser, pelo menos a princípio, afastado neste caso? Por um motivo muito simples: tal condição — caracterizada por um acúmulo de cobre no organismo, lesando principalmente fígado e SNC — *leva anos para se manifestar clinicamente*, quer dizer, é muito pouco provável que a doença apareça em um paciente com apenas 2 ANOS DE IDADE. Na realidade, a maioria dos portadores recebe o diagnóstico na faixa etária entre 5-35 anos, com casos relatados de

diagnóstico somente aos 70 anos de idade. A esteato-hepatite não alcoólica pode aparecer neste pequeno paciente “mais pra gordo” (peso no percentil 90, estatura no percentil 10 — *em que percentil deve estar seu IMC?*). Deficiência de alfa-1-antitripsina é uma doença genética que pode se manifestar clinicamente desde muito cedo, a hepatite B crônica pode ser adquirida na vida intrauterina ou através do canal de parto, causando hepatite ativa já em idades tão precoces quanto 2 anos. Resposta certa: C.



75 COMENTÁRIO Diante de um paciente jovem com quadro de hepatite (aminotransferases em torno de 1.000 + hiperbilirrubinemia) com FAN positivo, hipergamaglobulinemia e biópsia hepática mostrando fibrose em ponte esboçando nódulos e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário PORTAL E PERIPORTAL invadindo a placa limitante, a principal hipótese diagnóstica — dado o conjunto de características típicas — é de HEPATITE AUTOIMUNE! A presença de um IgG positivo para hepatite A é compa-

tível com imunidade (vacinal ou infecção prévia), o que descarta a letra A. Já a hepatite C aguda não costuma cursar dessa forma tão exuberante, o que torna a letra C muito pouco provável. Para finalizar, a colangite biliar primária é uma doença que acomete geralmente mulheres com mais de 40 anos, e se caracteriza clinicamente e laboratorialmente pela presença de colestase, sendo o autoanticorpo antimitocôndria presente em 95% dos casos. Alternativa B: CORRETA.



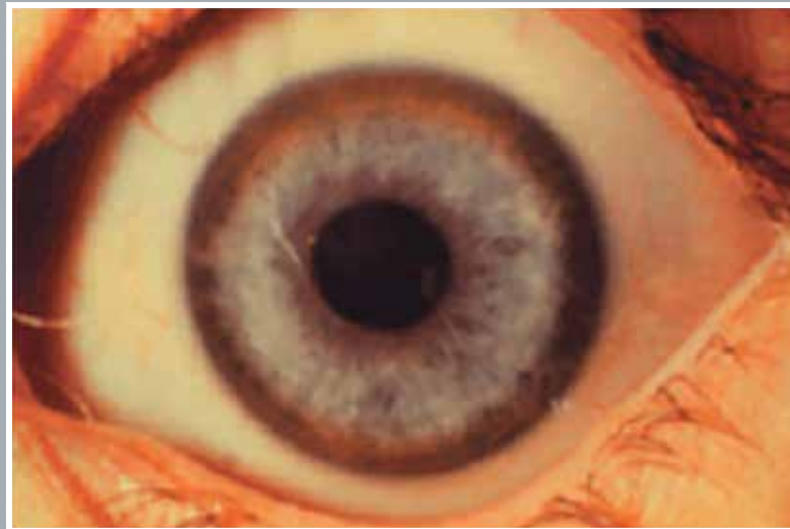
76 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas apresentados apontam para um diagnóstico de cirrose hepática avançada, em estágio “descompensado” (presença de hipertensão portal complicada por ruptura de varizes esofagogástricas e ascite). Há também, neste momento, uma síndrome inflamatória sistêmica cuja provável origem é a inflamação do parênquima hepático (dor abdominal, vômitos, febre e hepatomegalia dolorosa com aumento das aminotransferases). Ora, muito provavelmente se trata de uma hepatopatia inflamatória crônica em franca atividade (que na prática costumamos chamar de “hepatite crônica agudizada”). Uma importante hipótese diagnóstica que sempre deve ser considerada em casos como este é a Hepatite Autoimune (HAI), uma entidade que pode acometer crianças (geralmente HAI tipo 2, com anti-LKM positivo), e que predomina no sexo feminino (E errada).

Não vamos pensar em trombose de veia porta por dois motivos: (1) dada a presença de uma síndrome inflamatória sistêmica, a trombose de veia porta teria que ser do tipo “séptica” (pileflebite séptica), uma complicação TARDIA de doenças inflamatórias focais do tubo digestivo como a apendicite, por exemplo. Como o paciente não tem clínica de apendicite (C errada) ou outro processo inflamatório intestinal focal, é baixíssima a probabilidade de se tratar de pileflebite séptica; (2) na trombose de veia porta as aminotransferases não costumam estar elevadas, pois o fluxo sanguíneo pela artéria hepática compensa a diminuição de fluxo pela veia porta, evitando o surgimento de hepatite isquêmica. Logo, D também ERRADA. Enfim, foi feita paracentese, mas não foi dado um diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea (não há relato de PMN > 250/ml no líquido). Desse modo, melhor resposta aqui: A.



77 COMENTÁRIO Os anéis de Kayser-Fleischer são formados por depósito granular de cobre na membrana de Descemet na córnea. Além disso, são caracterizados por formação anelar acastanhada ou verde-dourada em torno da íris. Dessa forma, são altamente sugestivos de doença de Wilson, mas não são específicos. Na presença de quadro neurológico ou psiquiátrico, são fortemente

indicativos de doença de Wilson, já que precedem esse tipo de sintomas em virtualmente todos os pacientes com a doença. Pode ser utilizado como critério para firmar o diagnóstico em associação à concentração sérica de ceruloplasmina inferior a 20 mg/dl, sem a necessidade de realização de biópsia hepática. Portanto, resposta CORRETA, letra C.





78 COMENTÁRIO Vamos lá: Quadro neuropsiquiátrico associado à hepatopatia em paciente jovem sempre tem que nos fazer pensar em doença de Wilson. Trata-se de uma doença genética de caráter autossômico recessivo, diagnosticada em geral entre 5 e 30 anos de idade. Devido aos baixos níveis de ceruloplasmina há elevação do cobre circulante, ocasionando o acúmulo deste elemento no sistema nervoso central, fígado e outros órgãos.

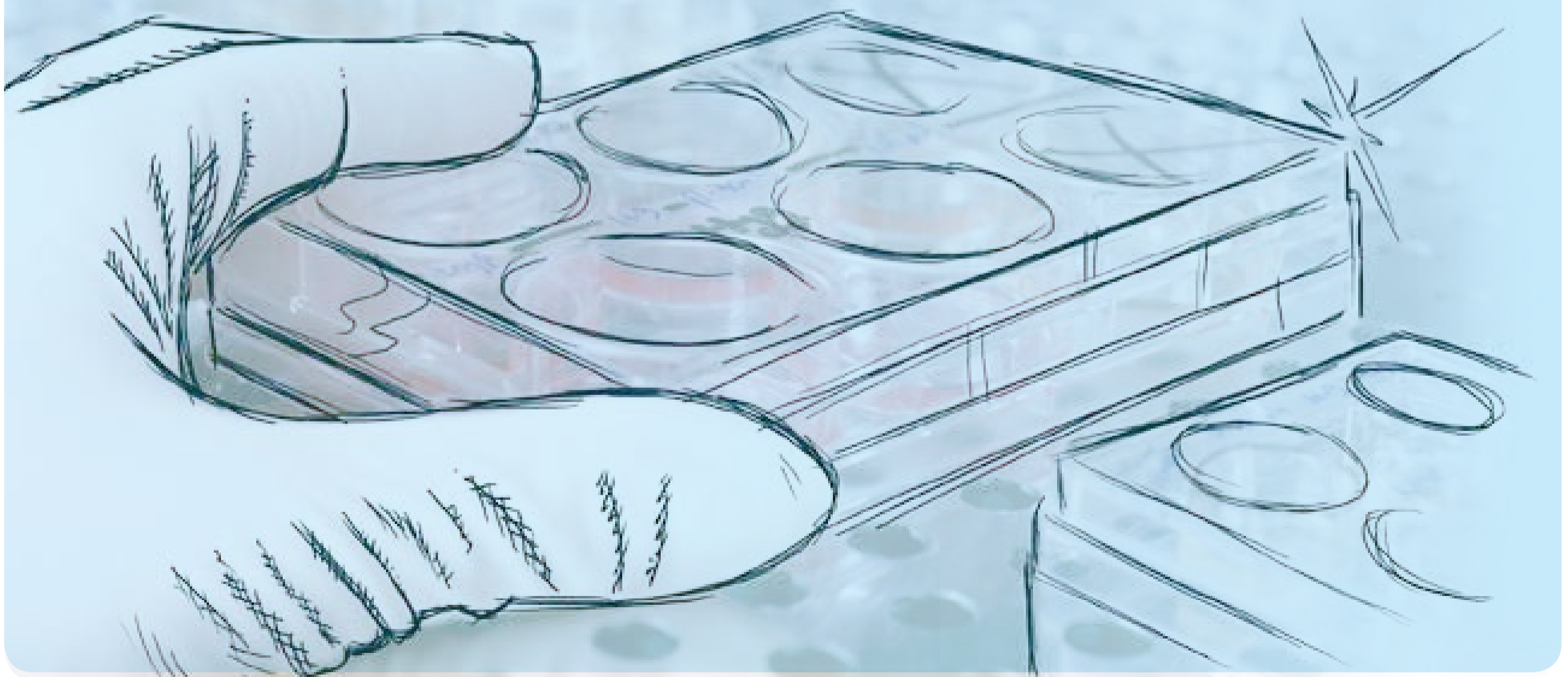
Os anéis de Kayser-Fleischer são uma expressão deste depósito na membrana de Descemet da córnea, altamente sugestiva da doença. Não há outro diagnóstico no caso exposto. Fechamos o diagnóstico pela presença de anéis de Kayser-Fleischer + concentração de ceruloplasmina sérica < 20 mg/dl ou concentração de ceruloplasmina sérica < 20 mg/dl + concentração de cobre > 250 mcg/kg de peso seco em amostra de biópsia hepática. Resposta: E.



79 COMENTÁRIO Todos sabem que hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina, são causas raras de cirrose hepática. O que provavelmente deixou muita gente em dúvida foram as letras B e D. A esquistossomose hepatoesplênica, em geral, culmina em um quadro de hipertensão portal PRÉ-SINUSOIDAL, isto é, a fibrose se desenvolve antes dos espaços-porta, fora do parênquima hepático propriamente dito. Assim, a maioria dos portadores de esquistossomose não apresenta cirrose hepática. No entanto, é bem descrito que a esquistossomose raramente leva a um quadro de hepatopatia e, às vezes, cirrose hepática de verdade.

A explicação é que, após múltiplos episódios de hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes de esôfago (com choque hemorrágico associado), alguns pacientes evoluem com progressivas (e cumulativas) sequelas de infartos hepáticos (múltiplos episódios de hepatite isquêmica aguda). Sobreviventes de uma esquistossomose hepatoesplênica de longa data, portanto, podem sim desenvolver cirrose. Já a mononucleose infecciosa é uma doença viral aguda e autolimitada que pode cursar com hepatite. A lesão hepática, neste caso, não é crônica, e tende a não se repetir (o indivíduo adquire imunidade definitiva contra o EBV). Resposta certa: D.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoaldosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatiroidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratiroidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatiroidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatiroidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoaldosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35-45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: <1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásicas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestativas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	<ul style="list-style-type: none"> - Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%); 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	<ul style="list-style-type: none"> - 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L). 	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	<ul style="list-style-type: none"> - Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl 	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS > 100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação $>$ 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepsse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepsse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meningea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meningiana, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hipercloretorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercoobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, fenolftaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: Proteus sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: E. coli)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxiacetato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A Pseudomonas aeruginosa é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognômico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa Descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicérides > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME

FAIXA NORMAL

COMENTÁRIOS

Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa