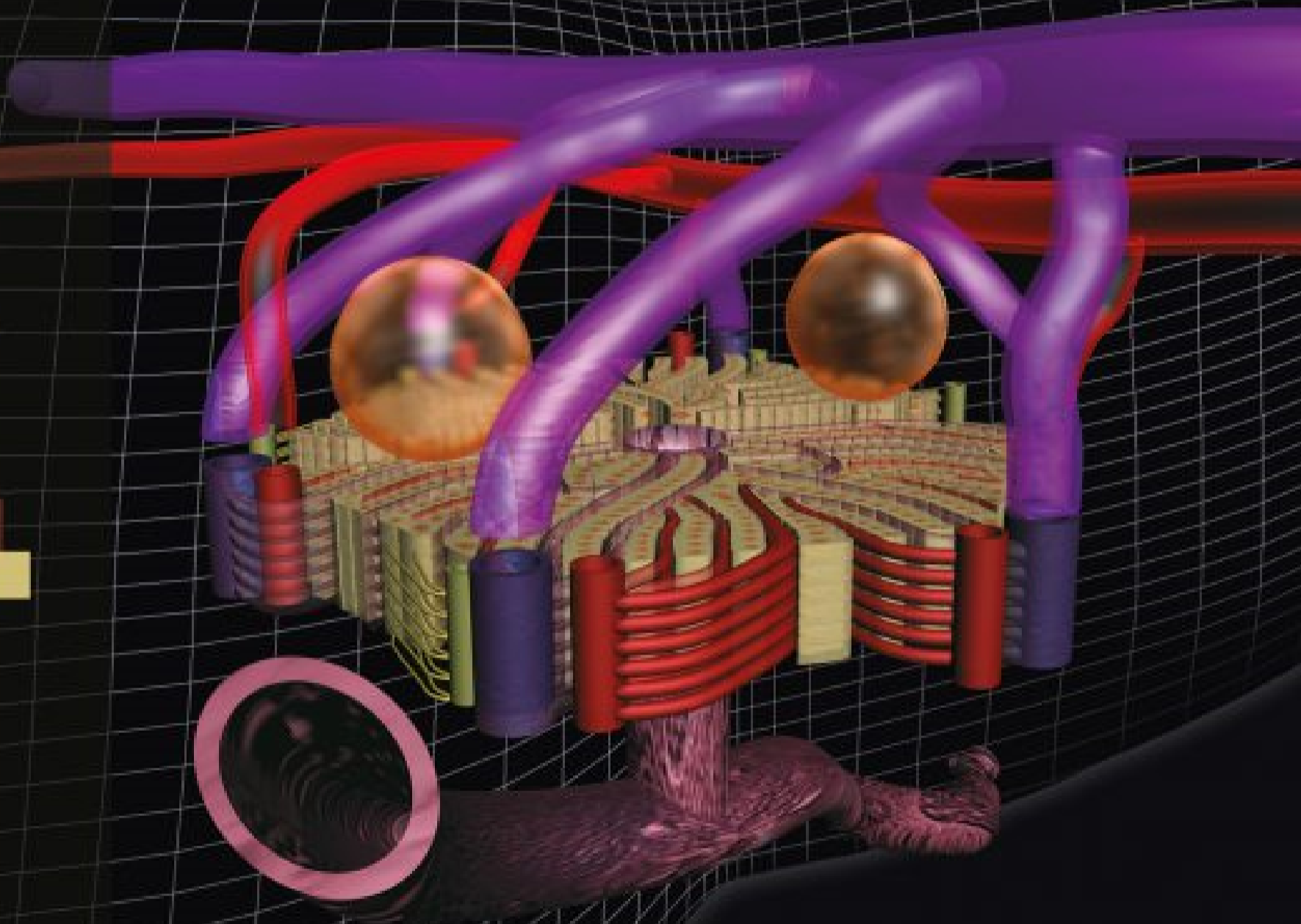


HEPATO

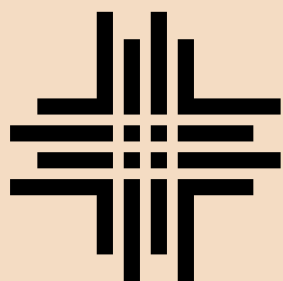


MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019



VOLUME 1

INTRODUÇÃO À HEPATOLOGIA
HEPATITES VIRAIS AGUDAS
HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 1

HEPATOLOGIA

2019

Cap. 1 - Introdução à Hepatologia

HISTOLOGIA

A Circulação Hepática

O Sistema Biliar

METABOLISMO HEPÁTICO

Metabolismo dos Carboidratos

Metabolismo dos Lipídios

Metabolismo das Proteínas

Biotransformação e Detoxicação

METABOLISMO DA BILIRRUBINA

Formação e Transporte

Metabolismo Hepático

Fase Intestinal

Excreção Renal

ICTERÍCIA

ABORDAGEM AO PACIENTE ICTÉRICO

Cap. 2 - Hepatites Virais Agudas

Quadro Clinicolaboratorial

HEPATITE VIRAL A

O Vírus

Epidemiologia

Patogenia

Manifestações Clínicas

Diagnóstico

Tratamento

Evolução e Prognóstico

Prevenção

HEPATITE VIRAL B (Aguda)

O Vírus e seus Antígenos

Epidemiologia

Modos de Transmissão

Patogênese

A História Natural e os “Marcadores”

Manifestações Clínicas

Diagnóstico: A Interpretação dos Marcadores

Estratégia Diagnóstica Atual

Os Exames Laboratoriais Inespecíficos

Mutantes

Profilaxia

Tratamento

HEPATITE VIRAL C (Aguda)

O Vírus

Epidemiologia

Modos de Transmissão

Manifestações Clínicas

Diagnóstico

Tratamento

Prevenção

HEPATITE VIRAL D

HEPATITE VIRAL E

História

O Vírus

Formas Clinicoepidemiológicas

Diagnóstico, Tratamento e Prevenção

Cap. 3 - Hepatites Virais Crônicas

Etiologia

Classificação

Perfil Laboratorial Hepático

Hepatite B Crônica (H. Natural e B. Terap.)

Hepatite C Crônica (H. Natural e B. Terap.)

Hepatite D Crônica

Hepatite E crônica

ADENDO - Resumo dos Protocolos Terapêuticos das Hepatites Virais Crônicas C e B

HEPATITE C CRÔNICA

HEPATITE B CRÔNICA

Cap. 4 - Insuficiência Hepática Fulminante

INTRODUÇÃO

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO DE SUPORTE

PAPEL DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

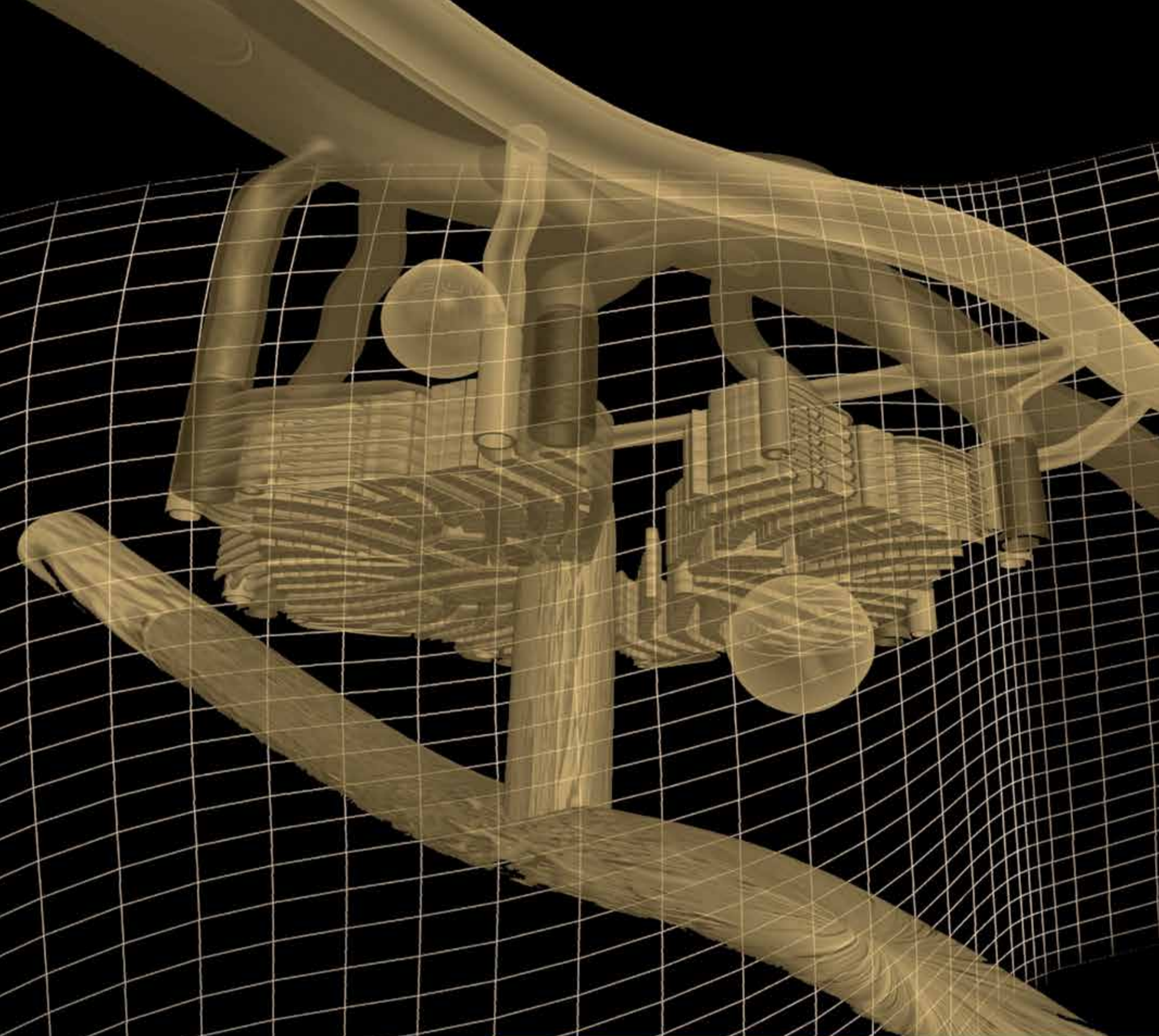
FUTURO

Área de Treinamento MEDCURSO

Questões de Concursos

Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica



Cap.1

INTRODUÇÃO
À HEPATOLOGIA

INTRODUÇÃO À HEPATOLOGIA

SEMIOLOGIA DA ICTERÍCIA

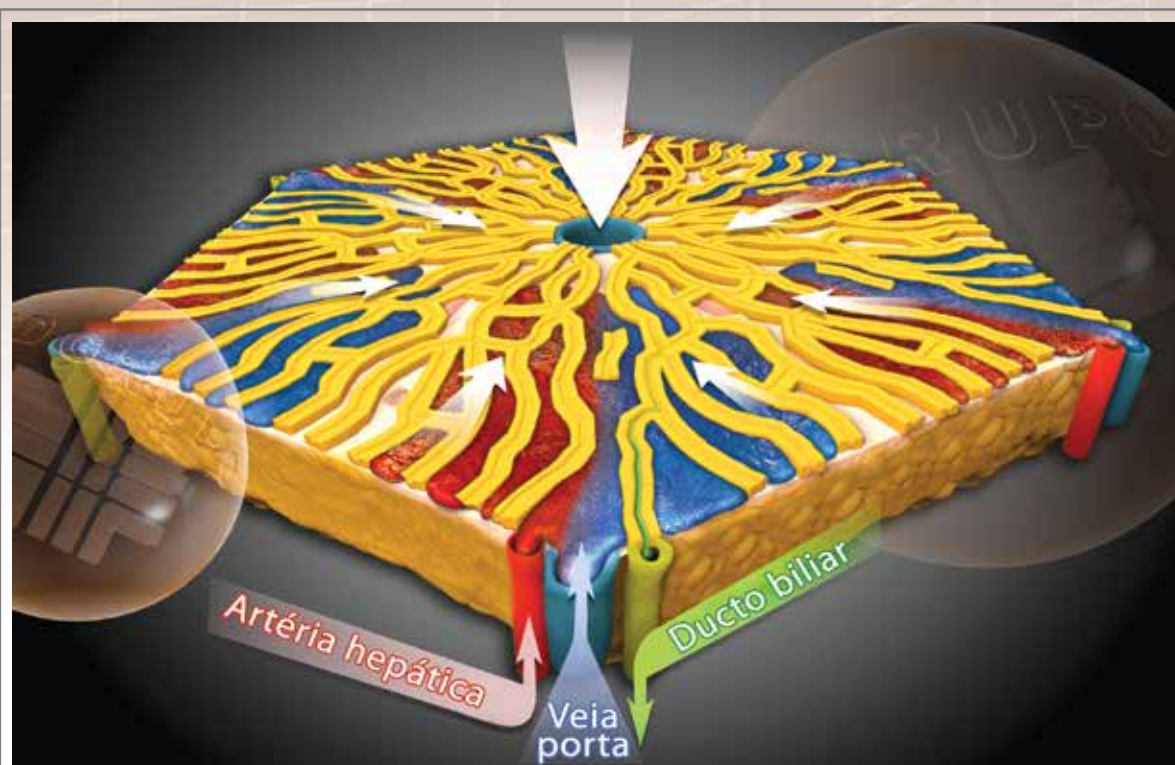


Fig. 1: Estrutura tridimensional de um lóbulo hepático.

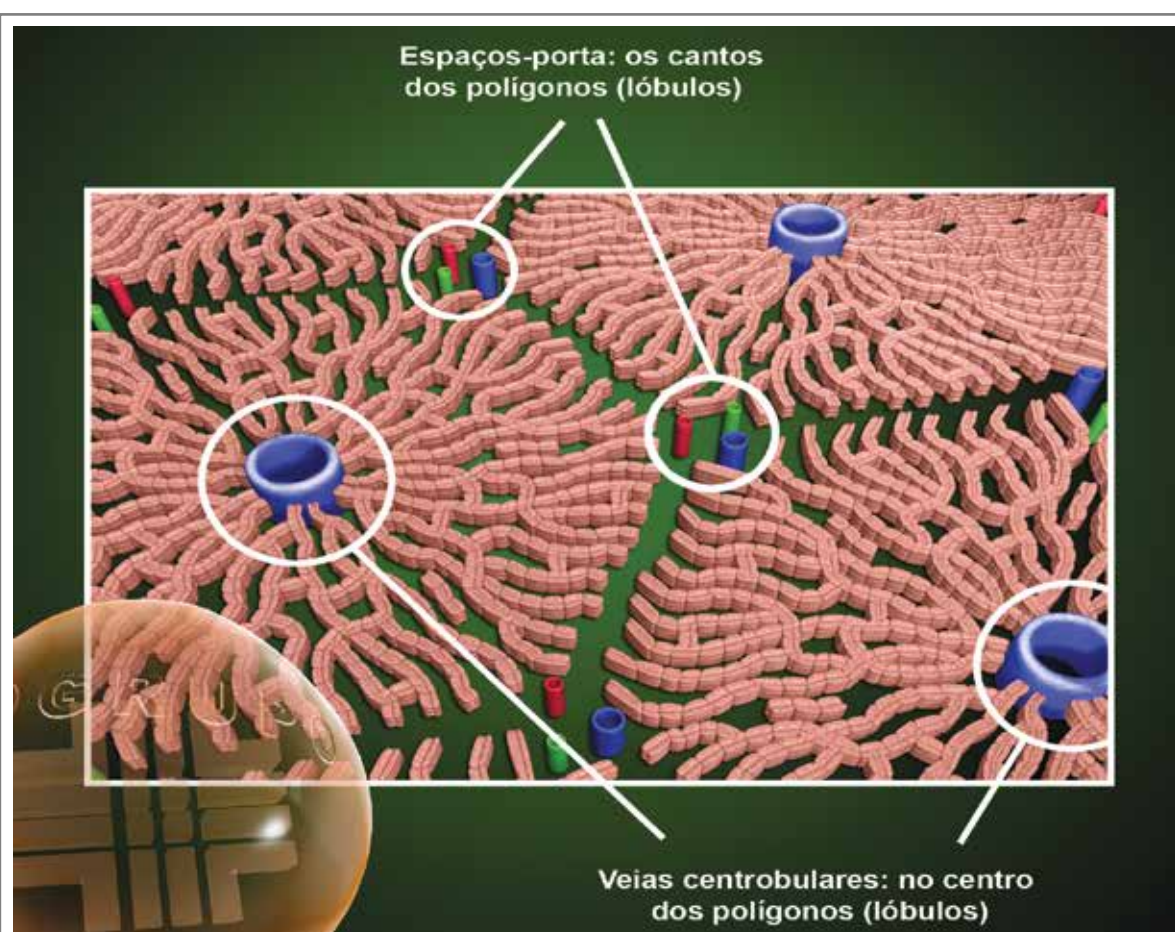


Fig. 2: Os lóbulos hepáticos são massas prismáticas poligonais de hepatócitos (unidades funcionais). O parênquima hepático é formado pela união geométrica dos lóbulos hepáticos.

ATENÇÃO: Não “pule” esta introdução – é muito importante que você entenda bem os conceitos microanatômicos descritos a seguir. Compreender a arquitetura do tecido hepático é decisivo para o entendimento de diversos temas em hepatologia, como cirrose, hipertensão porta e ascite. Elaboramos inclusive uma revisão destes conceitos iniciais através de um vídeo disponível em nosso site, não deixe de assisti-lo agora!!!



VIDEO

HISTOLOGIA

Apesar de o tecido hepático ser formado principalmente por um único tipo celular – o hepatócito –, o parênquima hepático é uma das estruturas mais complexas e admiráveis do nosso corpo.

Ao analisarmos este tecido de forma mais detalhada, percebemos que os hepatócitos não estão dispostos ao acaso, como numa imensa

e desorganizada massa celular. Ao contrário, eles se dispõem numa arquitetura geométrica extraordinária, agrupando-se em polígonos microscópicos que são conhecidos como **lóbulos hepáticos** (**FIGURAS 1 e 2**).

Esta organização espacial dos hepatócitos é realmente decisiva para que o fígado consiga exercer todas as suas várias funções, fazendo dos lóbulos hepáticos verdadeiras unidades funcionais.

Dentro dos lóbulos, os hepatócitos se organizam em placas formadas pela superposição de apenas uma camada de células – podemos fazer uma analogia dessas placas com um muro tradicional de tijolos, em que os tijolos representam hepatócitos (**FIGURA 3**).

Essas placas são tortuosas e vão se cruzando, se entrelaçando, da periferia para o centro do lóbulo, deixando muitos espaços laterais (entre as próprias placas), que são preenchidos por

capilares especiais: os **sinusoides hepáticos** (**FIGURA 4**).

Os sinusoides hepáticos têm paredes bastante fenestradas, compostas por uma camada única de células que podem ser de dois tipos: as **células endoteliais** e as **células de Kupffer** (fagocitária). As células de Kupffer pertencem ao sistema mononuclear fagocitário, participando tanto da defesa do organismo, quanto da hemocaterese, com desintegração das hemácias senis, digestão da hemoglobina e liberação de bilirrubina (ver adiante).

Os estreitos espaços que separam as placas de hepatócitos dos sinusoides hepáticos são conhecidos como **espaços de Disse**.

Vários lóbulos hepáticos se “encostam” uns nos outros em todos os seus lados, com exceção de algumas bordas, onde eles são separados por vasos e tecido conjuntivo. Essas bordas são na verdade os cantos dos polígonos, regiões convencionalmente chamadas de **espaços-porta** (**FIGURAS 1 e 2**).

Cada espaço-porta possui em seu interior uma *vênula* (ramo da porta), uma *arteríola* (ramo da artéria hepática), um *dúctulo biliar* e *vasos linfáticos*, todos eles envoltos por uma bainha de tecido conjuntivo.

No centro de cada lóbulo hepático está um pequeno e único vaso venoso, a *vênula central* (ou *centrolobular*). Os sinusoides hepáticos “caminham” para o centro do lóbulo, desembocando na vênula central. Ou seja, a veia ou vênula centrolobular recebe o sangue que atravessou a massa de hepatócitos emaranhados, como se esta fosse uma esponja.

1- A Circulação Hepática

O fígado difere dos demais órgãos por possuir dois vasos aferentes; um trazendo sangue arterial (artéria hepática), e o outro, sangue venoso (veia porta).

A veia porta traz para o fígado o sangue venoso oriundo de diversos órgãos, especialmente

do mesentério, rico nas substâncias intestinais recém-absorvidas... Note que as substâncias intestinais recém-absorvidas, antes de ganharem a circulação sistêmica, são obrigadas a passar pelo fígado, num fenômeno conhecido como “primeira passagem”. Dessa forma, o fígado fica numa posição bastante privilegiada, tanto para exercer suas funções metabólicas quanto de defesa.

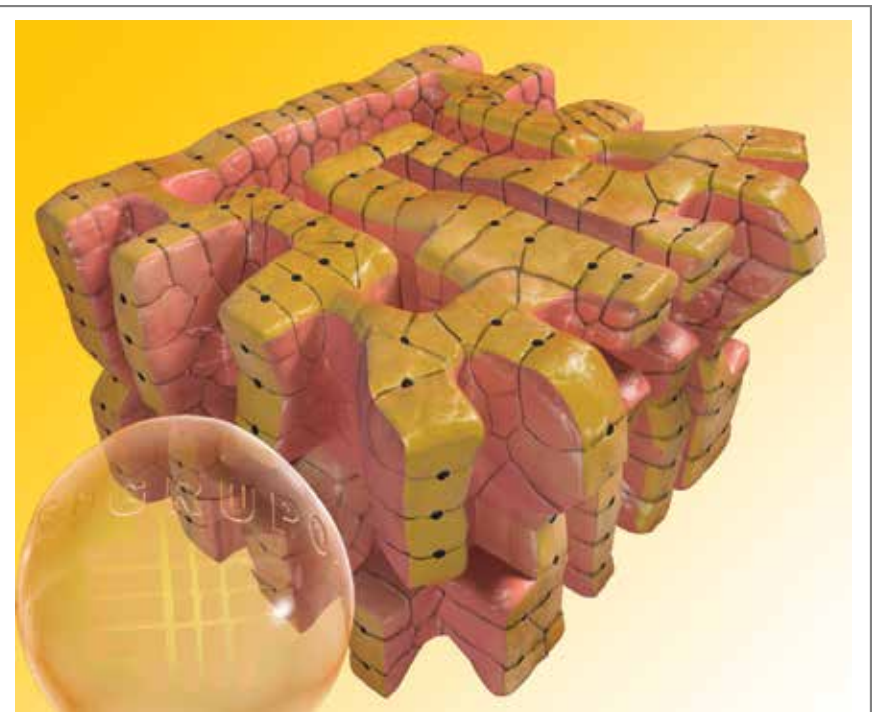


Fig. 3: As placas de hepatócitos.

“A veia porta e a artéria hepática, ao penetrarem no fígado, se ramificam várias vezes até originarem os vasos interlobulares, que correm nos **espaços-porta**. Da periferia dos lóbulos, estes vasos emitem ramos que desembocarão nos sinusoides”.

O parênquima hepático é nutrido por sangue **arterial** e **venoso** (rever **FIGURA 1**), que se misturam nos sinusoides. Esta mistura sanguínea percorre de forma centrípeta os sinusoides (como uma esponja), desembocando na veia (vênula) centrolobular. A veia porta é responsável por 70-75% do fluxo sanguíneo hepático, ficando a artéria hepática com apenas 25-30% do fluxo total... Mas veja que interessante: mesmo carreando sangue venoso, o alto fluxo na veia porta faz com que esta seja a principal fonte de oxigênio do parênquima hepático (e não a artéria hepática como muitos imaginam!!!). Cerca de 50-70% da oxigenação do fígado vem da veia porta e apenas 30-50% da artéria hepática...

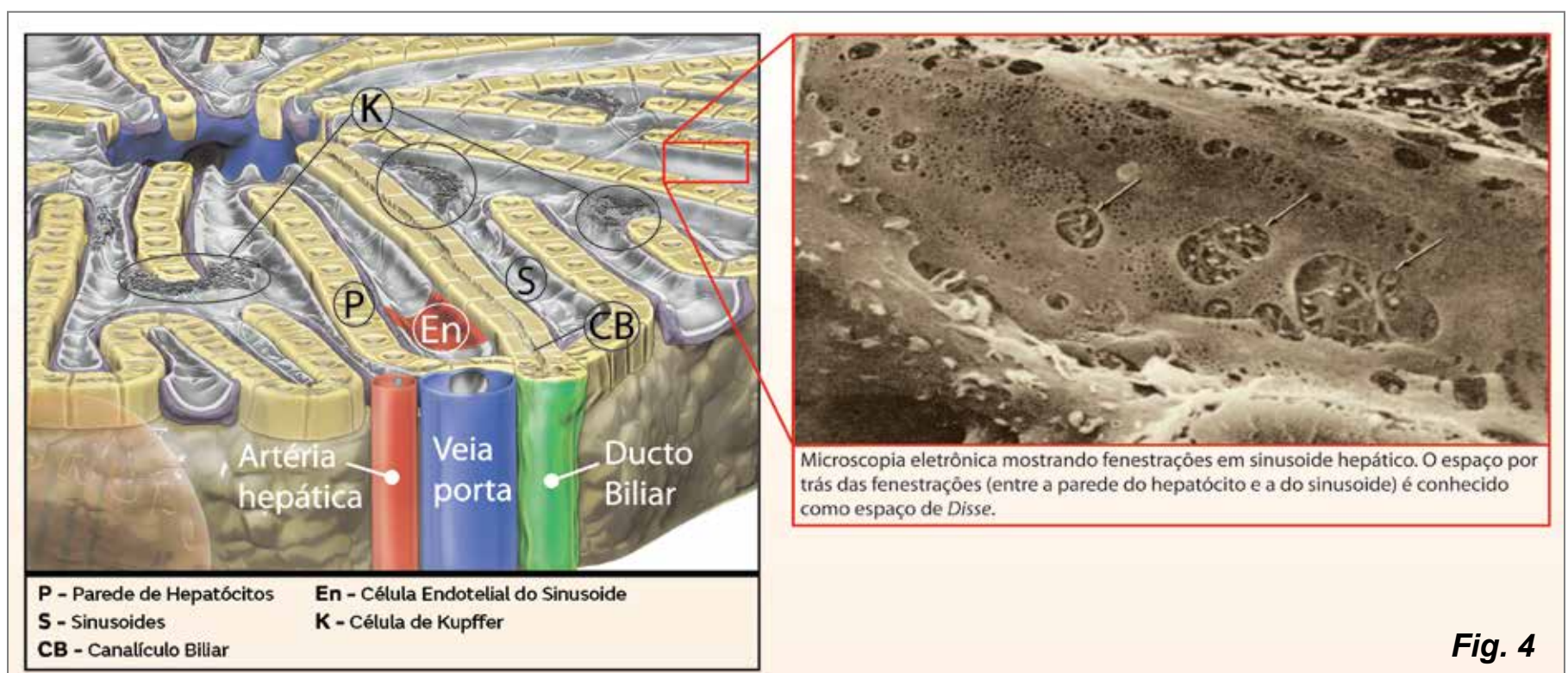
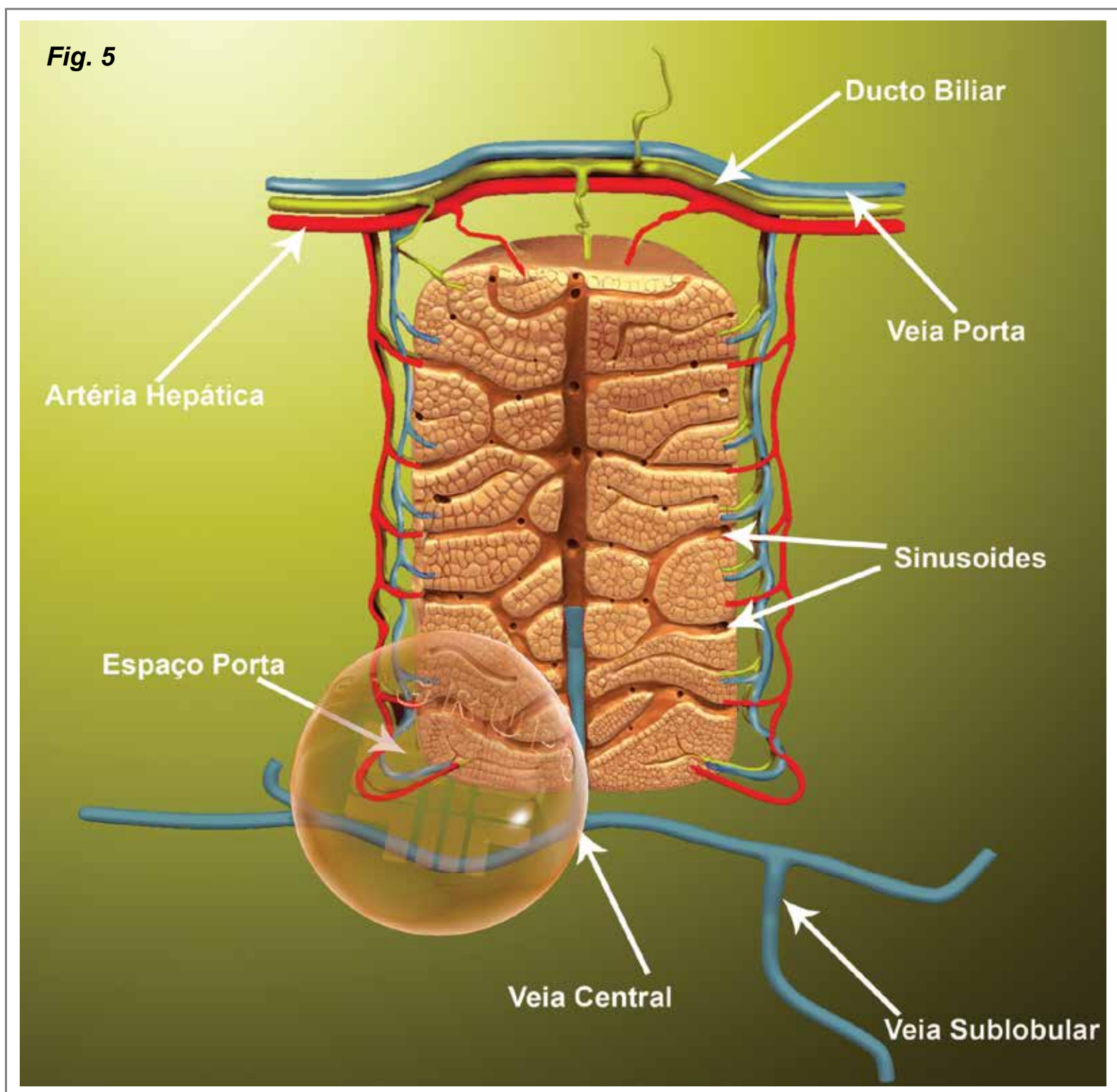


Fig. 4



As vênulas centrolobulares (uma para cada lóbulo) são os ramos iniciais da veia hepática. Atravessam longitudinalmente os lóbulos e desembocam nas veias sublobulares, que percorrem as bases de vários lóbulos (**FIGURA 5**). As veias sublobulares se fundem umas nas outras e vão ficando mais calibrosas até formarem as **veias supra-hepáticas** (duas ou três), que deixam o fígado e desembocam na veia cava inferior.

2- O Sistema Biliar

As superfícies dos hepatócitos podem estar em contato:

- 1- com o *espaço de Disse*;
- 2- com a parede de outro hepatócito, em toda a sua extensão.

O espaço tubular formado pela união longitudinal de vários hepatócitos é denominado **canalículo biliar** (ou bilífero). Note que os canalículos biliares não têm parede própria, e são as primeiras estruturas coletoras de bile (**FIGURA 6**).



Os hepatócitos recebem sua nutrição pelos sinusoides e secretam a bile nos canalículos biliares (no interior das próprias placas de hepatócitos).

Os canalículos biliares formam uma extensa rede, que continua pelas placas celulares, dirigindo-se do centro do lóbulo para a periferia (fluxo retrógrado).

Na periferia, os canalículos biliares deságuam num *ducto biliar* (canal de Hering) que fica dentro do espaço-porta. Os *ductos biliares* vão se unindo uns aos outros, para formar os ductos hepáticos (esquerdo e direito), que deixam o fígado.

Estes dois ductos hepáticos se encontram fora do fígado, dando origem ao ducto hepático comum. O ducto hepático comum se une ao ducto cístico, que drena material da vesícula biliar e passa a ser chamado de ducto colédoco. O colédoco leva a bile para o duodeno, desembocando neste pela ampola ou papila de Vater.

METABOLISMO HEPÁTICO

O fígado desempenha um papel central e varia-do em muitos processos fisiológicos essenciais:

- 1- É a única fonte de albumina e de muitas outras proteínas plasmáticas.
- 2- É a principal fonte de glicose sérica (glicogênio armazenado/gliconeogênese).
- 3- É a fonte das lipoproteínas plasmáticas (sintetiza os lipídios).
- 4- É local de eliminação de substâncias tóxicas e de ativação/inativação de vários medicamentos.

1- Metabolismo dos Carboidratos

Exceto durante a absorção de carboidratos da dieta, a manutenção dos níveis sanguíneos de glicose depende principalmente do fígado. Dois fenômenos participam desta regulação: glicogenólise e gliconeogênese.

Vários fatores atuam no fígado estimulando ou inibindo esses processos, como insulina, glucagon, epinefrina etc. Assim, a falha dos mecanismos homeostáticos na doença hepática pode produzir tanto hipoglicemia (doença aguda) quanto intolerância à glicose (doença crônica).

Uma ligeira hipoglicemia (45 a 60 mg/dl) ocorre em aproximadamente metade dos pacientes com hepatite viral aguda não complicada. Como regra, estes pacientes não são hiperinsulinêmicos. Se a doença hepática aguda for grave (hepatite fulminante), a hipoglicemia pode ser acentuada e potencialmente fatal.

A intolerância a glicose, por outro lado, está associada mais comumente à doença hepática crônica e cirrose. As concentrações plasmáticas de insulina tendem a ser altas, sugerindo um estado de resistência periférica a este hormônio. A resistência à insulina também pode refletir uma maior secreção de glucagon, ou mesmo a presença do *shunt* portossistêmico dos pacientes cirróticos, que faz com que a insulina secretada pelo pâncreas tenha menos “contato” com o fígado (impedindo a inibição da gliconeogênese hepática pela insulina).

Em certas etiologias de hepatopatia crônica, como hemocromatose e pancreatite crônica, por exemplo, um quadro de franco *diabetes mellitus* pode ser explicado pela lesão direta da porção endócrina do pâncreas. Nestes pacientes, os níveis de insulina sérica, ao contrário, estão baixos.

2- Metabolismo dos Lipídios

A interferência com o metabolismo hepático dos ácidos graxos pode ser a causa ou a consequência de distúrbios na função e estrutura do fígado.

O fígado gorduroso (esteatose hepática) reflete habitualmente um acúmulo excessivo de triglicerídios, resultante de um desequilíbrio entre a biossíntese destes e sua secreção no plasma na forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).

Muitas condições podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da esteatose hepática, e entre elas destacam-se a ingestão de etanol, a desnutrição proteico-calórica, o *diabetes mellitus*, a terapia com corticoides e a obesidade.

Como será visto adiante, o acúmulo de pequenas gotículas de gordura é característico da esteatose hepática aguda da gestação, da síndrome de Reye, da doença dos vômitos da Jamaica e da hepatotoxicidade da tetraciclina e do ácido valproico.

O fígado é a principal fonte de colesterol endógeno. Além de sintetizar colesterol, ainda capta o colesterol da dieta, armazenando-o. Destas reservas se origina o colesterol que é secretado na bile e no plasma (LDL) e utilizado para a síntese das membranas celulares e para a conversão em ácidos biliares.

A síntese dos ácidos biliares é responsável pela eliminação de aproximadamente metade da renovação diária total de colesterol, sendo dessa forma um forte determinante das suas reservas corporais.

3- Metabolismo das Proteínas

Com exceção das imunoglobulinas, a maioria das proteínas plasmáticas é sintetizada no fígado: albumina, fibrinogênio e outros fatores de coagulação, transferrina, ferritina, proteína C reativa, angiotensinogênio, alfa-1-antitripsina etc. A síntese de cada uma destas é regulada por fatores específicos, mas todas dependem da integridade da função do hepatócito...

Deve-se ter em mente que a velocidade fisiológica de renovação de cada uma destas proteínas é muito importante para as alterações de suas concentrações plasmáticas quando de uma lesão hepática aguda. Assim, é esperado que as concentrações plasmáticas das proteínas de renovação rápida, como os fatores de coagulação (cerca de um dia), se reduzam antes que as proteínas que têm meia-vida maior, como a albumina (cerca de 21 dias).

A concentração das proteínas plasmáticas pode não refletir com exatidão o grau de lesão hepática, já que seu catabolismo pode ser acelerado por outras condições, como coagulação intravascular disseminada (para os fatores de coagulação) e enteropatias perdedoras de proteínas (para a albumina).

A interpretação do tempo de protrombina, do tempo de tromboplastina parcial e das concentrações séricas de albumina na avaliação da doença hepática será discutida adiante.

4- Biotransformação e Detoxicação

O fígado é responsável pela modificação química de várias substâncias, incluindo hormônios endógenos e medicamentos. Essa transformação química, na maioria das vezes, inativa a substância em questão, mas, em determinados casos, ao contrário, substâncias passam para a forma ativa após metabolização hepática.

O fígado é também responsável pela eliminação de várias substâncias nocivas ao corpo. Uma via de detoxicação particularmente importante é a transformação hepática da amônia em ureia – o ciclo de Krebs-Henseleit: a digestão das proteínas na luz intestinal (ação bacteriana) resulta na formação de amônia (NH₃), que é absorvida e convertida em ureia no fígado. A ureia é uma substância muito menos tóxica do

que a amônia e, além disso (por ser hidrossolúvel), é prontamente eliminada pelos rins.

A amônia é nociva, principalmente para o sistema nervoso central. Apesar de os mediadores químicos para a encefalopatia hepática ainda não terem sido totalmente elucidados, é certo que níveis elevados de NH_3 se correlacionam com o grau de comprometimento neurológico, assim como a redução destes melhora o quadro clínico.

São várias as condições que determinam um aumento do aporte de amônia para o sistema nervoso central, e cada uma atua de maneira diferente:

a) Uma doença hepática grave interfere na depuração da amônia, predispondo diretamente à encefalopatia hepática.

b) Caso esta doença curse com hipertensão porta, o desenvolvimento de *shunts* portossistêmicos exacerba mais ainda o processo (a amônia absorvida no intestino vai direto para o sistema nervoso central, sem passar pelo fígado).

c) Hemorragia digestiva: o metabolismo da hemoglobina recém-liberada pelas bactérias da flora intestinal forma amônia, produto do catabolismo dos aminoácidos... A amônia é imediatamente absorvida e, nos pacientes com disfunção hepática crônica, pode exceder a capacidade dos hepatócitos em metabolizá-la...

d) Equilíbrio eletrolítico e acidobásico: a hipocalcemia e a alcalose metabólica podem desencadear encefalopatia hepática em cirróticos. Sabemos que a hipocalcemia gera alcalose. A amônia circula em dois estados: dissociado (NH_3) e não dissociado (NH_4^+), este último chamado *amônio*. O pH alcalino aumenta a conversão do NH_4^+ (forma ácida) em NH_3 (forma básica). Ao contrário do NH_4^+ , o NH_3 é lipossolúvel e, portanto, cruza com facilidade a barreira hematoencefálica...

METABOLISMO DA BILIRRUBINA

1- Formação e Transporte

Quando as hemácias “envelhecem” (em média, após 120 dias em circulação), tornando-se muito frágeis para subsistir no sistema circulatório, elas acabam sendo sequestradas e destruídas na polpa vermelha do baço. A he-

moglobina (Hb) liberada é fagocitada pelos macrófagos esplênicos e de outros órgãos (chamados, em conjunto, de sistema reticulo-endotelial). A Hb é então dividida em **globina** e **heme**. Este último é clivado, fornecendo dois produtos principais: (1) ferro livre, que é transportado no sangue pela transferrina ou incorporado à ferritina dos macrófagos; e (2) protoporfirina, uma cadeia de quatro núcleos pirrólicos que serve de substrato para a formação de bilirrubina. Cerca de 85% da bilirrubina formada é proveniente da Hb, sendo o restante derivado de outras proteínas que contêm heme, como, por exemplo, o citocromo P450 e a mioglobina.

A primeira substância formada a partir da protoporfirina é a **biliverdina**, mas esta é rapidamente reduzida à bilirrubina livre insolúvel, que é liberada dos macrófagos para o plasma. A bilirrubina livre imediatamente se combina com a albumina plasmática, para manter a sua solubilidade, sendo transportada dessa forma na corrente sanguínea. A bilirrubina ligada a albumina é chamada de **bilirrubina indireta** ou **não conjugada** (**FIGURA 7**).

2- Metabolismo Hepático

O hepatócito desempenha um papel primordial no metabolismo da bilirrubina, e três fases básicas são reconhecidas:

- 1) **Captação;**
- 2) **Conjugação;**
- 3) **Excreção.**

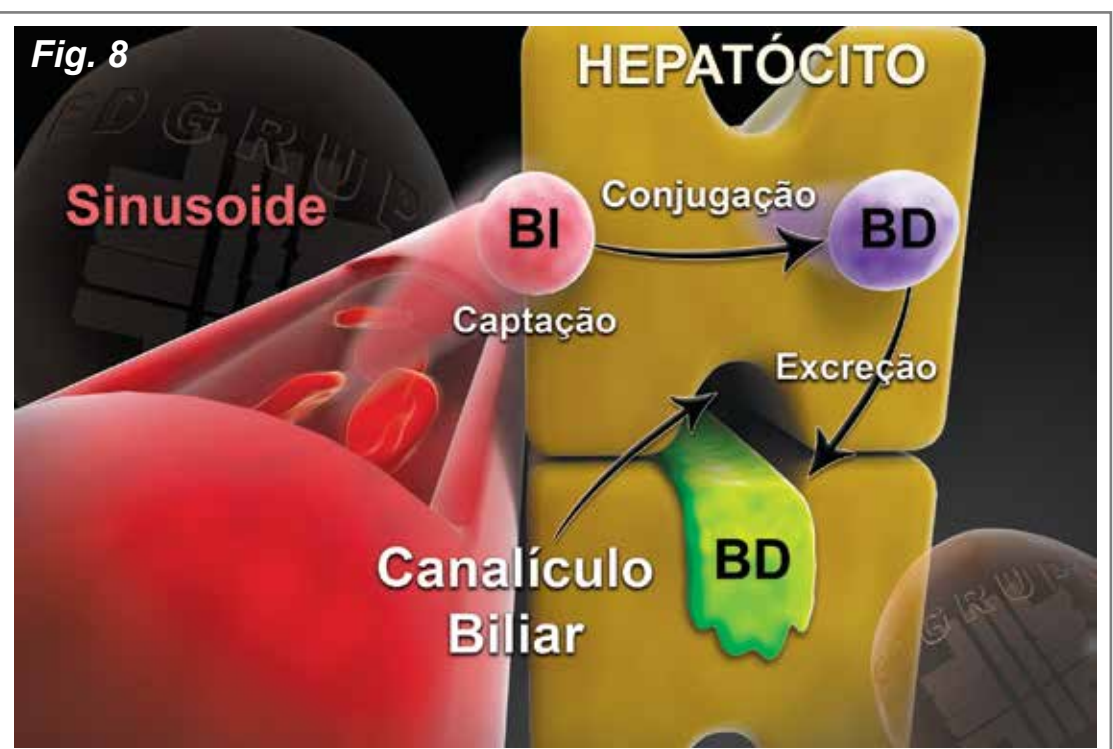
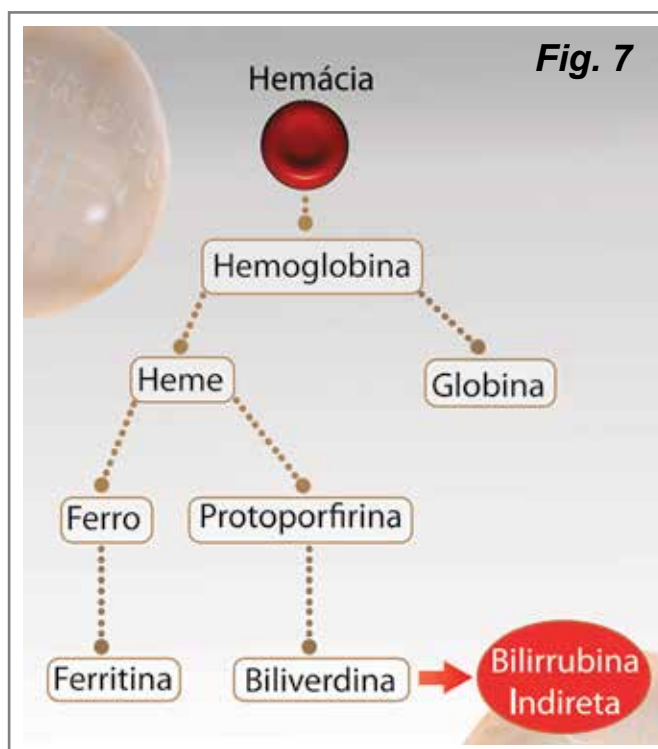
Dessas etapas, a terceira (excreção) parece ser a que limita a velocidade do processo, e é a mais suscetível quando ocorre dano na célula hepática.

2.1- Captação

A bilirrubina não conjugada ligada à albumina chega ao hepatócito e se dissocia, penetrando a célula e ligando-se a proteínas citoplasmáticas (de forma a impedir seu retorno ao plasma).

2.2- Conjugação

A bilirrubina não conjugada é insolúvel em água e precisa ser convertida num derivado hidrossolúvel, para que possa ser excretada do hepatócito para a bile. Este processo é efetuado no citoplasma do hepatócito, por conjugação da bilirrubina com o carboidrato glucoronídeo,



realizada pela importante enzima **glicuronil-transferase**. Uma vez conjugada ao glucoronídeo, a bilirrubina passa a ser chamada de **bilirrubina direta** ou **conjugada**.

2.3- Excreção para a Bile

A bilirrubina conjugada agora precisa sair do hepatócito e ganhar os canalículos biliares. Este processo é chamado de *excreção* e depende de ATP. Por isso, como já dito, constitui a etapa limitante do metabolismo da bilirrubina, e é a primeira a ser afetada quando de um distúrbio do hepatócito. Qualquer alteração desta etapa significa acúmulo de bilirrubina direta no hepatócito, que então “regurgita” de volta para o plasma (**FIGURA 8**)...

3- Fase Intestinal

A Bilirrubina Direta (BD) excretada pelo hepatócito ganha os canalículos, ductulos e ductos biliares, juntamente com os outros componentes da bile. A bile é secretada e armazenada na vesícula biliar. Como sabemos, o destino da bile é ser eliminada na luz do duodeno, pela papila de Vater...

Após o seu aparecimento na luz intestinal, a bilirrubina direta pode seguir dois caminhos:

- 1- ser excretada nas fezes;
- 2- ser metabolizada em urobilinogênio (maior parte).

Uma vez no intestino grosso, cerca de 50% da bilirrubina conjugada é convertida em **urobilinogênio** (uma substância altamente hidrossolúvel) pelas bactérias intestinais no cólon ascendente. Uma pequena parte do urobilinogênio é reabsorvida pela mucosa intestinal de volta ao fígado e corrente circulatória de onde é excretada pelos rins através da urina em quantidade que não excede 4 mg/dia. Por isso, todo exame de urina (EAS) apresenta positividade para urobilinogênio (mas não para bilirrubina!). Após exposição da urina ao ar, o urobilinogênio se oxida em **urobilina**, enquanto nas fezes, após oxidação, transforma-se em **estercobilina**, contribuindo para as colorações características da urina e das fezes. Parte do urobilinogênio que chega ao fígado é excretado novamente na bile.

Nas situações em que a excreção hepática está aumentada, como na produção exagerada de bilirrubina (hemólise), os níveis de urobilinogênio urinários podem subir muito, tornando a urina um pouco mais escura (não tanto como na bilirrubinúria!). Nas situações em que a secreção hepatobiliar estiver reduzida (hepatite, colestase), ou quando a flora bacteriana estiver suprimida (uso de antibióticos), os níveis de urobilinogênio fecais tendem a estar baixos, e as fezes tendem a ficar claras (hipocolia ou acolia fecal).

4- Excreção Renal

Em condições normais, a bilirrubina não é detectável na urina por métodos convencionais. A BI, em virtude de estar fortemente ligada à albumina (e também por ser insolúvel em água), não é filtrada pelo glomérulo normal. Já a BD, nas condições em que circula no sangue, é filtrada no glomérulo e acaba aparecendo na urina. Portanto, a hiperbilirrubinemia direta acarreta bilirrubinúria... É interessante a capacidade dos sais biliares aumentarem a filtração renal de BD. Na síndrome colestática (incapacidade de drenar a bile recém-produzida), o elevado nível plasmático de ácidos biliares facilita a excreção de BD pelos rins, provocando intensa bilirrubinúria, quando a urina adquire “cor de Coca-Cola” (colúria).

ICTERÍCIA

Icterícia é a pigmentação amarelada da pele, da esclerótica e do frênulo da língua pela bilirrubina, resultante de níveis elevados desta na circulação sistêmica. As concentrações séricas normais de bilirrubina são:

	Mínimo	Máximo
Indireta	0,2 mg/dl	0,8 mg/dl
Direta	0 mg/dl	0,2 mg/dl
Total	0,3 mg/dl	1,0 mg/dl

A esclerótica é o local onde mais comumente se identifica um quadro de icterícia. A pigmentação desta estrutura é atribuída à sua riqueza em elastina, que possui especial afinidade pela bilirrubina.

A icterícia deve ser distinguida de outras causas de pigmentação amarela, como a hiper胡萝卜素emia, que se deve à existência de pigmentos carotenoides na corrente sanguínea, estando associada à coloração amarela da pele, mas não das escleróticas!

1- Classificação e Conceitos Gerais

Os distúrbios do metabolismo da bilirrubina podem ocorrer através de cinco mecanismos básicos (**Tabela 1**).

Perceber que a doença hepatocelular (hepatite, hepatotoxicidade) interfere com as principais fases do metabolismo da bilirrubina: captação, conjugação e excreção. Entretanto, como a excreção é a fase que limita a velocidade do processo, representa em geral o principal distúrbio, fazendo com que a icterícia da hepatite e da hepatotoxicidade seja mista, mas predominantemente à custa de BD.

Tab. 1

1- SUPERPRODUÇÃO
a) Hemólise b) Eritropoiese Ineficaz
2- DIMINUIÇÃO DA CAPTAÇÃO
a) Medicamentos b) Jejum Prolongado c) Infecção d) Doença Hepatocelular*
3- DIMINUIÇÃO DA CONJUGAÇÃO
a) Síndrome de Gilbert (deficiência parcial da glucoronil-transferase) b) Crigler-Najjar tipo II (deficiência grave da glucoronil-transferase) c) Crigler-Najjar tipo I (ausência da glucoronil-transferase) d) Deficiência Adquirida de Glucoronil-Transferase (medicamentos, doença hepatocelular*) e) Icterícia Neonatal Fisiológica (imaturidade enzimática do fígado)
4- ALTERAÇÃO DA EXCREÇÃO
a) Síndrome de Dubin-Johnson b) Síndrome de Rotor c) Colestase Intra-Hepática Recorrente (Benigna) d) Icterícia Colestática da Gravidez e) Doença Hepatocelular* f) Colestase Induzida por Medicamentos (por exemplo, anticoncepcionais orais) g) Infecção
5- OBSTRUÇÃO BILIAR
a) Estenose b) Tumor c) Calculose d) Corpo Estranho



* A doença hepatocelular pode causar um distúrbio na captação, conjugação e excreção da bilirrubina.

Numa classificação mais simplista, porém muito popularizada, existem três grandes grupos de icterícia:

Hemolítica (produção)	Predomina BI
Hepatocelular (captação – conjugação – excreção)	Mista, predomina BD
Obstrutiva (colestática)	Mista, predomina BD

2- Síndromes Hereditárias Específicas

2.1- Síndrome de Gilbert

Devido a sua elevada frequência (7% da população caucasiana), a síndrome de Gilbert é o distúrbio hereditário do metabolismo da bilirrubina mais comumente encontrado pelo médico.

Esta condição predomina no sexo masculino (3:1) e resulta de uma leve deficiência da en-

zima que realiza a conjugação da BI dentro do hepatócito (ou seja, uma deficiência hereditária “leve” de glicuronil-transferase). Comporta-se de forma benigna, sem complicações, embora seja crônica, caracterizando-se por uma **hiperbilirrubinemia indireta** leve e persistente. Na maioria das vezes a icterícia se inicia em torno dos 20 anos de idade, mas costuma ser tão leve que o paciente geralmente só se dá conta após exames laboratoriais de rotina, ou então após um período de jejum prolongado (em que ela se acentua – ver adiante). Os níveis de bilirrubina total raramente ultrapassam 5 mg/dl.

Depois da hemólise, a síndrome de Gilbert é a principal causa de hiperbilirrubinemia não conjugada. Só para lembrar: alguns pacientes podem ser diagnosticados num estado de “hemólise compensada”, quando se apresentam apenas com icterícia, hiperbilirrubinemia indireta e reticulocitose, mas sem anemia... Por isso, para se pensar em Gilbert, primeiro temos que afastar hemólise por meio da contagem reticulocitária!!!

Tipicamente a icterícia se agravará após:

- (1) **Jejum prolongado** ou retirada das gorduras da dieta;
- (2) Exercício intenso;
- (3) Ingestão de álcool;
- (4) Administração de ácido nicotínico.

Em geral, o diagnóstico de síndrome de Gilbert deve ser feito por exclusão, ou seja, suspeita-se desta síndrome quando o paciente apresenta hiperbilirrubinemia não conjugada leve e persistente, mas:

- a) não há outros sinais ou sintomas sistêmicos;
- b) não há hemólise laboratorialmente reconhecida;
- c) as provas de função hepática são normais;
- d) a biópsia (não necessária) é normal – *embora em alguns casos possa haver depósitos inespecíficos de lipofuscina na zona centrolobular.*

“Do ponto de vista prático, o diagnóstico deve ser dado demonstrando-se uma hiperbilirrubinemia não conjugada discreta, nos pacientes sem queixas e com exame físico e provas de função hepática normais”.

A principal importância da síndrome de Gilbert é que ela pode ser confundida com outras doenças hereditárias do metabolismo da bilirrubina (Crigler-Najjar tipo II). Em casos selecionados, pode ser utilizado o **teste de restrição calórica**, no qual há um aumento significativo da BI após a ingestão de apenas 400 kcal em 24 horas.

A síndrome de Gilbert não necessita de tratamento. Alguns pacientes, por motivos puramente estéticos (como modelos), podem receber **fenobarbital** cronicamente em baixas doses para reduzir a intensidade da icterícia. Esta droga aumenta a atividade da glicuronil-transferase.

SAIBA MAIS...

A única consequência clínica potencial da Síndrome de Gilbert é o acúmulo de algumas drogas de metabolização hepática. Um exemplo é o quimioterápico *irinotecan*, que pode causar diarreia e mielotoxicidade.

2.2- Síndrome de Crigler-Najjar Tipo I

As síndromes de Crigler-Najjar tipo I e II são distúrbios hereditários da glicuronil-transferase. O tipo I é grave e resulta de *deficiência completa* desta enzima.

Os recém-nascidos desenvolvem hiperbilirrubinemia indireta que pode atingir 45 mg/dl (a BD está caracteristicamente ausente). Em geral, essas crianças morrem dentro do primeiro ano de vida (decorrente do *kernicterus*), embora tenha sido relatada sobrevivência até os 30 anos. A BI, ao contrário da BD, passa facilmente a barreira hematoencefálica, provocando efeitos tóxicos no SNC. As provas de função hepática são normais, assim como a histologia hepática.

A **plasmaférese** é considerada o melhor tratamento clínico para esses pacientes. A **fototerapia** pode reduzir de maneira temporária e transitória o nível de bilirrubina não conjugada, pela formação de um isômero “excretável” na bile ou urina. Da mesma forma, a inibição da síntese de bilirrubina, pela administração de **inibidores da heme-oxigenase**, como a tin-protoporfirina ou a tin-mesoporfirina, é útil nas crises. O fenobarbital (indutor da transferase) não é eficaz, já que não há nenhuma enzima para ser induzida.

O **transplante hepático** é a única opção definitiva de cura.

2.3- Síndrome de Crigler-Najjar Tipo II

O tipo II resulta de uma deficiência parcial (moderada a grave) da glicuronil-transferase, e suas consequências são menos graves que no tipo I. Os níveis séricos de BI são relativamente mais baixos (6 a 20 mg/dl), a icterícia pode não aparecer até a adolescência e as complicações neurológicas são raras. A bile contém quantidades variáveis de BD.

O **fenobarbital** é eficaz na redução dos níveis séricos de BI, na medida em que é um “indutor” da transferase, e pode ser utilizado, inclusive, na diferenciação entre o tipo I e o tipo II da síndrome, já que no primeiro não há resposta a esse medicamento.

2.4- Síndrome de Dubin-Johnson

A síndrome de Dubin-Johnson, também conhecida como **icterícia crônica idiopática**, é um distúrbio hereditário que resulta de um defeito na fase de excreção – os hepatócitos não conseguem mais excretar a bilirrubina já conjugada para a bile.

Os níveis de bilirrubina estão entre **2-5 mg/dl** na maioria dos casos (mas podem chegar a 25 mg/dl). Predomina a fração direta, embora os níveis de BI também estejam aumentados. Os anticoncepcionais orais podem acentuar a icterícia, ou mesmo produzir o primeiro episódio desta.

Os pacientes com esta síndrome ou são assintomáticos, ou apresentam sintomas gastrointestinais vagos, como hepatomegalia discreta e hipersensível. Os estigmas de colestase, como prurido e esteatorreia, em geral estão ausentes. **Os níveis séricos de fosfatase alcalina (bem como qualquer outra enzima hepática) estão caracteristicamente normais.** Neste contexto, a dosagem da coproporfirina urinária confirma o diagnóstico: nestes pacientes, apesar de os níveis serem normais, a fração predominante é a coproporfirina I, em vez da coproporfirina III (que predomina em pessoas normais).

O acúmulo de um pigmento escuro na região centrolobular dos lóbulos hepáticos é característico (embora a biópsia hepática seja desnecessária para o diagnóstico).

O prognóstico da síndrome de Dubin-Johnson é excelente e não há necessidade de tratamento (**FIGURA 9**).

2.5- Síndrome de Rotor

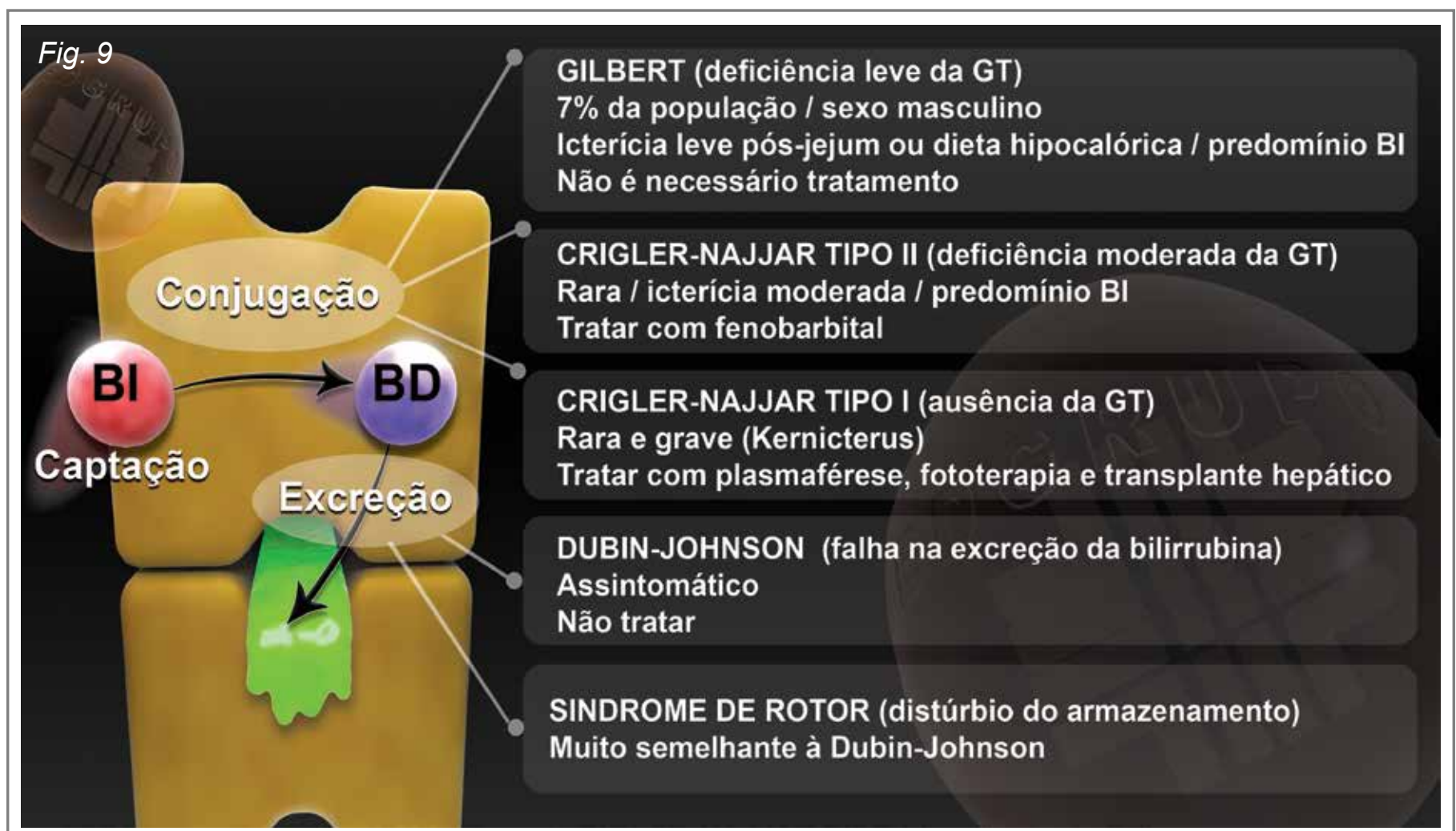
É um distúrbio do armazenamento da bilirrubina conjugada, que acaba retornando ao sangue antes de ser excretada na bile – em muitos aspectos é semelhante à síndrome de Dubin-Johnson. Diferencia-se desta por haver aumento de 3-5 vezes nos níveis urinários de coproporfirina e pelo fato de não haver pigmentação característica nos hepatócitos – aqui a biópsia também é desnecessária.

3- Colestase (Síndrome Colestática)

Colestase é o acúmulo de bilirrubina direta e outros ingredientes da bile (ácidos biliares, colesterol) por um problema existente na drenagem biliar intra ou extra-hepática. A lesão hepatocelular (ex.: hepatites) pode causar colestase intra-hepática por um mecanismo diferente: o bloqueio da excreção de BD pelos hepatócitos.

A histopatologia demonstra acúmulo de pigmento biliar nos hepatócitos e células de Kupffer. Nos casos de doença do sistema de drenagem biliar intra ou extra-hepático, observa-se dilatação dos canalículos biliares entre os hepatócitos, edema e degeneração hepatocitária (por efeito detergente dos ácidos biliares), apoptose e alterações nos espaços-porta (proliferação de ductulos biliares, edema, infiltrado neutrofílico).

Clinicamente, o paciente apresenta icterícia (forte predomínio da BD) e o restante da síndrome colestática: além da icterícia, **colúria, acolia fecal, prurido**. O prurido tem fisiopatogênese desconhecida, e parece estar



relacionado a um aumento no tônus opioide (tanto que melhora com a administração de um antagonista dos receptores opioides, o *naloxone*). Também pode ter um componente de acúmulo de ácidos e sais biliares na pele... A esteatorreia e a deficiência de vitaminas lipossolúveis, especialmente a **vitamina K** (coagulopatia), ocorrem nos casos mais acentuados de colestase. Laboratorialmente, as enzimas presentes na superfície dos canalículos e ductos biliares se elevam na corrente sanguínea, pelo efeito detergente dos ácidos biliares. São elas: **fosfatase alcalina** e **gama-GT** (gama-glutamil-transpeptidase). A enzima 5'-nucleotidase também é muito citada pela literatura estrangeira como um eficiente marcador de colestase a ser usado em conjunto com a fosfatase alcalina, exatamente como a gama-GT.

3.1- Colestase Intra-Hepática

As causas de colestase intra-hepática incluem as condições em que o hepatócito é incapaz de excretar a bile (hepatite), e aquelas em que há algum problema com a drenagem da bile pela árvore biliar dentro do próprio parênquima hepático. As principais são:

- hepatite viral (especialmente a hepatite A aguda);
- hepatite tóxica e medicamentosa (principalmente fenotiazinas e estrogênios);
- doenças infiltrativas do fígado;
- cirrose biliar primária (uma doença autoimune dos ductos biliares).

3.2- Colestase Extra-Hepática

A colestase extra-hepática ocorre por obstrução de alguma grande via biliar (principalmente o colédoco). As principais causas de obstrução são os cálculos e as neoplasias. A colangite esclerosante é uma doença autoimune que leva a estenoses múltiplas no sistema biliar extra e intra-hepático.

ABORDAGEM AO PACIENTE ICTÉRICO

1- Avaliação Clínica

Uma anamnese e exame físico cuidadosos, além de exames bioquímicos e hematológicos de rotina, são essenciais (**Tabela 2**). Na medida da necessidade, exames de maior complexidade, maior custo e/ou maior invasividade poderão ser empregados.

Tab. 2

Abordagem inicial ao paciente icterico

- História clínica e exame físico.
- Hematologia:
 - Hemograma;
 - Esfregaço de sangue periférico.
- EAS / Inspeção fecal.
- “Hepatograma”:

Enzimas hepáticas:

 - Transaminases (aminotransferases);
 - Fosfatase alcalina;
 - Gama-GT.

Provas de função hepática:

 - Bilirrubinas;
 - Albumina;
 - Tempo de protrombina com INR (antes e depois de vitamina K intramuscular);
 - Dosagem de amônia.
- Sorologias para hepatites virais.
- USG de abdome.
- TC ou CPRE (indicadas em casos especiais).

1.1. Anamnese

- Idade:** a prevalência de hepatite A diminui com a idade, ao contrário das doenças neoplásicas.
- Profissão:** contato com ratos (leptospirose íctero-hemorrágica), proximidade a bebidas alcoólicas.
- História familiar:** icterícia, hepatite, anemia, esplenectomia, colecistectomia.

- Contatos de risco: profissionais de saúde, profissionais de creches ou escolas, usuários de drogas intravenosas, tatuagens, tratamentos odontológicos, uso de medicamentos ou plantas medicinais, ingestão de frutos do mar, ou viagens a áreas endêmicas de hepatite.
- Há dispepsia prévia, intolerância a alimentos gordurosos ou cólica biliar? →→→ Coledocolitíase?
- Houve cirurgia prévia nas vias biliares? →→→ Cálculo residual? Estenose traumática? Hepatite pós-transfusional?
- Há queda progressiva do estado geral, emagrecimento e icterícia progressiva, principalmente em pacientes com mais de 50 anos, sem haver história de cólica biliar? →→→ Neoplasia periampular?
- Sangue oculto fecal →→→ Neoplasia periampular? Metástases hepáticas de um tumor de cólon?
- Há febre, calafrios e cólica biliar (Tríade de Charcot) ± hipotensão e alteração do nível de consciência (Pêntade de Reynolds) →→→ Colangite por litíase ou estenose biliar?
- Ausência de colúria e hipocolia fecal: icterícia hemolítica?
- Há prurido? →→→ Pensar em colestase.
- Mulher de meia-idade, obesa, com história familiar positiva: coledocolitíase?

1.2. Exame Físico

Tipo de icterícia:

- Rubínica (alaranjada) → Leptospirose (disfunção hepatocelular + vasodilatação cutânea).

Exame geral:

- Anemia → Hemólise? Câncer? Cirrose?
- Há estigmas de insuficiência hepática crônica (ver adiante)?
- Há indícios de etiologia alcoólica? (procurar entumescimento de parótidas, contratatura palmar de Dupuytren, sinais de pelagra etc.).

Exame do estado mental:

- Inversão do ciclo sono-vigília (dorme de dia e não dorme de noite)? Desorientação temporoespacial + *flapping* + hálito hepático → Encefalopatia hepática (icterícia hepatocelular).

- Questionário CAGE → Alcoolismo?

Alterações cutâneas:

- Equimoses → Distúrbio de coagulação por *deficit* de síntese hepática?

- Petéquias → Trombocitopenia (Cirrose hepática? Hipertensão portal?).

- Telangiectasias, eritema palmar, linhas brancas transversais nas unhas (*sinal de Muercke* = hipoalbuminemia), diminuição de pilificação secundária → Cirrose.

- Xantomas e xantelasmas → colestases crônicas (ver cirrose biliar primária).

Exame do abdome:

- Circulação colateral (“cabeça de medusa”) → Hipertensão portal (cirrose?).

- Ascite → Hipertensão portal (cirrose?). Neoplasia intra-abdominal?

- Fígado de volume reduzido → Exclui colestase extra-hepática!

- Sopro arterial sobre o fígado → Hepatite alcoólica? Carcinoma hepatocelular?

- Ponto cístico doloroso ± *Sinal de Murphy* (interrupção da inspiração à palpação) → Colecistite aguda?

- Vesícula palpável indolor (ou mesmo visível – *Sinal de Courvoisier*) + Icterícia → Neoplasia periampular.

- Toque retal é essencial (tumor de reto?).

2- Avaliação Laboratorial

Os exames laboratoriais incluem dosagem sérica de bilirrubinas, hemograma completo e “hepatograma” (ver **Tabela 2**).

Diante de um paciente clinicamente icterico, devemos em primeiro lugar confirmar o aumento sérico das bilirrubinas, notando o tipo predominante (BD x BI).

Se a hiperbilirrubinemia for à custa de BI, devemos de imediato seguir um algoritmo de investigação de hemólise, mantendo como diagnósticos diferenciais as síndromes resultantes da deficiência de conjugação da bilirrubina (Gilbert e Crigler-Najjar).

Se a hiperbilirrubinemia for à custa de BD, devemos manter em mente duas possibilidades:

- 1) Lesão dos hepatócitos (síndrome de lesão hepatocelular);
- 2) Obstrução das vias biliares (síndrome de colestase).

O “hepatograma” é dividido entre as enzimas hepáticas e as provas de função hepática. As enzimas são as transaminases (aminotransferases), como a **ALT (TGP)** e a **AST (TGO)**. ALT (TGP) = alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico-pirúvica; AST (TGO)

= aspartato aminotransferase ou transaminase glutâmico-oxalacética. Na síndrome de lesão hepatocelular (hepatite aguda), encontramos grande aumento das transaminases (5-20x) e pouco aumento da fosfatase alcalina e da gama-GT. Já na síndrome de colestase (coledocolitíase, por exemplo) encontramos exatamente o inverso: pouco ou nenhum aumento das transaminases (2-3x) e grande aumento da fosfatase alcalina e da gama-GT. Dentre as “provas de função hepática”, destacam-se a **albumina** e o **tempo de protrombina**

(INR). Estas medem o poder de síntese dos hepatócitos; quando gravemente disfuncionantes, sintetizam menos albumina (hipoalbuminemia) e menos fatores da coagulação (TAP alargado). O TAP é melhor do que o PTTa, por medir a via extrínseca, dependente do fator VII, que é o primeiro fator da coagulação que se torna depletado (dada a sua curta meia-vida plasmática). A **amônia sérica** (11-32 $\mu\text{mol/L}$) está elevada na insuficiência hepática; esta última mede a função detoxificadora do fígado.

Observações importantes:

- A dosagem das bilirrubinas confirma a icterícia (a bilirrubina total deverá estar superior a 2 mg/dl), indica a sua intensidade, é usada para determinar a forma predominante, servindo de parâmetro inicial para o seguimento.
- Os níveis séricos aumentados de fosfatase alcalina e gama-GT confirmam a existência de colestase, mas não definem o local da obstrução.
- Lembrar que a atividade da Fosfatase Alcalina (FA) também pode estar aumentada em distúrbios ósseos e na gestação, por isoformas diferentes. Da mesma maneira, é importante lembrar que a atividade da GamaGlutamil-Transpeptidase (GGT) pode ser exacerbada por certos medicamentos ou pelo **álcool** (mesmo na ausência de um distúrbio hepático) – como esta enzima não é encontrada no osso, valores normais indicam que o aumento da FA é de origem óssea. **Conclusão:** A FA e a GGT devem ser analisadas em conjunto...
- Os ácidos biliares séricos constituem um indicador muito sensível de colestase, mas este teste não costuma ser disponível...
- Os maiores níveis de aminotransferases são observados nas *hepatites virais*, *hepatite isquêmica* e na *intoxicação por paracetamol*. Nas obstruções biliares agudas por cálculo há um predomínio inicial e transitório das aminotransferases em relação às enzimas canaliculares, quadro que se inverte passados alguns dias (isto é, o aumento é inicialmente maior em ALT/AST do que em FAL/GGT, mas, depois, predomina o aumento de FAL/GGT sobre ALT/AST).
- Quando a AST se eleva mais que a ALT, numa relação $> 2:1$, devemos pensar em hepatite alcoólica. Outras possíveis causas são esteato-hepatite não alcoólica, hepatite fulminante por doença de Wilson ou evolução de qualquer hepatopatia crônica para cirrose.
- Leucocitose com neutrofilia pode ser encontrada na hepatite alcoólica e na hepatite fulminante. Leucocitose com desvio à esquerda associada a quadro clínico compatível sugere colangite aguda bacteriana ou leptospirose.
- Havendo suspeita de hemólise devemos solicitar: reticulócitos, LDH, haptoglobina sérica e esfregaço de sangue periférico. Em função da suspeita clínica a investigação pode prosseguir com a solicitação de: curva de fragilidade osmótica, teste de afoçamento de hemácias, teste de Coombs e, eventualmente, mielograma e/ou biópsia de medula óssea.
- Se o tempo de protrombina estiver alargado (com atividade de protrombina reduzida), a administração parenteral de 10 mg de vitamina K o faz retornar ao normal nos casos de colestase, havendo pouca ou nenhuma alteração nas icterícias hepatocelulares (é a chamada “**prova da vitamina K**”).
- Ainda com relação ao TAP, seu alargamento é normalmente a alteração laboratorial mais precoce na insuficiência hepática, por isso preferimos o TAP/INR em vez do PTTa na monitorização da função hepática.
- Na suspeita de cirrose biliar primária, deve ser solicitada a pesquisa do anticorpo antimitocondria (ver volume 2 de Hepatologia).

3- Avaliação Imaginológica

A. Ultrassonografia de Abdome (USG): perante um quadro clínico-laboratorial sugestivo de icterícia colestática (“obstrutiva”), a USG representa o passo INICIAL do algoritmo diagnóstico, visando a pesquisa de dilatação das vias biliares! O encontro de opacificação com um cone de sombra acústica é indicativo de obstrução por cálculo. Vale lem-

brar que a ultrassonografia de abdome é capaz de evidenciar alterações hepáticas que podem sugerir uma etiologia hepatocelular para a icterícia, como, por exemplo, sinais de hepatopatia crônica (parênquima heterogêneo, nódulos etc.). Outras vezes, é possível visualizar lesões na região periampular (ex.: massa na cabeça do pâncreas). As vantagens do método incluem: exame inócuo, amplamente disponível e de baixo custo.

B. Tomografia Computadorizada de Abdome (TC): pode ser empregada nos casos em que a USG não for elucidativa e, principalmente, para o diagnóstico diferencial das patologias que envolvem a região periampular (exame de escolha na avaliação do Ca de pâncreas). A técnica de escolha é a TC helicoidal com contraste endovenoso. Comparando-se com a USG, a TC helicoidal contrastada oferece uma avaliação mais pormenorizada do fígado, dos órgãos extra-hepáticos e da pelve. A TC, no entanto, é menos sensível para a detecção de colelitíase, já que somente cálculos calcificados são visualizados. É um exame mais caro e menos disponível que a USG, além de necessitar de contraste...

C. Colangiografia por Ressonância Magnética: tem as vantagens de ser um método não invasivo, dispensar o uso de contraste (a própria bile faz contraste magnético espontâneo) e possibilitar uma boa definição anatômica. Entretanto, suas limitações se assemelham às da USG, com redução da sensibilidade para a detecção de pequenos cálculos ou estenoses no colédoco terminal. Todavia, espera-se que o avanço tecnológico supere essas limitações.

D. USG Endoscópica (Ecoendoscopia): é um método moderno e muito sensível e específico na detecção de coledocolitíase e neoplasias periampulares, ganhando em sensibilidade justamente naquelas limitações da USG convencional e da colangiografia por ressonância magnética.

E. Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE): permite a visualização direta da árvore biliar e dos ductos pancreáticos. É claramente superior à USG e à TC para

a detecção de obstruções extra-hepáticas e é o procedimento de escolha quando há suspeita de coledocolitíase. Outra vantagem da CPRE é que ela constitui uma intervenção terapêutica, permitindo a realização de *papilotomia com extração direta de cálculos*. A CPRE é mais cara que a USG e a TC e, por ser um método invasivo, está associada a um índice de mortalidade de 0,2% e uma taxa de complicações de até 3% (sangramento, colangite, perfuração ou pancreatite).


F. Colangiografia Percutânea Trans-Hepática (CPTH): requer a passagem de uma agulha através da pele no interior do parênquima hepático até um ducto biliar periférico dilatado. A injeção do meio de contraste proporciona sensibilidade e especificidade de quase 100% para o diagnóstico de obstrução do trato biliar. **Pode ser particularmente útil quando o nível da obstrução é proximal ao ducto hepático comum ou quando a CPRE não for factível por motivos anatômicos.** Entretanto, a CPTH pode ser tecnicamente limitada na ausência de dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos.

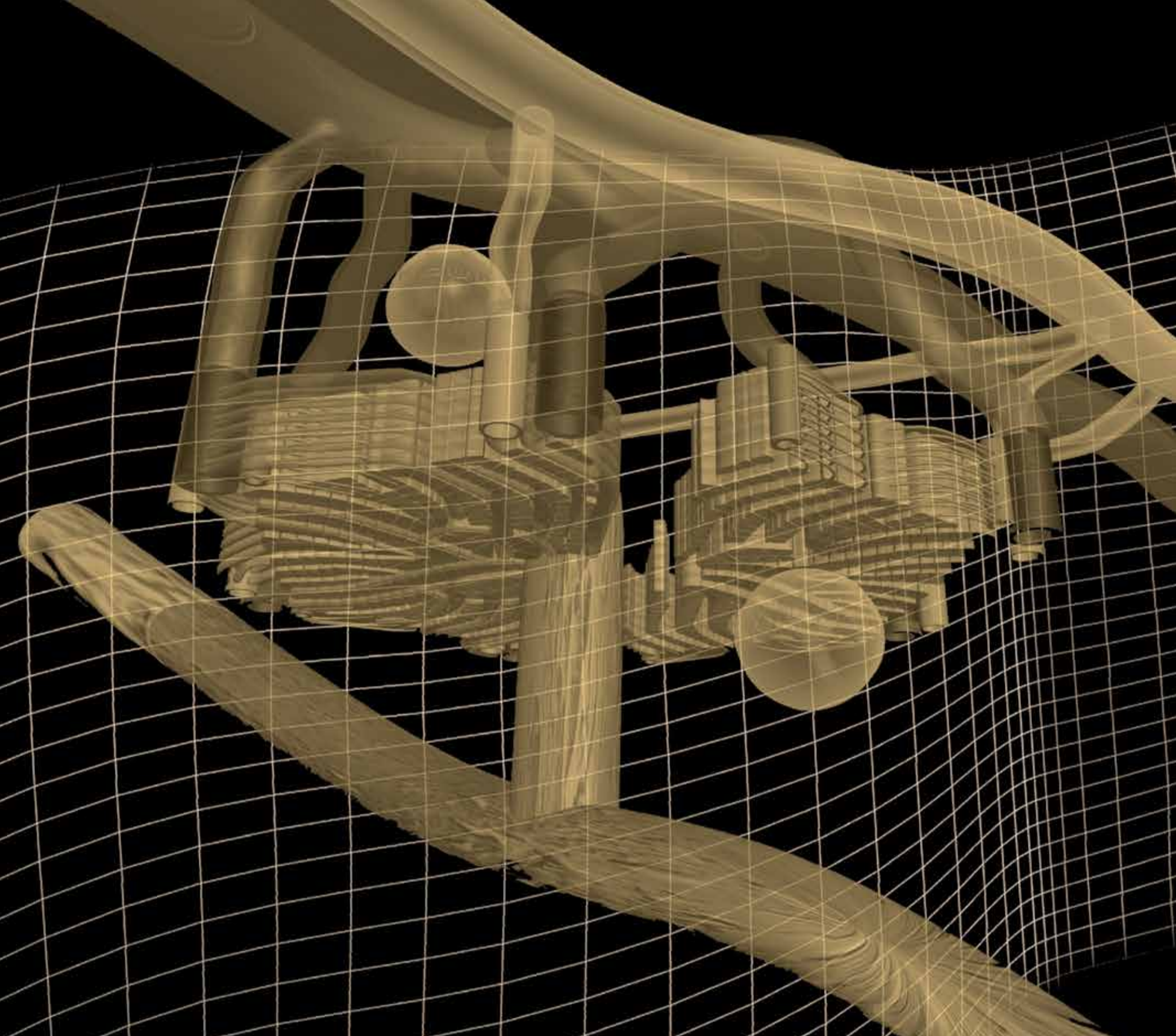
G. Biópsia Hepática: casos de icterícia aguda raramente necessitam de biópsia hepática, a qual é reservada para os casos com dificuldades diagnósticas por métodos menos invasivos, **quando uma etiologia intra-hepática é suspeitada.** Deve-se ter em mente que vários distúrbios do parênquima hepático podem se apresentar com uma síndrome colestática semelhante a das obstruções biliares extra-hepáticas. Em alguns casos, como hepatite alcoólica, amiloidose e cirrose biliar primária, a biópsia apresenta achados específicos que permitem um diagnóstico preciso.

Observações importantes:

- A dilatação do sistema biliar indica necessariamente obstrução mecânica. A USG deve ser o exame inicial, pelo fato de ser barata, não envolver radiação ou uso de contraste endovenoso, além de ter fácil realização e ampla disponibilidade.
- Se houver dilatação dos ductos biliares, deve-se determinar a localização e a natureza da lesão. Se a suspeita for de tumor periampular, o exame de escolha é a TC helicoidal com contraste. Se a suspeita for de coledocolitíase ou alguma condição intrínseca à via biliar (ex.: estenose, colangiocarcinoma de localização não periampular) o exame de escolha passa a ser colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Obstruções biliares muito “altas” podem ser mais bem avaliadas pela Colangiografia Percutânea Trans-Hepática (CPTH), desde que os ductos biliares intra-hepáticos estejam bem dilatados.
- “Na avaliação de um paciente que já foi submetido a uma cirurgia biliar, a visualização ductal direta (CPRE ou CPTH) pode ser apropriada como primeiro procedimento a ser solicitado”.
- Por causa de sua menor taxa de morbidade, a colangiografia retrógrada endoscópica costuma ser preferível à trans-hepática percutânea como procedimento inicial para a visualização direta. Obviamente, a escolha desses exames pode depender de vários fatores, como localização, existência de um distúrbio de coagulação, disponibilidade de pessoal qualificado etc.
- Outros testes são usados apenas ocasionalmente na avaliação da suspeita de obstrução biliar, por serem menos valiosos:
 - A **cintigrafia hepatobiliar**, utilizando-se de radionuclídeos que são captados pelo hepatócito e secretados na bile. É útil principalmente na avaliação da obstrução do ducto cístico e colecistite aguda. O mapeamento com radionuclídeos não fornece a mesma resolução de uma colangiografia direta.
 - A **colangiografia intravenosa** é pouco confiável e não costuma permitir a visualização adequada do sistema biliar se a icterícia for superior a 3 mg/dl.
 - A **colecistografia oral**, apesar de ser útil na identificação dos cálculos vesiculares, tem pouco valor na avaliação da colestase.
- O tratamento do quadro icterício poderá se basear em ações clínicas, endoscópicas ou cirúrgicas, dependendo da etiologia e do estado clínico de cada paciente.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunicki, FC et al. *Schwartz's Principles of Surgery 10th edition*, McGraw-Hill Professional, 2015.
 2. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
 3. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
 4. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 5. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 6. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
 8. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
-
- 



Cap.2

HEPATITES VIRAIS AGUDAS

HEPATITES VIRAIS AGUDAS

Existem diversos vírus que podem determinar lesão aguda dos hepatócitos (hepatite aguda), originando uma síndrome que pode variar desde aspectos brandos e subclínicos até um quadro grave e potencialmente fatal.

Na maioria dos casos, a hepatite viral aguda é autolimitada (duração média de 1-2 meses) e não apresenta complicações. Em outros, entretanto, pode determinar sintomas extra-hepáticos significativos e evoluir para doença hepática crônica (duração > 6 meses).

Os vírus mais frequentes estão listados na **Tabela 1**. Mais raramente, agentes como o vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa), citomegalovírus (CMV), herpes simples (VHS), vírus da febre amarela, vírus da rubéola e outros iniciam um quadro de lesão hepatocelular que se destaca dentro de uma síndrome sistêmica mais ampla. Os vírus das “hepatites G e TT” não serão comentados neste capítulo, pois sua importância clínica ainda não foi plenamente esclarecida.

Também são descritos alguns casos de hepatite aguda com características clinicolaboratoriais de uma hepatite viral nos quais não se consegue evidenciar o agente causador. Estes casos são denominados “hepatite não A... E” (não A, não B, não C, não D, não E), ou, simplesmente, “hepatite aguda de origem desconhecida”.

Todas as hepatites virais (agudas e crônicas) são doenças de NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA no Brasil, devendo a notificação ser feita em até **7 dias**.

1- Quadro Clinicolaboratorial

As manifestações clínicas das principais formas de hepatite viral são muito parecidas e, por isso, serão descritas em conjunto. Para todas, qualquer que seja o agente viral, são possíveis formas agudas leves, quase assintomáticas, e formas agudas graves, que determinam rápida evolução (fulminante) para insuficiência hepática. As pequenas peculiaridades de uma ou outra forma serão comentadas em detalhe mais adiante.

Em geral, o curso clínico das hepatites virais agudas é característico e se desenrola de forma estereotipada ao longo de três fases sucessivas: prodrômica, icterica e convalescência.

1.1- Fase Prodrômica

Os primeiros sintomas de uma hepatite viral aguda são geralmente inespecíficos, predominantemente sistêmicos e gastrointestinais, e constituem a fase prodrômica: mal-estar, astenia, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, perda ou perversão do paladar e olfato, artralgias, mialgias, tosse, coriza, cefaleia e fotofobia, geralmente se assemelhando bastante a um “quadro gripal”. A febre, quando presente, costuma ser leve (38° a 38,5°C). A presença de desconforto abdominal geralmente reflete a hepatomegalia dolorosa, que pode se associar à discreta esplenomegalia (10%).

Vale ressaltar que a febre alta é um achado incomum nas hepatites virais agudas, devendo levar à consideração de outros diagnósticos (ex.: virose respiratória, dengue, leptospirose, colangite bacteriana etc.). A febre alta pode, no entanto, acompanhar uma hepatite viral de curso “fulminante” – ver adiante.

Tab. 1

Tipo de Vírus	TRANSMISSÃO	INCUBAÇÃO	FORMAS CRÔNICAS
A	- <i>Fecal-oral.</i>	15-45 dias.	Não.
B	- <i>Transmissão vertical;</i> - <i>Transmissão horizontal;</i> - <i>Sexual;</i> - <i>Percutânea;</i> - <i>Hemotransfusão (rara);</i> - <i>Transplante de órgãos.</i>	30-180 dias.	Sim; Recém-natos: 90%; Crianças: 20-50%; Adultos: 5-10% .
C	- <i>Uso de drogas, principalmente IV;</i> - <i>Hemotransfusão (agora incomum);</i> - <i>Hemodiálise;</i> - <i>Sexual;</i> - <i>Percutânea.</i>	15-150 dias.	Sim; Adultos: 85-90% .
D	Sempre como coinfeção com o vírus B: - <i>Sexual;</i> - <i>Percutânea.</i>	Semelhante à hepatite B, porém menor na superinfecção (15-56 dias).	Sim.
E	- <i>Fecal-oral.</i>	15-60 dias.	Raro (imunodeprimidos).

Alguns pacientes experimentam **artrite**, que pode representar a deposição de imunocomplexos, enquanto outros desenvolvem **glomerulonefrite aguda** pela mesma razão (especialmente na hepatite B). Manifestações cutâneas como *rash* e urticária não são infrequentes.

FASE PRODRÔMICA

Mal-Estar, Astenia, Anorexia, Náuseas e Diarreia;
Febre e Sinais das Vias Aéreas Superiores;
Perda ou Perversão do Paladar (Clássica);
Artralgias e/ou Artrite (15%);
Rash / Urticária;
Esplenomegalia (10%);
Glomerulonefrite Aguda.

Em crianças, os sintomas pré-ictéricos tendem a ser mais brandos, e, eventualmente, a fase prodrômica pode não ser notada, com o paciente abrindo o quadro sintomático já na fase ictérica.

1.2- Fase Ictérica

Após um período de vários dias a poucas semanas, a fase prodrômica evolui para a fase ictérica, caracterizada clinicamente pelo surgimento de icterícia, associada ou não com colúria, hipocolia fecal e prurido (síndrome coléstática). Os achados sistêmicos iniciados na fase prodrômica geralmente regridem ou abrandam com o início da fase ictérica, talvez com a exceção dos sintomas gastrointestinais, que muitas vezes se acentuam.

Não devemos nunca perder de vista que a fase ictérica pode não acontecer. Nestes casos, o paciente que experimentou a fase prodrômica como um “quadro gripal”, ou nunca saberá ter tido hepatite viral, ou só se dará conta da doença vários anos após, quando aflorar o primeiro sinal de hipertensão porta ou mesmo insuficiência hepática, relacionados à cronificação da infecção pelo HBV ou HCV e ao desenvolvimento tardio de cirrose. Esta última situação é particularmente verdadeira para a hepatite pelo vírus C.

1.3- Fase de Convalescência

A fase de convalescência é marcada clinicamente pela percepção, por parte do paciente, da melhora dos sintomas (com volta gradual da sensação de bem-estar) e pela melhora dos sinais desenvolvidos durante a fase ictérica (icterícia, colúria e acolia fecal).

Esta fase costuma durar algumas semanas, e seu término marca o fim do quadro agudo de hepatite. A partir de então, ou o paciente está curado, ou evoluirá para cronicidade, como em alguns casos de infecção pelo HBV ou HCV.

A duração dos sinais e sintomas clínicos que compõem as três fases da hepatite aguda, por definição, não pode ultrapassar **6 meses**. Após este período, a persistência da replicação viral e das queixas clínicas indica o desenvolvimento de hepatite crônica.

1.4- Achados Laboratoriais

Como Está o Hemograma nas Hepatites Virais Agudas?

Hemograma na Hepatite Viral Aguda

É comum a **leucopenia** por queda de neutrófilos e linfócitos, logo evoluindo para **linfocitose**. O aumento do percentual de linfócitos atípicos pode ocorrer, assemelhando-se ao hemograma da mononucleose infecciosa. A leucocitose neutrofílica é rara e geralmente ocorre nos casos de hepatite fulminante. Algumas formas de hepatite aguda que fazem diagnóstico diferencial com a viral podem cursar com leucocitose – é o caso típico da *hepatite alcoólica aguda*, em que a leucocitose vem acompanhada de importante desvio à esquerda (aumento de neutrófilos e bastões). A *leptospirose* é outra causa de icterícia aguda que também pode cursar com leucocitose neutrofílica (pois se trata de uma infecção bacteriana).

Como Está o “Hepatograma” nas Hepatites Virais Agudas?

Síndrome Hepatocelular

Entre as grandes síndromes da hepatologia, as hepatites virais são os principais representantes da chamada “síndrome hepatocelular”.

Na “síndrome hepatocelular” existe uma injúria generalizada aos hepatócitos, suficiente para fazer com que eles liberem para o plasma as aminotransferases (ou transaminases – termo antigo que vem sendo abandonado), como a ALT (TGP) e a AST (TGO). No caso específico das hepatites virais agudas, espera-se um grande aumento das aminotransferases, habitualmente **acima de 10 vezes o limite superior da normalidade!** Outras hepatopatias agudas que promovem aumentos tão expressivos das aminotransferases são a *intoxicação pelo paracetamol* (acetaminofeno) e a *hepatite isquêmica*. Em todas elas, normalmente a ALT fica mais alta que a AST.

Vale ressaltar que a magnitude na elevação das aminotransferases não guarda relação direta com o prognóstico da hepatopatia: ainda que um aumento exuberante indique maior extensão do dano hepático (mais necrose hepatocitária), não necessariamente isso significa que o paciente tem maior chance de evoluir para falência hepática aguda. De forma recíproca, indivíduos que evoluem para falência hepática aguda não necessariamente apresentaram aumentos muito intensos das aminotransferases no início do quadro...

A “síndrome hepatocelular” é uma das causas de hiperbilirrubinemia e icterícia. A bilirrubina total pode chegar a níveis superiores a 20 mg/dl. Existe aumento das duas frações, mas o predomínio costuma ser da bilirrubina direta. Por quê?

Bilirrubinas na Lesão Hepatocelular

Em relação ao metabolismo da bilirrubina, a injúria da célula hepática (hepatócito) compromete mais a etapa da excreção de bilirrubina para os canalículos biliares do que as etapas de captação e conjugação. Isso vem do fato de a excreção de bilirrubina do hepatócito ser um processo altamente dependente de ATP (energia). Por isso, nas hepatites é comum o aumento predominante da bilirrubina direta.

Além disso, alguns pacientes evoluem com componente colestático associado (“colestase intra-hepática”), com elevações moderadas da fosfatase alcalina e gama-GT. Isso é particularmente visto na chamada “forma colestática da hepatite A”, mas pode ocorrer em outras hepatites virais.

Também é importante lembrar que todas as vezes que nos depararmos com um paciente com hepatite viral aguda, notadamente hepatite A ou B, que esteja evoluindo com obnubilção ou torpor, faz-se absolutamente necessária a avaliação da síntese hepática através da dosagem da albuminemia e do tempo e atividade de protrombina (TAP), a fim de que se possa confirmar precocemente um eventual diagnóstico de insuficiência hepática fulminante. Como veremos adiante, a encefalopatia hepática, a hipoalbuminemia e o alargamento do TAP são os principais parâmetros de mau prognóstico da hepatite viral aguda, pois significam insuficiência hepática aguda.

Provas de Função Hepática

É de extrema importância que o médico conheça as “provas de função hepática”. Como o nome diz, são exames que medem a função do hepatócito: síntese de proteínas e fatores da coagulação, excreção de bilirrubina, detoxificação de substâncias como a amônia etc. As “enzimas hepáticas” (termo que se refere às enzimas produzidas no parênquima hepático propriamente dito, como as aminotransferases, mas que também engloba as enzimas *canaliculares* (expressas na superfície interna dos canalículos biliares), como fosfatase alcalina e gama-GT) não são consideradas “provas de função hepática”, apesar de pertencerem ao “hepatograma”. As verdadeiras “provas de função hepática” são:

- Albuminemia.
- Tempo e atividade de protrombina (TAP), com INR.
- Bilirrubinas.
- Amonemia (dosagem da amônia sérica).

1.5- Síndrome Pós-Hepatite

A síndrome pós-hepatite se caracteriza pela persistência de alguns sinais e sintomas da hepatite, como fadiga, peso no hipocôndrio direi-

to, intolerância a certos alimentos e ao álcool, mesmo após a cura do quadro agudo. A palpação do hipocôndrio direito pode ser dolorosa e as aminotransferases podem continuar discretamente elevadas. O prognóstico é bom, mas o quadro pode persistir por meses, muitas vezes sendo necessário a realização de biópsia hepática para descartar hepatite crônica.

HEPATITE VIRAL A

Conhecida desde o século XIX como “icterícia catarral epidêmica”, por apresentar curta duração, alta infectividade e evolução benigna, esta forma de lesão hepatocelular só foi entendida realmente como uma condição infecciosa a partir de evidências reveladas por um estudo em 1923. Somente em 1973 pesquisadores do *National Institutes of Health* identificaram pela primeira vez o vírus da hepatite A (HAV).

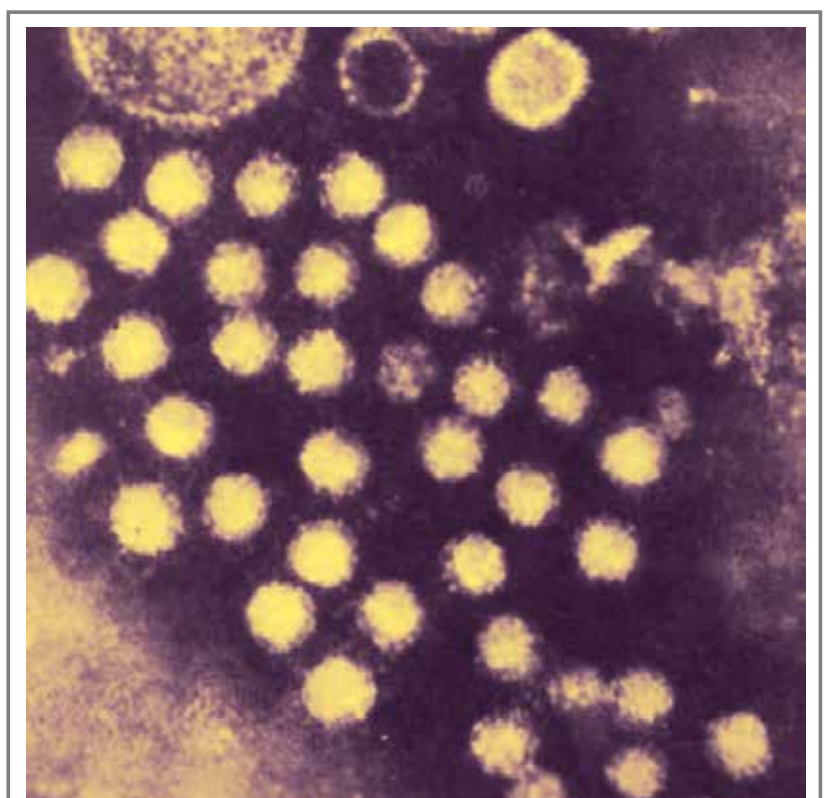


Fig. 1: Partículas do vírus A em fezes.

1- O Vírus

O HAV é um vírus de RNA, com capsídeo icosaédrico, desprovido de envelope, pertencente à família *Picornaviridae*, gênero *Hepatovirus*. Apesar de terem sido demonstradas variações no genoma deste vírus (são descritos 6 genótipos distintos), existe apenas um *soro-tipo* de HAV.

2- Epidemiologia

Atualmente, no Brasil, o grupo mais acometido por hepatite A é o das crianças com idade abaixo de 10 anos, com pico de incidência na faixa etária entre **5-6 anos**. Não há diferenças significativas entre os sexos, e as regiões com maior número de casos são o Norte e o Nordeste. No geral, nas últimas décadas, observamos uma queda progressiva na frequência de hepatite A em nosso meio, o que pode ser explicado pela melhoria nas condições sanitárias da população (apesar de ainda longe do ideal, o saneamento básico, em média, está melhor que no passado). Paradoxalmente, isso cria um contingente de pessoas suscetíveis, não imunizadas pela infecção natural na infância, o que aumenta o risco de epidemias (ex.: caso o vírus seja subitamente introduzido por meio de fontes alimentares). Por tal motivo, a vacinação contra a hepatite A agora faz parte do calendário vacinal básico (ver adiante).

A principal via de contágio é a **fecal-oral**, seja de forma interpessoal (a mais importante) ou através de água ou alimentos contaminados, o que faz das condições sanitárias e do grau de higiene os principais determinantes de sua disseminação. Aglomerados humanos (asilos, creches etc.) são particularmente propensos a surtos.

A transmissão parenteral é rara, mas possível, se a transfusão for realizada a partir de um doador em plena fase virêmica. A transmissão pelo contato íntimo sexual também pode ocorrer, particularmente em homossexuais masculinos, pela prática de sexo anal.

3- Patogenia

O HAV resiste ao pH ácido do trato digestivo alto e, assim, após ingerido, penetra na mucosa intestinal chegando ao fígado através da circulação porta. As partículas virais se proliferam e se concentram no citoplasma dos hepatócitos, sendo posteriormente excretadas na bile, o que explica os elevados títulos virais nas fezes (100-1.000x mais altos que no sangue) e, por conseguinte, a transmissão eminentemente fecal-oral. O HAV é órgão-específico: a replicação viral ocorre apenas nos hepatócitos! Manifestações extra-hepáticas, como glomerulonefrite, artrite e vasculite – que diga-se de passagem são extremamente raras na hepatite A – são secundárias à deposição de imunocomplexos contendo anticorpos produzidos pelo hospedeiro e antígenos virais secretados a partir do fígado...

A patogenia da lesão hepática não é totalmente compreendida. Sabe-se que o HAV não é diretamente citopático, ou seja, por si só ele não causa dano aos hepatócitos infectados! Acredita-se que a lesão hepatocelular ocorra em função da resposta imune do hospedeiro, principalmente por intermédio do “braço celular” da imunidade, representado pelos linfócitos T citotóxicos (CD8+).

SAIBA MAIS...

O HAV pode ser encontrado na saliva, porém nunca foi comprovada a transmissão por este fluido.

4- Manifestações Clínicas

A hepatite A, como qualquer hepatite aguda, se caracteriza por inflamação difusa do parênquima hepático, manifestando-se na forma de uma síndrome clássica de “lesão hepatocelular”. O quadro costuma ser leve, especialmente em crianças, onde às vezes o diagnóstico é confundido com uma simples *gastroenterite* (somente 5-10% das crianças desenvolvem icterícia). Já os adultos costumam experimentar, com muito mais frequência, sinais e sintomas acentuados e prolongados (em adultos, a icterícia está presente em 70-80% dos casos).

Quando sintomática, em qualquer grupo etário, a doença costuma cursar com as fases sequenciais já descritas (prodromica, icterica e convalescência). Não obstante, a literatura também descreve outras possíveis formas de apresentação (**Tabela 2**).

A hepatite A é a hepatite viral mais relacionada à síndrome colestática intra-hepática, cursando com prurido intenso, colúria e acolia fecal, bem como com elevação moderada da fosfatase alcalina, gama-GT e bilirrubina direta. Nas formas sintomáticas clássicas, as aminotransferases começam a se elevar ainda no período de incubação, normalizando 3-4 semanas após o início dos sintomas.

Já foi relatada, em associação à hepatite A, *síndrome nefrótica* por lesão glomerular (GN proliferativa mesangial). Em indivíduos geneticamente predispostos, a infecção pelo vírus A parece ser capaz de deflagrar a *hepatite autoimune tipo I*.

5- Diagnóstico

O período de incubação varia de **15-45 dias**, com média de 28 dias, sendo que os picos de viremia e de eliminação viral nas fezes ocorrem nesta fase, antes do desenvolvimento dos sintomas (**FIGURA 2**).

Os anticorpos anti-HAV elevam-se no soro poucos dias antes do início dos sintomas. Os anti-HAV classe IgM denunciam infecção aguda, e tendem a persistir aumentados por 3-6 meses. Os anti-HAV IgG já podem ser encontrados na mesma época em que o anti-HAV IgM (isto é, antes do início dos sintomas), porém, perduram por tempo indefinido e são os classicamente encontrados na fase de convalescência.

Tab. 2

1- ASSINTOMÁTICA	Mais comum em crianças.
2- SINTOMÁTICA	Clássica e autolimitada (pródromos/icterícia/convalescência). Dura cerca de 8 semanas.
3- COLESTÁTICA	Icterícia com padrão laboratorial colestático, podendo durar mais de 3 meses.
4- RECIDIVANTE	Presente em 10% dos casos e caracterizada por dois ou mais “ataques” de hepatite aguda, ocorrendo num período de 6 a 10 semanas. Não costuma ser grave.
5- FULMINANTE	Rara: incidência média de 0,35%, podendo variar de 0,1% a 0,5% dos casos. Mortalidade 30-50% dos acometidos. Grupos mais suscetíveis: idosos e portadores de doença hepática crônica.

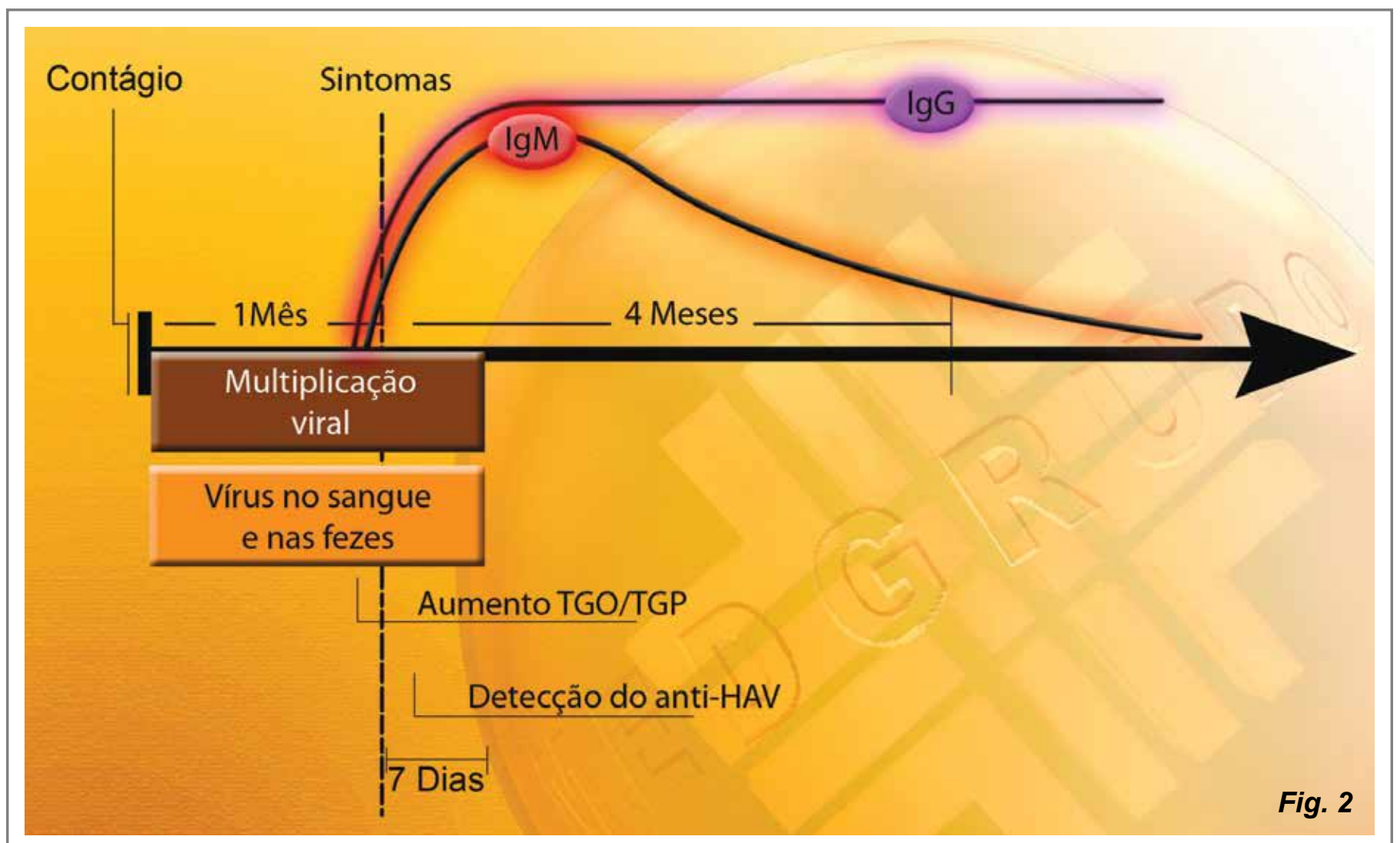


Fig. 2

Neste momento, é importante sublinharmos uma situação que, apesar de simples, continua motivando equívocos na interpretação do diagnóstico de hepatite A, nos ambulatórios, consultórios e emergências médicas: **Somente o achado de IgM anti-HAV autoriza o diagnóstico de hepatite A aguda!** Vamos guardar bem alguns conceitos:

- A infecção por hepatite A acontece durante a infância na maioria da nossa população.
- A infecção por hepatite A muitas vezes é assintomática, principalmente em crianças.
- Após um quadro de hepatite A, fica no sangue o anti-HAV (IgG) por um longo (e indefinido) período.

Existe falso-positivo para a elevação do IgM anti-HAV? Sim, o fator reumatoide pode causar falsa positividade nesse teste.

Ora, se um paciente desenvolve icterícia e em seu sangue é encontrado o anti-HAV IgG, mas não o IgM, o diagnóstico não é de hepatite A aguda! O paciente teve hepatite A no passado (ou foi vacinado), devendo-se buscar outra explicação para a icterícia...

SAIBA MAIS...

Apesar de não ser necessário na prática, hoje em dia temos meios para diferenciar se um resultado anti-HAV IgG positivo (na ausência de anti-HAV IgM positivo) é consequência de infecção natural prévia ou vacinação: indivíduos que tiveram a infecção natural apresentam múltiplos anticorpos da classe IgG específicos contra antígenos estruturais e não estruturais do vírus (ex.: proteínas do capsídeo e enzimas replicativas, respectivamente). Indivíduos vacinados, por outro lado, apresentam apenas anticorpos IgG direcionados contra as proteínas do capsídeo (pois somente estas estão presentes na vacina).

6- Tratamento

O tratamento da hepatite A baseia-se em repouso relativo (limitação das atividades físicas conforme a tolerância do paciente) e aumento da ingesta calórica, associando-se, quando necessário, medicamentos sintomáticos (ex.: antitérmico, antiemético). Não existem evidências de que corticosteroides, estrogênio ou quaisquer outras drogas “hepatoprotetoras” (ex.: complexos vitamínicos) sejam úteis na hepatite A, independente da gravidade do caso. Outrossim, devem-se evitar drogas com potencial hepatotóxico (ex.: paracetamol) assim como não se deve ingerir álcool por pelo menos **6 meses**. A administração parenteral de vitamina K (por 1-3 dias) pode ser tentada em casos que cursam com queda na atividade de protrombina, uma vez que, não raro, o problema desses indivíduos é meramente uma menor absorção intestinal da vitamina... Pacientes com hepatite fulminante devem ser encaminhados para centros com capacidade de realização de transplante hepático (ver capítulo 4).

7- Evolução e Prognóstico

O prognóstico é excelente, e a recuperação é usualmente total, sem sequelas. A mortalidade em grandes epidemias é menor que 1 para cada 1000 infectados. **A hepatite A não se cronifica!!!**

A chance da hepatite A evoluir para a forma fulminante varia de 0,1% a 0,5% dos casos, com média de 0,35%. Nestes pacientes a mortalidade gira em torno de 30-50%. A hepatite A é uma causa infrequente de hepatite fulminante, sendo a probabilidade desta complicação significativamente maior em IDOSOS. O vírus hepatotrópico que responde pela grande maioria dos casos de hepatite fulminante é o vírus B (ver adiante)...

8- Prevenção

A eliminação fecal de partículas virais ocorre entre duas semanas antes do início dos sintomas e uma semana após o surgimento destes, diminuindo com o aparecimento da icterícia. Como a fase de maior eliminação viral ocorre antes do surgimento de sintomas (ver **FIGURA 2**), *não há justificativa para colocar um paciente sintomático em isolamento de contato!* Dentro do hospital, as medidas de *precaução universal*, recomendadas para qualquer paciente, são as únicas que se aplicam ao portador de hepatite A aguda.

De acordo com o Ministério da Saúde, pode ser necessário o afastamento do paciente de suas atividades (principalmente crianças que frequentam creche ou escola) durante as *primeiras duas semanas da doença, e não mais que um mês após o início da icterícia*. Algumas fontes (internacionais) falam em afastamento apenas nos primeiros sete dias do quadro... De qualquer modo, a duração do afastamento deve ser reavaliada e prolongada nos surtos em instituições que abriguem crianças sem controle esfincteriano (uso de fraldas), onde a exposição entérica é maior. Nestes casos, também se faz necessária a disposição adequada de fezes, urina e sangue, com os devidos cuidados de desinfecção e máxima higiene.

8.1- Imunização

A imunização contra a hepatite A atualmente é feita com uma vacina de *vírus inativado*. Sua administração é intramuscular, sendo os efeitos colaterais incomuns (ex.: febre, reação no local de injeção, *rash* cutâneo). A soroconversão geralmente ocorre dentro de quatro semanas. A vacinação contra o HAV faz parte do calendário vacinal básico do Brasil, indicado para todas as crianças. Em 2016, o Ministério da Saúde passou a recomendar a aplicação de **dose única aos 15 meses de vida** (podendo a vacina ser ministrada até os 23 meses). Cumpre ressaltar que, em outros países (e na rede privada), a vacina é feita em duas doses (a primeira aos 12 meses de vida, seguida de reforço 6-12 meses após).

A vacina também está disponível nos CRIE (*Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais*) para pacientes com idade acima de dois anos que se enquadrem em alguma das categorias abaixo:

- Hepatopatias crônicas de qualquer etiologia (incluindo hepatite crônica B e/ou C);
- Coagulopatias;
- Crianças < 13 anos portadores de HIV/Aids;
- Adultos portadores de HIV/Aids que tenham hepatite B e/ou C;
- Doenças genéticas (hemoglobinopatias, doenças de depósito, fibrose cística, trissomias como Down);
- Imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora;
- Candidatos a transplante de órgão sólido, cadastrados em programas de transplantes;

- Transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea;
- Doadores de órgãos sólidos ou medula óssea, cadastrados em programas de transplantes.

8.2- Profilaxia Pós-Exposição

Indivíduos anti-HAV IgG negativo (não vacinados e não infectados no passado) se beneficiam de medidas profiláticas após exposição à hepatite A, desde que essas medidas sejam aplicadas num prazo máximo de **dois semanas** (tendo em mente que quanto antes melhor). Para pessoas saudáveis com idade entre 12 meses e 40 anos, a estratégia de escolha consiste na aplicação de dose única da vacina anti-HAV inativada. Por outro lado, pacientes com idade < 12 meses ou > 40 anos, bem como portadores de imunodepressão, hepatopatias crônicas ou que possuam qualquer contraindicação à vacina, devem receber imunoglobulina humana (0,02 ml/kg, IM). A imunoglobulina humana convencional é obtida a partir de um *pool* de múltiplas doações de sangue. Logo, em vista da elevada prevalência de anti-HAV IgG positivo na população, este hemoderivado tipicamente contém níveis protetores do referido anticorpo, imunizando “passivamente” uma pessoa suscetível que foi inadvertidamente exposta ao vírus A...

HEPATITE VIRAL B (Aguda)

1- O Vírus e Seus Antígenos

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus de DNA pertencente à família *Hepadnaviridae*, sendo bastante diferente do vírus da hepatite A. Estruturalmente (**FIGURAS 3A e 3B**), possui um envoltório lipoproteico e um núcleo central denso (*core*). O envoltório lipoproteico expressa um antígeno, denominado antígeno de superfície (**HBsAg**). O núcleo central denso possui outro antígeno, conhecido como **HBcAg**. Um terceiro e importante antígeno do vírus B, denominado “antígeno e” (**HBeAg**) é secretado na corrente sanguínea pelos hepatócitos infectados somente na vigência de elevadas taxas de replicação viral. Existe ainda mais um antígeno, cuja função até pouco tempo atrás era desconhecida: o “antígeno x” (**HBxAg**). Trata-se de uma molécula que estimula a transcrição de genes virais e celulares, que inclusive pode estimular a transcrição de genes de outros vírus, como o HIV (quando da coinfeção HBV-HIV).

O HBsAg é produzido em grande quantidade durante a infecção pelo vírus B, sendo facilmente detectado por exames sorológicos mesmo quando o vírus não se encontra em estado replicativo. Este antígeno circula na forma de pequenas partículas livres, esféricas ou tubulares, cujas concentrações plasmáticas são cerca de 1.000 vezes maiores que as concentrações do vírus completo. Por este motivo, costuma-se dizer que o HBsAg é um marcador da presença do HBV no corpo, esteja o vírus ativo ou não! Em alguns indivíduos este anti-

geno determina a formação de um anticorpo específico, o **anti-HBs**.

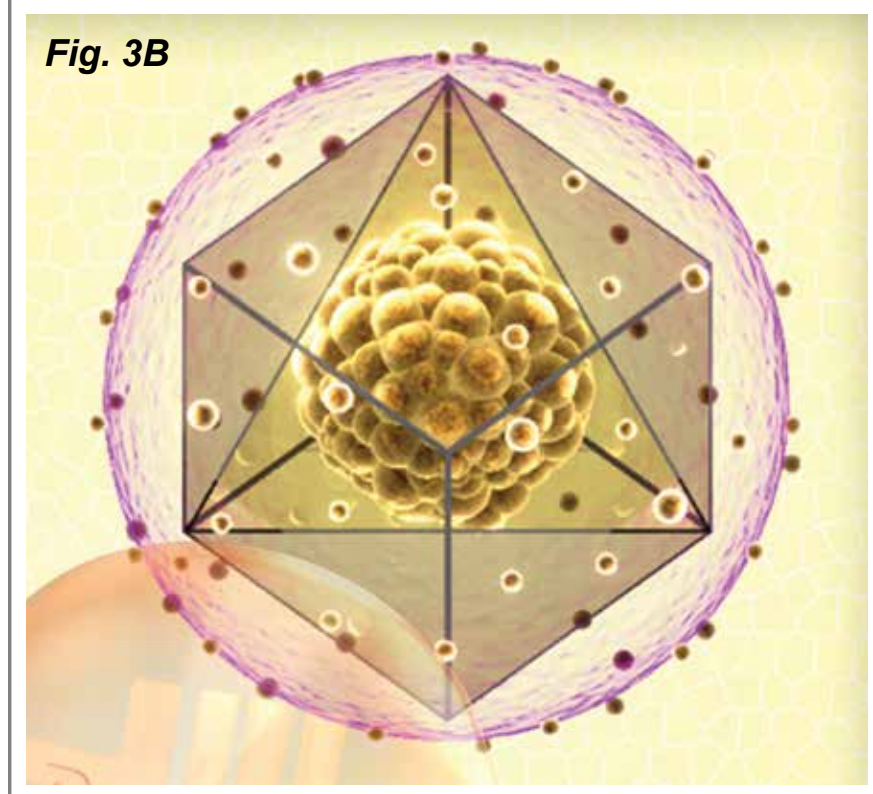
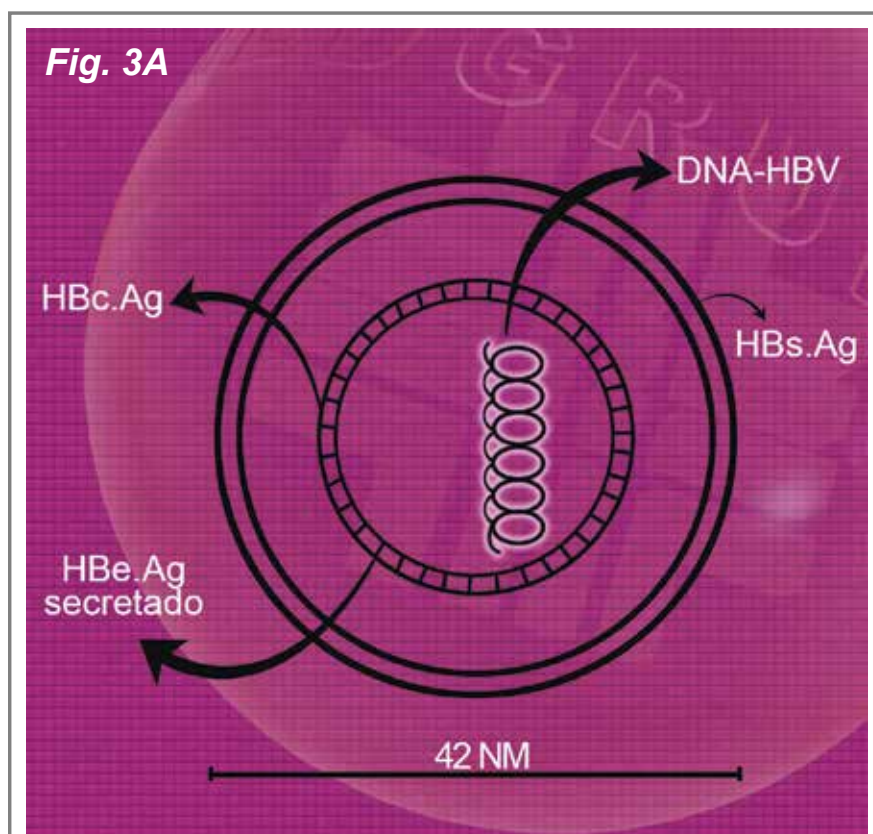
O HBsAg positivo indica a presença do vírus B no organismo, sendo o principal elemento sorológico para o diagnóstico da hepatite B.

O surgimento do anti-HBs é seguido pelo desaparecimento do HBsAg no sangue, tradicionalmente indicando a cura da hepatite B (e aquisição de imunidade duradoura), haja vista seu caráter neutralizante. Veremos adiante, no entanto, que hoje já se reconhece a existência de uma rara exceção a essa regra...

O HBcAg, por sua vez, se localiza na região central do vírus e não é secretado para o plasma, o que justifica sua ausência no sangue circulante. Na verdade, este antígeno está “escondido” pelo envoltório viral lipídico. Entretanto, mesmo assim possui atividade antigênica e determina a formação de um anticorpo, o **anti-HBc**.

O antígeno “c” (HBcAg) não é detectado no sangue, pois faz parte da estrutura interna do vírus B e não é secretado.

O anti-HBc é o principal marcador da infecção pelo vírus B (ativa ou curada). Este anticorpo não é neutralizante, e a sua presença não indica a cura da infecção.



O HBeAg está localizado no *core* viral, próximo ao HBcAg, mas, ao contrário deste último, é fartamente secretado durante a fase de replicação viral, sendo solúvel e facilmente detectável

nesse momento da infecção. Quando o HBeAg está positivo, significa que há um grande número de vírions completos circulando (alta viremia), portanto, a infectividade da doença é grande. Sua presença no sangue pode determinar a formação de um anticorpo, o **anti-HBe**. Quando este último aparece, o HBeAg se torna negativo, e a infectividade diminui.

O HBeAg é o grande marcador da fase de alta viremia da hepatite B (fase replicativa). Sua presença indica alta infectividade.

O anti-HBe marca a fase não replicativa, de baixa infectividade. Quando ele se torna positivo, o HBeAg desaparece.

MARCADORES SOROLÓGICOS DA HEPATITE B

ANTÍGENO	ANTICORPO
HBsAg	Anti-HBs
HBcAg	Anti-HBc
HBeAg	Anti-HBe

Hoje se reconhece a existência de **dez genótipos** distintos do HBV (nomeados com letras do alfabeto), os quais apresentam diferenças significativas na sequência de nucleotídeos do genoma. A prevalência desses genótipos varia conforme a região geográfica: no Brasil, os mais frequentes são os genótipos **A** e **F**. Parece que o genótipo pode influir na taxa de resposta ao tratamento, bem como na chance de complicações (ex.: os genótipos A e B teriam melhor resposta ao interferon, e os genótipos C e F teriam maior chance de evoluir para *hepatocarcinoma*). Todavia, a determinação do genótipo do HBV não possui relevância prática, uma vez que essa informação – pelo menos por enquanto – não condiciona qualquer mudança no algoritmo terapêutico.

2- Epidemiologia

No Brasil, a faixa etária mais acometida pela hepatite B vai dos 20 aos 69 anos, o que é condizente com a principal via de transmissão da doença (sexual). A incidência em crianças menores de 15 anos vem caindo progressivamente, devido à ampliação da cobertura vacinal e à realização de profilaxia contra a transmissão vertical. Em nosso meio, a média de idade ao diagnóstico gira em torno de **35 anos**, notando-se um predomínio no sexo masculino. As mulheres, curiosamente, tendem a adquirir a infecção numa idade mais precoce (em média de 31,8 anos, contra 39,02 anos para o sexo masculino), discrepância atribuída a diferentes padrões de comportamento sexual entre os gêneros. Em números absolutos, a maior parte dos casos é registrada nas regiões Sul e Sudeste, porém, acredita-se que exista subnotificação nas demais regiões... Estudos de soroprevalência tradicionalmente apontam para um maior impacto da infecção na região Norte...

3- Modos de Transmissão

O HBV é encontrado no sangue e em outros fluidos corpóreos, sendo transmitido através do contato com esses materiais (principalmente o sangue). A chance de transmissão é diretamente proporcional à carga viral do paciente, logo, tende a ser maior nos indivíduos que apresentam HBeAg positivo (marcador de replicação viral intensa).

As vias de transmissão do HBV são:

- **Vertical;**
- **Horizontal;**
- **Sexual;**
- **Percutânea;**
- **Hemotransfusão;**
- **Transplante de órgãos.**

3.1- Transmissão Vertical

Pode ser de dois tipos: **intrauterina** (antes do parto) e **perinatal** (durante o parto). A *transmissão intrauterina* (transplacentária) é incomum, respondendo por 5-10% dos casos de transmissão vertical. Seus principais fatores de risco são: (1) HBeAg positivo na mãe; (2) trabalho de parto pré-termo “laborioso”; (3) procedimentos obstétricos com manipulação da placenta.

A *transmissão perinatal* responde por **90-95%** dos casos de transmissão vertical, sendo, por conseguinte, o tipo mais importante. Ela ocorre por: (1) microtransfusões de sangue materno durante as contrações uterinas, (2) ruptura da membrana amniótica com exposição do feto ao sangue e às secreções contaminadas, (3) contato das mucosas fetais com sangue e secreções contaminadas presentes no canal vaginal. De fato, o HBV pode ser encontrado em mais de 95% das amostras de aspirado gástrico de RN's nascidos de parto natural de mães portadoras de hepatite B!

A transmissão vertical representa um dos modos mais importantes de disseminação do vírus B em populações com alta prevalência da doença, como no Sudeste Asiático. Nesses locais, boa parte dos pacientes literalmente “já nasce” com hepatite B!!!

Quando a mulher é *agudamente* infectada durante a gestação, a chance de transmissão vertical varia de 10% (infecção adquirida no 1º trimestre) a 60% (infecção adquirida no 2º ou 3º trimestres). Quando a mulher já é *portadora crônica* do vírus B, a chance de transmissão vertical varia conforme seu perfil sorológico: **90% para mulheres HBeAg positivo e 10-40% para mulheres HBeAg negativo**. A instituição oportuna de medidas profiláticas (ver adiante), pode reduzir em mais de 90% o risco de transmissão vertical em todos esses cenários (na mulher HBeAg positivo, por exemplo, a taxa de transmissão vertical acaba ficando entre 5-10%).

A importância da transmissão vertical reside no fato de que a chance de cronificação da doença é **INVERSAMENTE PROPORCIONAL À IDADE**, isto é, recém-nascidos infectados de forma “vertical” constituem o grupo com maior probabilidade de evoluir para hepatite B crônica e suas complicações, como cirrose hepática e hepatocarcinoma, que geralmente só vão aparecer na idade adulta!

Às vezes, a infecção da criança ocorre no período pós-natal, pelo contato diário com adultos ou mesmo outras crianças infectadas. O exato mecanismo de transmissão nesse contexto não foi totalmente esclarecido, sendo possivelmente heterogêneo... Esta é a chamada **TRANSMISSÃO HORIZONTAL**.

SAIBA MAIS...

Por que a chance de cronificação da infecção pelo vírus B é máxima quando a transmissão é vertical?

A exposição intraútero ao antígeno “e” – solúvel e capaz de cruzar a barreira placentária –, presente em altos níveis nas pacientes HBeAg+, induz um estado de tolerância do sistema imunológico fetal em formação aos antígenos do core viral (tanto o HBcAg quanto o HBeAg). Assim, ao adquirir a infecção durante o parto (ou, mais raramente, pela via transplacentária), o sistema imune do recém-nascido não reconhece os antígenos virais como “estranhos”, e o vírus consegue se replicar, sem impedimento, durante anos ou mesmo décadas no corpo do paciente...

Existe, atualmente, certa controvérsia em relação ao papel da amamentação na transmissão do HBV... A maioria dos estudos reconhece a presença de partículas virais no leite materno, porém, classicamente não há evidências de que a amamentação seja uma via importante de contaminação das crianças, nem mesmo quando a mãe é HBeAg positivo e o RN não recebe profilaxia. Não obstante, estudos recentes utilizando modernas técnicas de biologia molecular sugeriram que algumas crianças podem efetivamente ter sido infectadas pelo leite materno! Seja como for, na falta de evidências *consistentes* que corroborem este último achado (o qual, diga-se de passagem, precisa ser reavaliado em novos estudos), considera-se que o aleitamento materno não oferece risco adicional de transmissão, logo, **NÃO SE RECOMENDA A SUSPENSÃO DO ALEITAMENTO!**

3.2- Transmissão Sexual

Como o HBV está presente nas secreções corpóreas, a via sexual é uma forma muito importante de transmissão, especialmente em países desenvolvidos, sendo o **modo de transmissão mais comum** nesses locais. Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 1/3 dos casos de hepatite B aguda sejam contra-

idos pela prática do sexo, hetero ou homossexual. Obviamente, o risco de transmissão sexual do HBV será maior nas populações promíscuas. O uso de preservativo (camisinha) diminui o risco.

3.3- Transmissão Percutânea

Materiais perfurocortantes contaminados são agentes importantes para transmissão da hepatite B. São exemplos as agulhas e seringas compartilhadas por **usuários de drogas endovenosas**, a reutilização de equipamentos para tatuagens, tratamento dentário, manicures, acupuntura, *piercing* e outros procedimentos que costumam romper a barreira cutânea. A transmissão percutânea também deve ser sempre lembrada por todos aqueles que trabalham em hospitais, especialmente os que lidam diretamente com doentes e materiais descartáveis potencialmente contaminados.

3.4- Hemotransusão e Transplante de Órgãos

Na década de 60, o risco de adquirir hepatite B por meio de transfusão de sangue chegava a 50%, e o HBsAg era detectado em até 60% dos pacientes com hepatite pós-transfusional. O desenvolvimento de testes de rastreio sorológico e, principalmente, a exclusão dos doadores profissionais (muito comuns naquela época), reduziram drasticamente essas cifras. Atualmente, o risco de hepatite B pós-transfusional é *irrisório*. O mesmo raciocínio é válido para a transmissão do HBV após transplantes de órgãos.

4- Patogênese

Assim como o HAV, o HBV também não é diretamente citopático. Existem evidências consideráveis de que a hepatite B se inicia por uma resposta imune celular dirigida contra antígenos virais expressos pelos hepatócitos, resultando em dano a estas células. Estão implicados nessa resposta linfócitos T citotóxicos (CD8+) e citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α . Uma resposta imune acentuada, apesar de poder causar lesão hepática potencialmente mais grave, em geral se associa a uma maior chance de clareamento viral e cura. Por outro lado, uma resposta imune “insuficiente” (ex.: pacientes que não evoluem com franca hepatite, não apresentando icterícia) parece ser o principal fator predisponente à cronificação.

5- A História Natural e os “Marcadores”

Dissecaremos agora o curso completo de uma hepatite B aguda icterícia, ressaltando as relações cronológicas de cada fase clínica com o surgimento de alterações laboratoriais e sorológicas, tão importantes para a formulação do diagnóstico.

5.1- Aparecimento do HBsAg (**FIGURA 4**)

O surgimento do primeiro e mais importante marcador da hepatite B, o antígeno de superfície HBsAg, limita o “período de soroconversão”. Após o contágio, este antígeno pode ser detectado no soro dentro de 1 a 10 semanas (30 dias em média), antes da existência de qualquer sintomatologia. Assim, quando o paciente desenvolve os primeiros sintomas inespecíficos da fase prodrômica, já é possível reconhecer a presença do HBV no corpo do paciente (pela demonstração de HBsAg positivo).

5.2- O Período de Incubação (**FIGURA 5**)

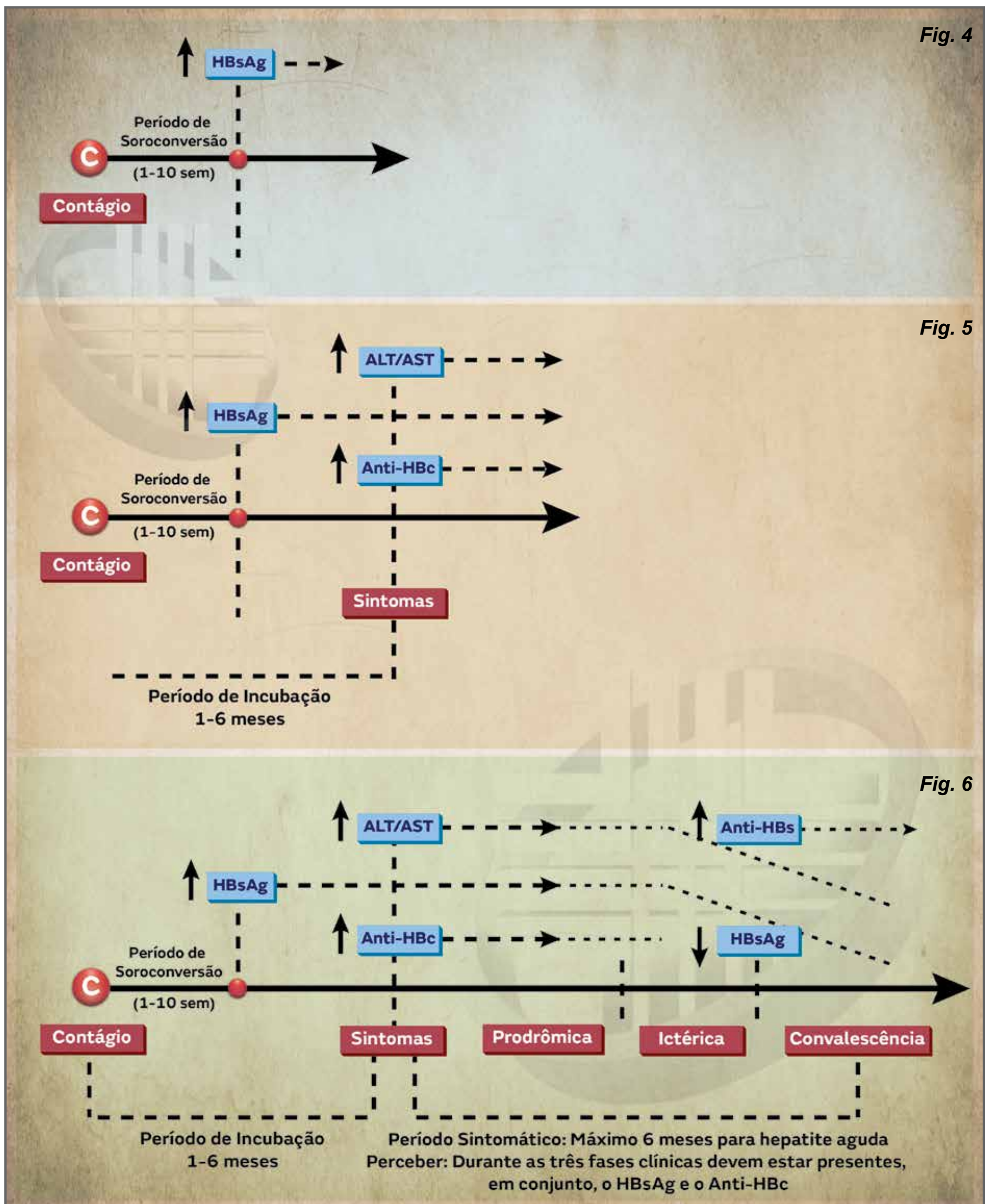
O período de incubação da hepatite B costuma ser de 30-180 dias (média de **4-6 semanas**), podendo variar em função do tamanho do inóculo viral recebido durante o contágio. Quando se iniciam os primeiros sinais e sintomas da hepatite B, dois importantes eventos costumam ser evidentes: o aumento das aminotransferases e o aparecimento do anticorpo contra o antígeno do *core*, o anti-HBc (lembrar que o antígeno “c” não é detectado no soro).

5.3- As Três Fases Clínicas e os Marcadores Sorológicos (**FIGURA 6**)

Inicia-se, então, a fase prodrômica, que costuma durar entre 1 a 2 semanas. Em geral, cada uma das três fases clínicas costuma durar de vários dias a poucas semanas. O **anti-HBc IgM** aparece no soro logo após o HBsAg (1-2 semanas), juntamente com os sintomas da hepatite. Este anticorpo permanece positivo por 4-5 meses. Em conjunto com o HBsAg, compõe os dois marcadores sorológicos mais importantes para o diagnóstico de hepatite B aguda. O **anti-HBc IgG** aparece pouco tempo depois do IgM, permanecendo positivo indefinidamente, mesmo que ocorra cura (cicatriz sorológica) ou cronificação da doença.

Com o surgimento do anticorpo contra o antígeno de superfície – anti-HBs –, inicia-se a fase de convalescência, marcada pela queda progressiva das aminotransferases e redução da icterícia e dos sintomas sistêmicos. Este anticorpo surge em média 1-2 meses após o início dos sintomas, logo depois ou algumas semanas depois da negatização do HBsAg. Tal período é chamado de “janela imunológica”, justificando um diminuto grupo de pacientes com hepatite B aguda HBsAg negativo.

A melhora do quadro agudo da hepatite B e a evolução para a cura dependem fundamentalmente da capacidade do indivíduo em produzir de forma satisfatória o anti-HBs. Se não houver a produção deste anticorpo dentro de seis meses, o paciente se torna portador assintomático ou desenvolve hepatite B crônica – em outras palavras, a presença do HBsAg por mais de **seis meses** significa cronificação da infecção.



E o antígeno “e”?

O antígeno “e” (HBeAg) é produzido quando o vírus se replica intensamente, durante a fase sintomática da hepatite B e durante um período um pouco inferior ao HBsAg. Quanto maior for o estado de replicação viral, mais facilmente se encontrará este antígeno, e também mais infectividade terá o soro que o contém. Com o passar do tempo, o organismo tende a suprimir a replicação viral, e passa a ser detectado no soro o anticorpo contra o antígeno “e” (anti-HBe). Se houver cura do quadro de hepatite B, o anti-HBe permanece positivo evidenciando um passado de replicação viral.

Para manejo diagnóstico de um paciente icterico, quando o objetivo é a interpretação de um quadro provável de hepatite B, o HBeAg e o anti-HBe não têm tanta importância quanto os marcadores HBsAg, anti-HBc e anti-HBs, discutidos acima. Existem situações especiais, entretanto, nas quais toda a atenção deve estar voltada para a pesquisa do HBeAg. É o caso da hepatite B crônica, ao definir as suas fases evolutivas, que orientam o tratamento (ver capítulo 3).

6- Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da hepatite B dependem da idade em que ocorre a infecção, do nível de replicação viral e do estado imune do paciente. Também dependem da forma evolutiva adotada pela hepatite (ver adiante). Em geral, na hepatite B aguda, os sintomas costumam ser mais intensos quando comparados com os da hepatite A ou C. Normalmente, tendem a surgir durante a fase de replicação viral e desaparecer na fase não replicativa.

A infecção perinatal ou mesmo durante a infância está associada a um quadro clínico geralmente mais branda, oligo ou assintomático (sem icterícia), embora com elevado risco de cronicidade. Em adultos, ao contrário, a infecção pelo vírus B geralmente determina sintomas proeminentes (com icterícia), mas com pouca chance de cronicidade. Em idosos a hepatite B aguda tende a ser mais grave.

6.1- Formas Evolutivas da HB Aguda

A hepatite B pode se apresentar nas seguintes formas clínico-evolutivas (**Tabela 3**).

Tab. 3

FORMAS DE EVOLUÇÃO AGUDA DA HEPATITE B	
EVOLUÇÃO AGUDA BENIGNA	Assintomática Anictérica Ictérica Recorrente / Recrudescente Colestática
EVOLUÇÃO AGUDA GRAVE	Hepatite Fulminante Hepatite Subaguda

6.1.1- Hepatites Agudas Benignas

Assintomática: observa-se apenas o aumento das aminotransferases e dos marcadores sorológicos de hepatite B.

Anictérica: como em geral é a icterícia o sinal que denuncia clinicamente a presença de hepatite, as formas anictéricas costumam se manifestar apenas com os sintomas da fase prodrômica, sendo na maioria das vezes confundidas com um “quadro gripal”. Uma “gripe” com aminotransferases acima de 500 U/L indica hepatite viral anictérica... Alguns pacientes manifestam clinicamente a hepatite apenas como um quadro similar à “doença do soro”, com febre, *rash* e poliartrite simétrica distal.

Ictérica: clássica, de fácil diagnóstico.

Recorrente / Recrudescente: caracterizada laboratorialmente por novas elevações das aminotransferases em pacientes que já haviam melhorado e normalizado essas enzimas (recorrente), ou então que vinham caminhando para tal (recrudescente). Estes episódios só são percebidos clinicamente se houver também novo aumento de bilirrubinas, com retorno ou reacentuação da icterícia. Podem existir várias recorrências ou recrudescências de uma hepatite B aguda, mas, por definição, estas acontecem somente dentro dos primeiros seis meses de doença (se passar disso a hepatite deixa de ser “aguda” e se torna “crônica”).

Colestática: algumas vezes, no curso de uma hepatite B aguda icterícia, os pacientes desenvolvem um padrão clínico e laboratorial bastante semelhante ao das icterícias colestáticas

clássicas, com intensa acolia fecal e prurido, associado ao aumento progressivo da bilirrubina direta, fosfatase alcalina e gama-GT. A inversão do padrão de lesão hepatocelular para o de colestase se completa com uma tendência à redução das aminotransferases. Em relação à colestase, o prognóstico é bom, raramente ultrapassando 6 meses. Este quadro, vale lembrar, é mais característico da hepatite A!

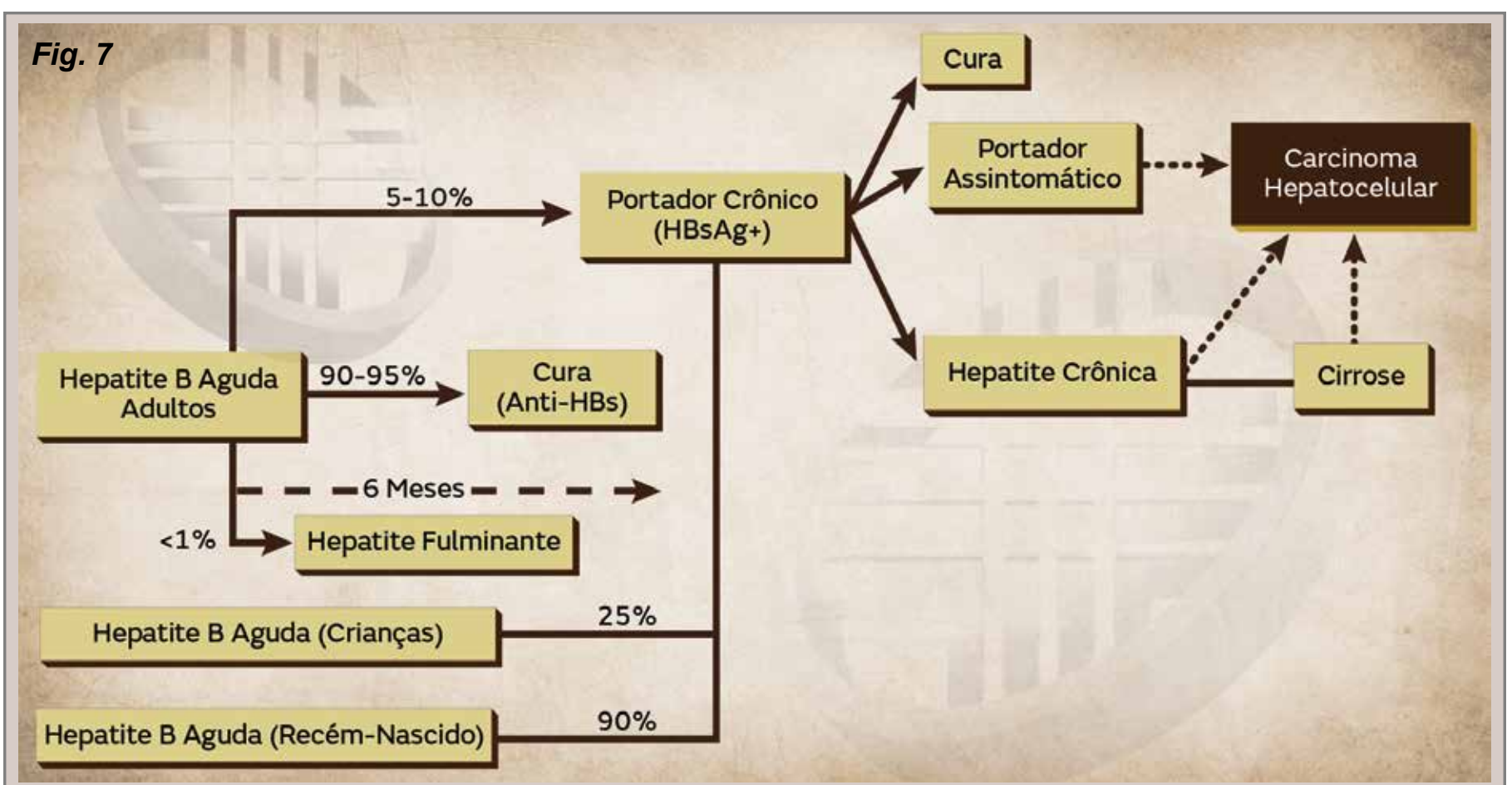
6.1.2- Hepatite Aguda Grave: Hepatite Fulminante

Ocorre em 1% dos casos. Uma hepatite será considerada “fulminante” quando evoluir para encefalopatia hepática (por insuficiência hepática) num período de **8 semanas a partir do início do quadro clínico**. Este assunto será abordado com detalhes no último capítulo desta apostila...

Clinicamente, o início de uma evolução ruim é com frequência prenunciado pela acentuação dos sintomas gastrointestinais durante a fase icterícia e do surgimento de febre persistente. A própria icterícia também se intensifica, e o fígado experimenta uma redução de seu volume à palpação abdominal. A partir de então surgem gradualmente os sintomas de insuficiência hepática, como *flapping*, distúrbios eletrolíticos, distúrbios da consciência e outros descritos com maiores detalhes no capítulo específico. As aminotransferases tendem a sofrer *redução* de seus níveis séricos, e pode haver leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda.

Laboratorialmente, a hepatite fulminante se caracteriza por extensa necrose do parênquima hepático, com desenvolvimento precoce dos anticorpos anti-HBs, anti-HBc e anti-HBe, e desaparecimento dos antígenos virais correspondentes. “A gravidade do dano hepático está intimamente relacionada com a velocidade de desaparecimento do HBV”... O anti-HBc IgM é encontrado em altíssimos títulos.

A letalidade da hepatite B fulminante chega a 50-60%. Nos pacientes que sobrevivem, entretanto, a negatização do HBsAg é a regra, e costuma ser acompanhada pela regeneração completa da estrutura hepática, com normalização de suas funções.



A hepatite B crônica será abordada em toda sua complexidade no capítulo seguinte...

6.2- Manifestações Extra-Hepáticas

Sintomas extra-hepáticos são encontrados em 10 a 20% dos pacientes com hepatite B, especialmente os portadores da forma crônica. Seu surgimento parece estar relacionado à circulação de imunocomplexos contendo antígenos virais e anticorpos do hospedeiro. As principais manifestações extra-hepáticas serão descritas nos próximos parágrafos, mas pode haver também mononeurite, mielite, síndrome de Guillain-Barré, púrpura de Henoch-Schönlein (em crianças), pericardite e pleurite.

6.2.1- Poliarterite Nodosa (PAN):

A relação entre hepatite B e esta forma de vasculite necrosante sistêmica se baseia no fato de que cerca de **30%** dos portadores de PAN apresentam positividade para o HBsAg. Os imunocomplexos envolvendo antígenos do HBV e os anticorpos dirigidos contra eles parecem mediar, nestes casos, a agressão à parede vascular.

6.2.2- Glomerulonefrite:

A GNDA relacionada à hepatite B é mais frequentemente observada em crianças. Apesar de terem sido descritas lesões glomerulares do tipo membranoproliferativa ou mesmo nefropatia por IgA, a **glomerulonefrite membranosa** é a forma histopatológica mais comumente encontrada. A lesão é mediada pela deposição de imunocomplexos e componentes do complemento na membrana basal glomerular e no mesângio. É interessante salientar que a doença hepática tende a ser *leve* nos pacientes que desenvolvem glomerulonefrite... Em crianças, a lesão renal costuma regredir espontaneamente entre 6 meses a 2 anos. Em adultos, por outro lado, a lesão glomerular pode assumir um curso insidiosamente progressivo em um terço dos casos, culminando em insuficiência renal (com 10% necessitando de diálise). A corticoterapia não é eficaz e pode potencializar a replicação viral. O uso de interferon é capaz de induzir remissões.

6.2.3- Acrodermatite Papular (Doença de Gianotti):

A doença de Gianotti (**FIGURA 8**) se manifesta como uma erupção maculopapular, eritematosa, não pruriginosa e simétrica sobre a face, membros e nádegas, que costuma persistir por 15 a 20 dias. As mucosas são poupadas e é comum o surgimento de adenopatia inguinal e axilar. Esta acrodermatite é extremamente associada à circulação do HBsAg em crianças, especialmente aquelas com menos de 4 anos de idade. As evidências clínicas de lesão hepatocelular podem coincidir com o início das manifestações cutâneas, ou, mais comumente, se iniciam quando a dermatite começa a melhorar.



7- Diagnóstico: a Interpretação dos Marcadores

Ao analisarmos os “marcadores sorológicos para hepatite B”, é importante mantermos uma ordem sequencial para interpretação do resultado. Em primeiro lugar devemos verificar o mais precoce e importante antígeno da hepatite B, o HBsAg. A seguir, observamos o anti-HBc, mantendo especial atenção para as frações IgG e IgM. **O diagnóstico da hepatite B aguda depende apenas do HBsAg e do anti-HBc IgM.** O anti-HBs, o HBeAg e anti-HBe, como já dito, só costumam ter importância em situações especiais.

7.1- HBsAg Positivo...

A positividade para este antígeno indica a presença do HBV no organismo, sendo compatível com as seguintes situações clínicas:

- 1- **Hepatite B aguda**
- 2- **Hepatite B crônica**
- 3- **Estado de portador assintomático do vírus**

7.2- HBsAg Negativo...

A negatividade do HBsAg torna bastante improvável, mas **não exclui a possibilidade de hepatite B**. Isso porque existe um momento no curso da infecção aguda, geralmente no final da fase icterica, em que o HBsAg pode começar a circular em níveis indetectáveis ou estar realmente ausente. Tal situação é conhecida como “**janela imunológica**” e justifica a presença de um resultado negativo (na verdade falso-negativo) para este antígeno, em um paciente possuidor do HBV. Outra explicação para a hepatite B aguda HBsAg negativa é a presença de níveis muito baixos, aquém da sensibilidade do exame sorológico, ou ainda, infecção por um

“mutante de escape” (ver adiante). Esta condição vem sendo chamada atualmente de “hepatite B oculta”. Acredita-se que cerca de **1-5%** dos portadores de infecção ativa pelo vírus B possuem infecção “oculta”. Ou seja, podemos dizer que a sensibilidade do HBsAg é de 95-99 % para o diagnóstico da hepatite B.

7.3- HBsAg Positivo ou Negativo / Anti-HBc (IgM) Positivo...

Se o HBsAg estiver positivo, então o próximo passo deve ser a observação do anti-HBc. Se houver positividade de IgM (proteína de fase aguda) para o anti-HBc, está fechado o diagnóstico de hepatite B aguda. Se o paciente for negativo para HBsAg e positivo para IgM anti-HBc, deve ser considerado na janela imunológica para o antígeno de superfície, e o diagnóstico de hepatite B aguda recente também deve ser firmado.

Resumindo, o encontro de **IgM anti-HBc fecha o diagnóstico de hepatite B aguda**, quaisquer que sejam os resultados dos outros marcadores.

7.4- HBsAg Positivo / Anti-HBc (IgM) Negativo - (IgG) Positivo...

Já sabemos que a positividade para o HBsAg indica a presença do HBV no organismo. O anti-HBc positivo apenas para IgG só nos deixa a possibilidade de hepatite B crônica.

A presença de HBsAg positivo por um período superior a 6 meses define o estado de portador crônico do HBV. Entretanto, muitas vezes, não temos este dado cronológico, o que torna necessário a avaliação de outros parâmetros. Frequentemente, apenas a histologia é esclarecedora...

7.5- HBsAg Negativo / Anti-HBc (IgM) Negativo - (IgG) Positivo...

Quando temos somente o **anti-HBc IgG positivo**, ficamos com a seguinte dúvida: será que o paciente é possuidor de hepatite B crônica e o HBsAg está falsamente negativo (porque circula em níveis muito baixos), ou será que o

HBsAg está realmente ausente, e a presença da IgG representa apenas uma infecção por vírus B antiga, já completamente curada, numa espécie de cicatriz imunológica?

Para responder a esta pergunta, devemos observar o último marcador, o **anti-HBs**. Não é o anti-HBs que determina a evolução para a cura? Ora, se este anticorpo estiver presente (IgG anti-HBc + / anti-HBs +), é sinal que o paciente teve sim um episódio de hepatite no passado, mas curou-se completamente e adquiriu imunidade (“**cicatriz imunológica**”). Por outro lado, se este anticorpo estiver ausente (IgG anti-HBc + / anti-HBs -), nos restam duas possibilidades: o paciente tem **hepatite B crônica** ou o paciente teve hepatite B curada há muito tempo, quando eventualmente o anti-HBs desaparece e o anti-HBc IgG se mantém. Somente a pesquisa do DNA viral poderá esclarecer essa dúvida...

7.6- HBsAg Negativo / Anti-HBc (IgM) Negativo - (IgG) Negativo / Anti-HBs Positivo...

A negatividade para todos os antígenos e anticorpos para hepatite B, exceto para o anti-HBs, só pode ser conseguida por meio de imunização vacinal. Ou seja, o paciente nunca teve a infecção ou mesmo contato com o vírus ativo, apenas foi vacinado (a vacina contém somente o antígeno “s” recombinante), e produziu anticorpos anti-HBs que conferem imunidade contra esta condição.

7.7- Resultados Conflitantes (Sorologias Aberrantes)...

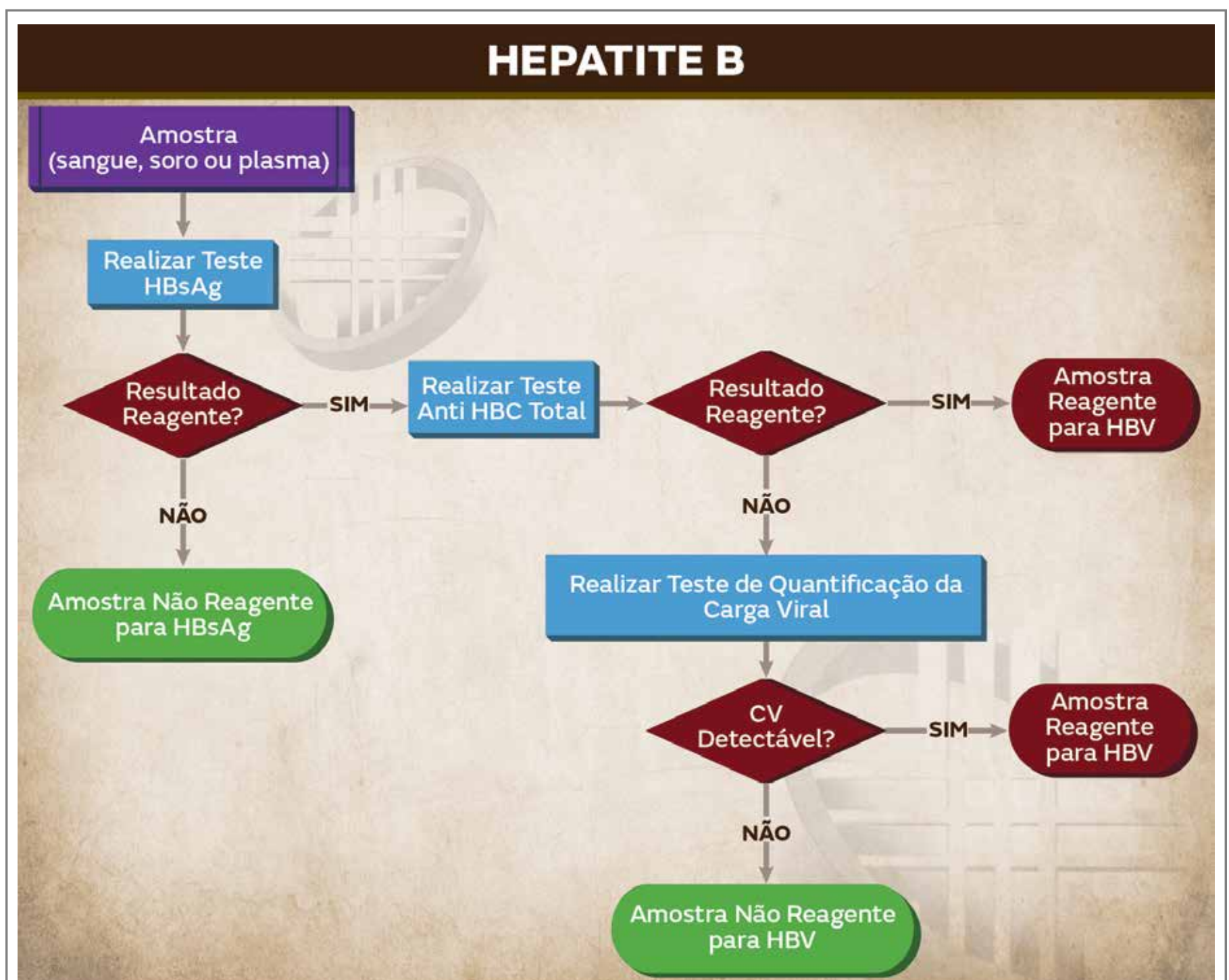
Algumas vezes nos deparamos com resultados de marcadores sorológicos que não fazem sentido lógico, que não combinam. Devemos estar sempre atentos para a possibilidade de erro laboratorial. Imaginem o seguinte achado: HBsAg positivo e anti-HBc IgG e IgM negativos... **Na infecção pelo vírus B, o anti-HBc tem que ser positivo!!!** Quando se encontra HBsAg e anti-HBs concomitante positivos, devemos pensar, além de erro laboratorial, em infecção por diferentes tipos de HBsAg ou em anti-HBs não neutralizante (mutante por escape) – ver adiante.

Tab. 4 SIGNIFICADO DOS PRINCIPAIS MARCADORES SOROLÓGICOS DA HEPATITE B

HBsAg	Partícula do próprio vírus, é o principal marcador da hepatite B. Aparece no soro antes do desenvolvimento de qualquer sintoma. Sua negatificação gradual, pelo surgimento de um anticorpo que o “neutraliza” (anti-HBs), determina o início da fase de convalescença e da cura. Quando persiste por mais de 6 meses, caracteriza a cronificação. Seu achado no soro indica existência de hepatite B (aguda ou crônica).
Anti-HBc (IgM)	Diagnostica hepatite B aguda.
Anti-HBc (IgG)	Após um quadro de hepatite, permanece no soro por um período prolongado, indeterminado. Pode ser uma “ cicatriz sorológica ” de uma hepatite B curada, ou pode estar presente na hepatite B crônica.
HBeAg	É produzido em larga escala durante a replicação viral. Assim, traduz replicação ativa e infectividade.
Anti-HBe	Indica baixa replicação viral. Pouca infectividade.
Anti-HBs	Seu surgimento “neutraliza” o HBsAg, determinando o início da convalescença e evolução para a cura. Os indivíduos que não produzem este anticorpo permanecem HBsAg positivos e experimentam hepatite B crônica.

Tab. 5

PRINCIPAIS SITUAÇÕES NA PRÁTICA CLÍNICA E SUA INTERPRETAÇÃO	
<p>HEPATITE B AGUDA (Fase Inicial)</p> <p>HBsAg + anti-HBc (IgM)+ / (IgG)- anti-HBs - HBeAg + anti-HBe -</p>	<p>HEPATITE B AGUDA (Fase Tardia)</p> <p>HBsAg + anti-HBc (IgM)+ / (IgG)+ anti-HBs - HBeAg - anti-HBe +</p>
<p>HEPATITE B AGUDA (Janela Imunológica)</p> <p>HBsAg - anti-HBc (IgM)+ / (IgG)+ anti-HBs - HBeAg - anti-HBe -/+</p>	<p>HEPATITE B CRÔNICA (Em Replicação)</p> <p>HBsAg + anti-HBc (IgM)- / (IgG)+ anti-HBs - HBeAg + anti-HBe -</p>
<p>HEPATITE B CRÔNICA (Janela Imunológica)</p> <p>HBsAg - anti-HBc (IgM)- / (IgG)+ anti-HBs - HBeAg -/+ anti-HBe +/-</p>	<p>HEPATITE B CRÔNICA (Não Replicativa)</p> <p>HBsAg + anti-HBc (IgM)- / (IgG)+ anti-HBs - HBeAg - anti-HBe +</p>
<p>VACINAÇÃO PRÉVIA</p> <p>HBsAg - anti-HBc (IgM)- / (IgG)- anti-HBs + HBeAg - anti-HBe -</p>	<p>CICATRIZ IMUNOLÓGICA</p> <p>HBsAg - anti-HBc (IgM)- / (IgG)+ anti-HBs + HBeAg - anti-HBe +/-</p>



Fluxograma “padrão” para o diagnóstico laboratorial de infecção pelo vírus B. Este fluxograma identifica pacientes com infecção aguda ou crônica. Por empregar testes que detectam anticorpos, ELE NÃO DEVE SER USADO EM MENORES DE 18 MESES (pois os anticorpos podem ser oriundos da mãe) NEM EM IMUNODEPRIMIDOS (que podem não produzir anticorpos).

7.8- Determinação do DNA do HBV

A detecção do DNA viral no sangue, através da técnica de PCR em tempo real (reação em cadeia da polimerase), é o método mais sensível para se avaliar sua replicação. No soro, os níveis de DNA se correlacionam bem com a carga viral e podem ser úteis em casos selecionados, como na avaliação da terapêutica, no diagnóstico difícil (em que as demais provas não apontam para hepatite B) e na triagem dos participantes de programas de transplantes hepáticos. Na hepatite B fulminante, o HBsAg poderá estar indetectável no soro em consequência da intensa resposta imune contra o HBV. Neste caso, a detecção do DNA viral por PCR pode ser útil.

8- Estratégia Diagnóstica Atual

No final de 2015, o Ministério da Saúde publicou um *Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais*, documento que tem como objetivo padronizar a realização de exames laboratoriais para hepatite viral no Brasil. Um dos motivos que levou o governo a produzir o referido manual é a grande frequência com que os médicos solicitam a pesquisa de hepatite de forma inadequada...

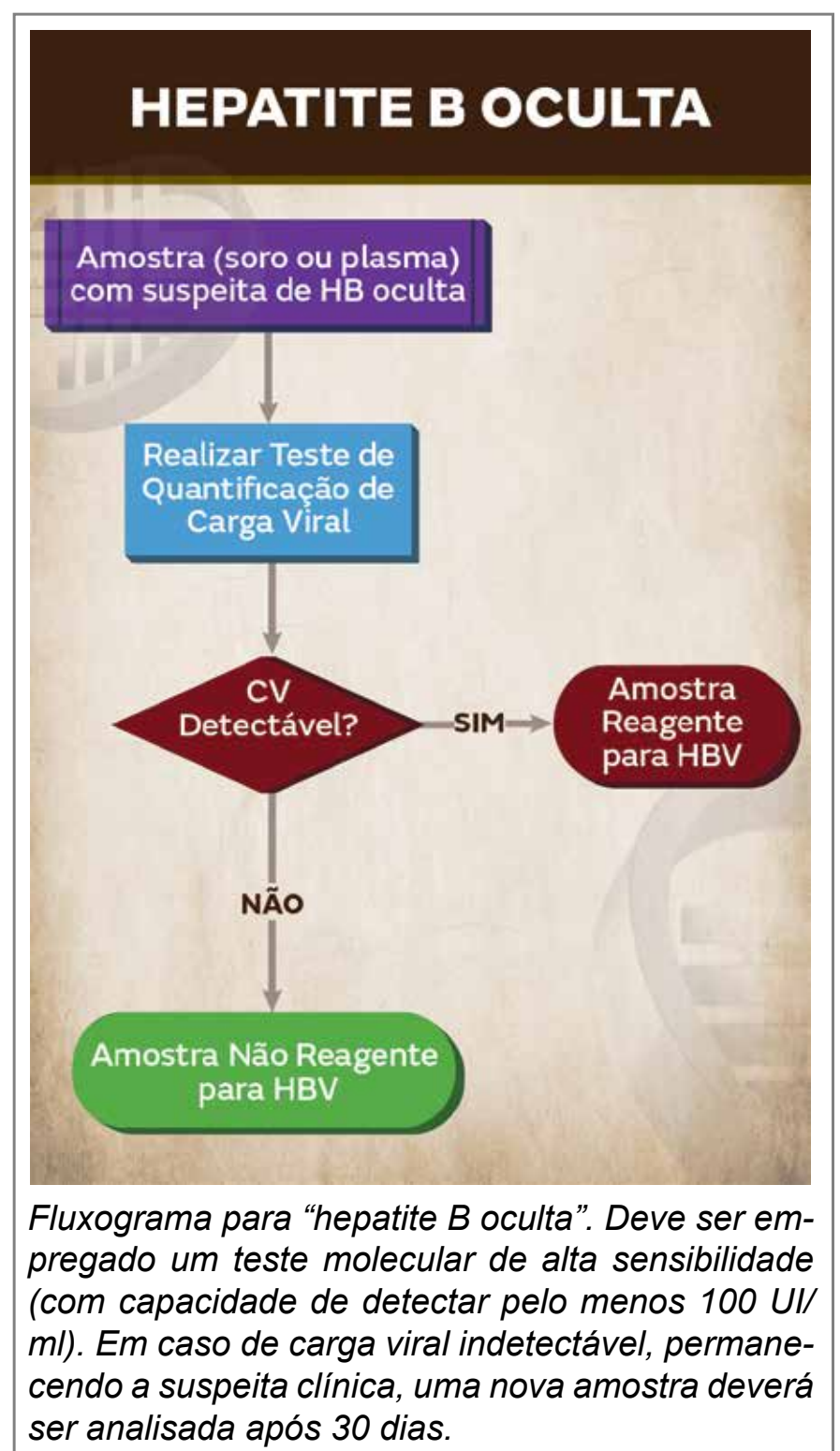
É muito comum, por exemplo, encontrar pedidos como “sorologia para hepatite” ou “pesquisa de hepatites virais”, sem a especificação dos exatos marcadores sorológicos que se quer pesquisar! Com isso, os laboratórios acabavam seguindo rotinas heterogêneas e inconstantes, não raro igualmente inadequadas, o que gera desperdício de recursos!!! A padronização definida pelo MS pretende orientar os médicos e, principalmente, os laboratórios, num algoritmo diagnóstico racional e custo-efetivo. A não ser que no pedido médico constem os marcadores, a pesquisa de infecção pelo vírus B deverá seguir o fluxograma “padrão” apresentando acima.

Perceba que um laudo positivo neste fluxograma permite afirmar apenas que *existe infecção ativa pelo vírus B*, sem especificar se a mesma é aguda ou crônica (HBsAg+ e anti-HBc total+ ou HBsAg+ e HBV-DNA+). Assim, se a suspeita for de hepatite B aguda, devemos confirmá-la com o **anti-HBc IgM**... Como vimos, a persistência de HBsAg+ por mais de 6 meses define infecção CRÔNICA pelo vírus B.

Existem situações onde o fluxograma padrão pode não detectar a doença (“falso-negativo”)... São elas: (1) pacientes em hemodiálise, (2) coinfeção com HCV, (3) usuários de drogas injetáveis, (4) mutações no HBsAg. Indivíduos enquadrados nestas categorias têm chance aumentada de possuir “**hepatite B oculta**”, isto é, hepatite B ativa, mas com HBsAg indetectável.

Como proceder diante da suspeita de hepatite B oculta? Resposta: seguindo o fluxograma do Ministério da Saúde para “pesquisa de hepati-

te B oculta”. Este fluxograma deverá ser realizado sempre que no pedido médico constar “pesquisa de hepatite B oculta”.



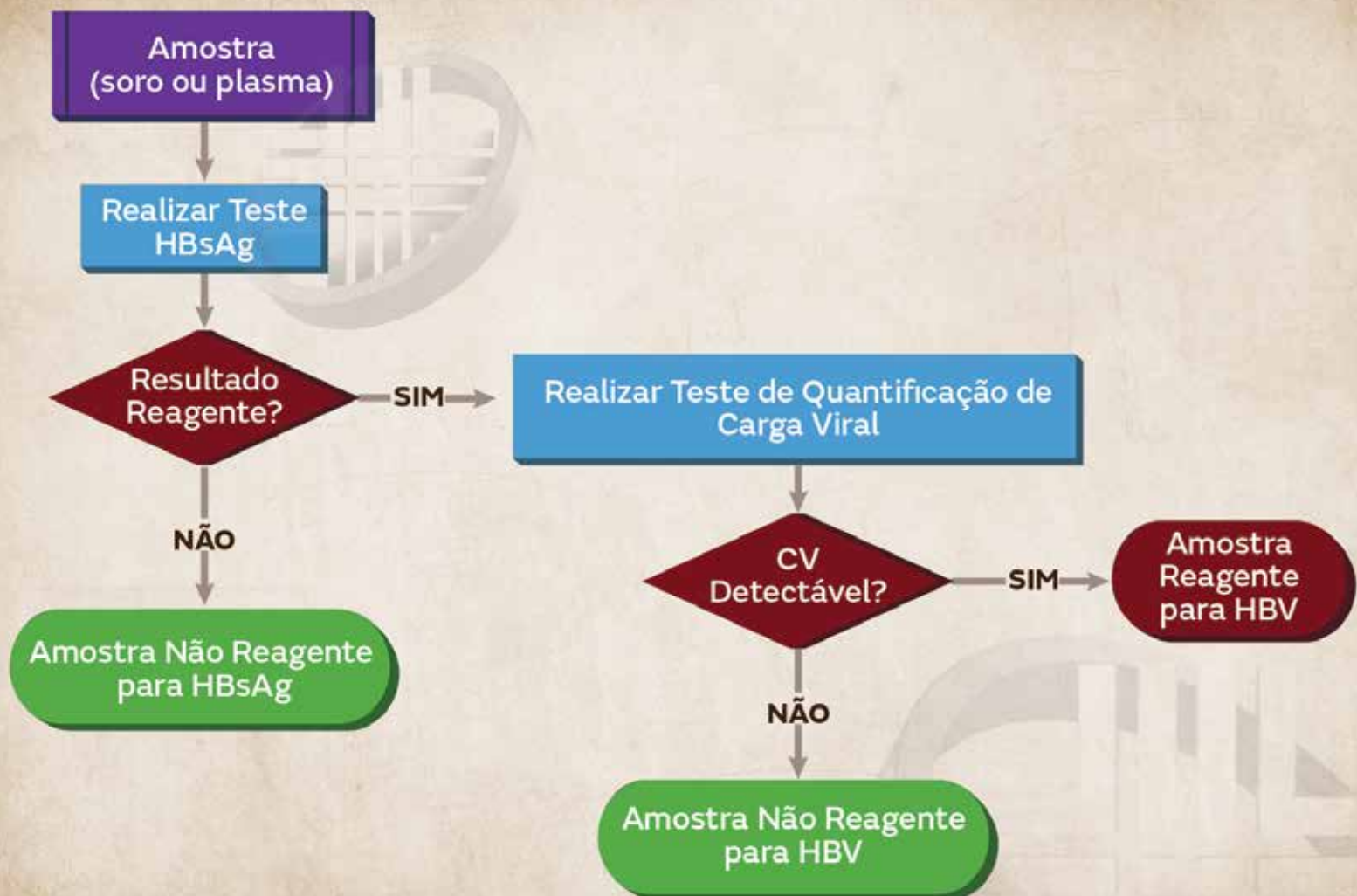
E nos pacientes com menos de 18 meses de vida, como confirmar o diagnóstico? Resposta: seguindo o fluxograma do Ministério da Saúde para “pesquisa de hepatite B em menores de 18 meses”.

- Testes Rápidos (TR)

Recentemente foram incorporados ao SUS dois **Testes Rápidos**: um para hepatite B (que detecta apenas o HBsAg) e outro para hepatite C (que detecta apenas anticorpos anti-HCV). O objetivo é ampliar o acesso ao diagnóstico dessas doenças, principalmente em cenários desprovidos de infraestrutura laboratorial ou quando um diagnóstico imediato for desejável. As indicações oficiais para a sua realização estão dispostas na **Tabela 6**. Esses testes podem ser feitos em amostras de soro, plasma ou sangue total, sendo esta última preferível, já que permite a análise do sangue coletado por punção da polpa digital, fornecendo o resultado na presença do paciente (o que evita a possibilidade de troca de amostras).

Ressalte-se que, na realidade, os testes rápidos são testes de *screening*, isto é, quando positivos deverão ser complementados por exames adicionais. Assim, um resultado positivo em qualquer um dos TR demanda o encaminhamento do paciente para o serviço de saúde. No caso da hepatite B, escolheremos o fluxograma adequado à idade do paciente; no caso da hepatite C, veremos adiante como proceder.

HEPATITE B MENORES DE 18 MESES



Fluxograma para “hepatite B em menores de 18 meses”. Indicado para indivíduos nascidos de mães HBsAg+. Em caso de carga viral indetectável, permanecendo a suspeita clínica, uma nova amostra deverá ser analisada após 30 dias.

Cumpre salientar que um resultado negativo, por outro lado, não necessariamente descarta a possibilidade de infecção... Persistindo a suspeita clínica, uma nova amostra deverá ser coletada após 30 dias para a realização de um novo teste. Se o teste apresentar resultado “*inválido*”, deve-se repeti-lo imediatamente, utilizando um lote diferente.

Por detectar apenas o HBsAg, o teste rápido para hepatite B pode ser feito em pacientes de qualquer idade (incluindo < 18 meses) e com qualquer *status* imunológico (incluindo imunodeprimidos). Os mesmos fatores de risco para resultado “falso-negativo” citados anteriormente também se aplicam ao TR (risco de “hepatite B oculta”): (1) pacientes em hemodiálise, (2) coinfeção com HCV, (3) usuários de drogas injetáveis, (4) mutações no HBsAg.

9- Os Exames Laboratoriais Inespecíficos

O **hemograma** não costuma estar alterado ou, quando se altera, revela discreta leucopenia com linfocitose, achado comum nas infecções virais em geral. Na fase aguda, a linfocitose pode ser acompanhada por um grande número de linfócitos “atípicos”. Se a evolução da hepatite for fulminante, ao contrário, pode sobrevir leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda (aumento nas formas jovens de neutrófilo, como os *bastões*). A **VHS** é caracteristicamente normal.

A dosagem sérica das enzimas **ALT** (TGP) e **AST** (TGO) é muito importante para o diagnóstico e acompanhamento de um processo de lesão hepatocelular. Normalmente, as aminotransferases já se encontram elevadas quando do aparecimento dos sintomas. Em geral, os níveis dessas enzimas devem ser monitorados quinzenalmente em pacientes com hepatite B aguda. A AST pode ser encontrada nos hepatócitos (é uma enzima mitocondrial), mas também está presente em outros tecidos como músculo esquelético, miocárdio, vesícula biliar e rins. Assim, sua elevação no sangue não necessariamente indica lesão dos hepatócitos. O aumento da ALT, por outro lado, costuma se correlacionar bem com a lesão do parênquima hepático.

O aumento das **bilirrubinas** pode significar lesão hepatocelular ou colestase, havendo, nestas condições, predomínio da fração direta. A **fosfatase alcalina** e a gama-glutamil-transpeptidase (**gama-GT**) são enzimas que caracteristicamente se elevam bastante nas icterícias colestáticas. Na lesão hepatocelular, podemos encontrar um aumento normalmente discreto dessas enzimas. A eletroforese de proteínas não costuma revelar alterações nas hepatites B agudas, mas podem evidenciar hipergamaglobulinemia nas formas crônicas desta condição, principalmente na vigência de cirrose.

As alterações laboratoriais que acompanham um quadro de insuficiência hepática aguda serão descritas em capítulo próprio.

Tab. 6

INDICAÇÕES DE TESTE RÁPIDO NO DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS

1. Regiões de difícil acesso e sem infraestrutura laboratorial.
2. Programas do Ministério da Saúde (Rede Cegonha, PSF, Consultório na Rua, Quero Fazer, entre outros).
3. Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) e Unidades de Testagem Móvel (UTM).
4. Segmentos populacionais flutuantes.
5. Populações vulneráveis:
 - **Hepatite B:** homossexuais masculinos, profissionais do sexo, usuários de drogas, presidiários, moradores de rua, indígenas, quilombolas, indivíduos nascidos em áreas endêmicas;
 - **Hepatite C:** indivíduos com idade > 45 anos, indivíduos com história de hemotransfusão, transplante de órgãos, compartilhamento de material de injeção e/ou hemodiálise.
6. Comunicantes de pessoas vivendo com hepatites virais.
7. Acidentes biológicos ocupacionais.
8. Gestantes não testadas no pré-natal, cuja idade gestacional não garanta o recebimento do resultado do teste convencional antes do parto.
9. Parturientes e puérperas não testadas no pré-natal, ou cujo resultado não seja conhecido no momento do parto.
10. Abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional.
11. Laboratórios com pequeno volume de exames para hepatite.
12. Vítimas de violência sexual.
13. Portadores de outras DST.
14. Outras situações especiais que possam ser definidas pelos órgãos reguladores.

10- Mutantes

10.1- Mutantes na Região *Pré-Core*

Com razoável frequência, o vírus da hepatite B adquire mutações durante o seu processo replicativo. Uma das mais importantes e conhecidas é a que ocorre na região *pré-core* do DNA, levando a uma falha na expressão do antígeno “e” (HBeAg).

Esta mutação se associa à ocorrência de hepatite aguda fulminante e exacerbações de quadros de hepatites crônicas pelo HBV, produzindo maiores graus de morbidade e mortalidade que os observados nas infecções pelo HBV selvagem. Dito de outro modo, *o mutante pré-core é uma variante mais agressiva do vírus B!*

Os vírus que carregam esta mutação se replicam intensamente sem aumentar os níveis de HBeAg. Logo, a replicação viral é elevada mesmo na presença do anti-HBe.

Assim, a presença de HBV mutante *pré-core* deve ser suspeitada na vigência de HBsAg positivo (por mais de seis meses), HBeAg negativo, anti-HBe positivo e *aminotransferases* elevadas. Nesta situação, a pesquisa quantitativa do DNA-HBV poderá detectar altos níveis de carga viral, a despeito da ausência de HBeAg detectável no soro.

10.2- Mutantes por Escape

São vírus que sofreram alteração no HBsAg, impedindo a atividade neutralizante do anti-HBs (ficando resistentes a ele). Estes pacientes podem apresentar altos títulos de anti-HBs na presença do HBsAg, ou mesmo desenvolver hepatite B sem positivar o HBsAg (positivando apenas o anti-HBc, IgM ou IgG, dependendo se a hepatite for aguda ou crônica).

11- Profilaxia

11.1- Imunização Ativa (Vacina)

A primeira dose da vacina contra hepatite B deve ser feita logo após o nascimento (de preferência nas primeiras 12h de vida), utilizando a **vacina recombinante monovalente** (isto é, aquela que protege apenas contra a hepatite B). A partir do segundo mês de vida a criança deverá receber 3 doses da vacina pentavalente (DTP/HB/Hib), com intervalo de 60 dias entre cada aplicação. No total, então, serão 4 doses de imunização contra o HBV para todas as crianças...

Vacinação Universal da Criança

Quando fazer: sempre – faz parte do calendário vacinal.

1ª dose: ao nascimento (até 12h) – vacina *monovalente*;

2ª dose: 2º mês de vida – vacina *pentavalente*;

3ª dose: 4º mês de vida – vacina *pentavalente*;

4ª dose: 6º mês de vida – vacina *pentavalente*.

A profilaxia da hepatite B no recém-nascido é de fundamental importância, já que a chance de cronificação da infecção nessa faixa etária é altíssima: 90% dos casos. Estudos têm mostrado uma queda na incidência de hepatocarcinoma (um câncer relacionado ao vírus B) nos países que adotaram a vacinação universal.

A partir de 2016 o Ministério da Saúde passou a liberar a vacina contra hepatite B para **todas as pessoas, independentemente de idade ou condição de vulnerabilidade**. Em adultos e idosos deve se utilizar a vacina monovalente (a pentavalente é contraindicada em pessoas com > 7 anos de idade). A posologia consiste em **3 doses**, ministradas nos **meses 0, 1 e 6...**

Justificativa para a mudança: com o aumento na expectativa e na qualidade de vida dos brasileiros, temos cada vez mais idosos com vida sexual ativa. Neste grupo, a resistência à utilização de preservativos é grande, o que

aumenta os riscos de contrair alguma DST, como a hepatite B...

Vacinação Universal de Adultos e Idosos

Adultos e idosos que não foram previamente imunizados devem receber a vacina. O esquema consiste de 3 doses da vacina monovalente nos tempos 0, 1 e 6 meses.

Ambas as vacinas são feitas com HBsAg recombinante. A soroconversão (produção do anti-HBs) ocorre em cerca de **90%** dos adultos, mas pode ser menos eficaz em obesos, fumantes, idosos e imunodeprimidos. Quando o nível plasmático do anti-HBs é satisfatório (> 10 mUI/ml), a proteção vacinal pode durar > 10 anos.

Não se indica a dosagem do anti-HBs em todos os indivíduos vacinados, pois não se recomenda a aplicação rotineira de doses de reforço da vacina (mesmo que o título de anti-HBs caia abaixo de 10 mUI/ml, existe uma *memória imunológica* capaz de conferir proteção em eventuais exposições futuras ao vírus B). No entanto, a dosagem de anti-HBs no soro e a aplicação de doses de reforço da vacina (para pacientes com títulos de anti-HBs < 10 mUI/ml) podem ser indicadas em “situações especiais”, isto é: *imunodeficientes, profissionais de saúde que sofreram exposição ocupacional, nefropatas em diálise (neste último grupo, podemos acompanhar os níveis de anti-HBs ANUALMENTE)*. O paciente que não faz viragem sorológica mesmo após dois esquemas completos de três doses, é considerado “não respondedor” e suscetível à doença.

Não é necessário, antes da vacinação, uma triagem para identificação daqueles que já tiveram contato com hepatite B, que possam ser anti-HBs positivos, a não ser em adultos que sabidamente compõem os grupos de alto risco (homossexuais, usuários de drogas endovenosas etc).

11.2- Profilaxia da Transmissão Vertical

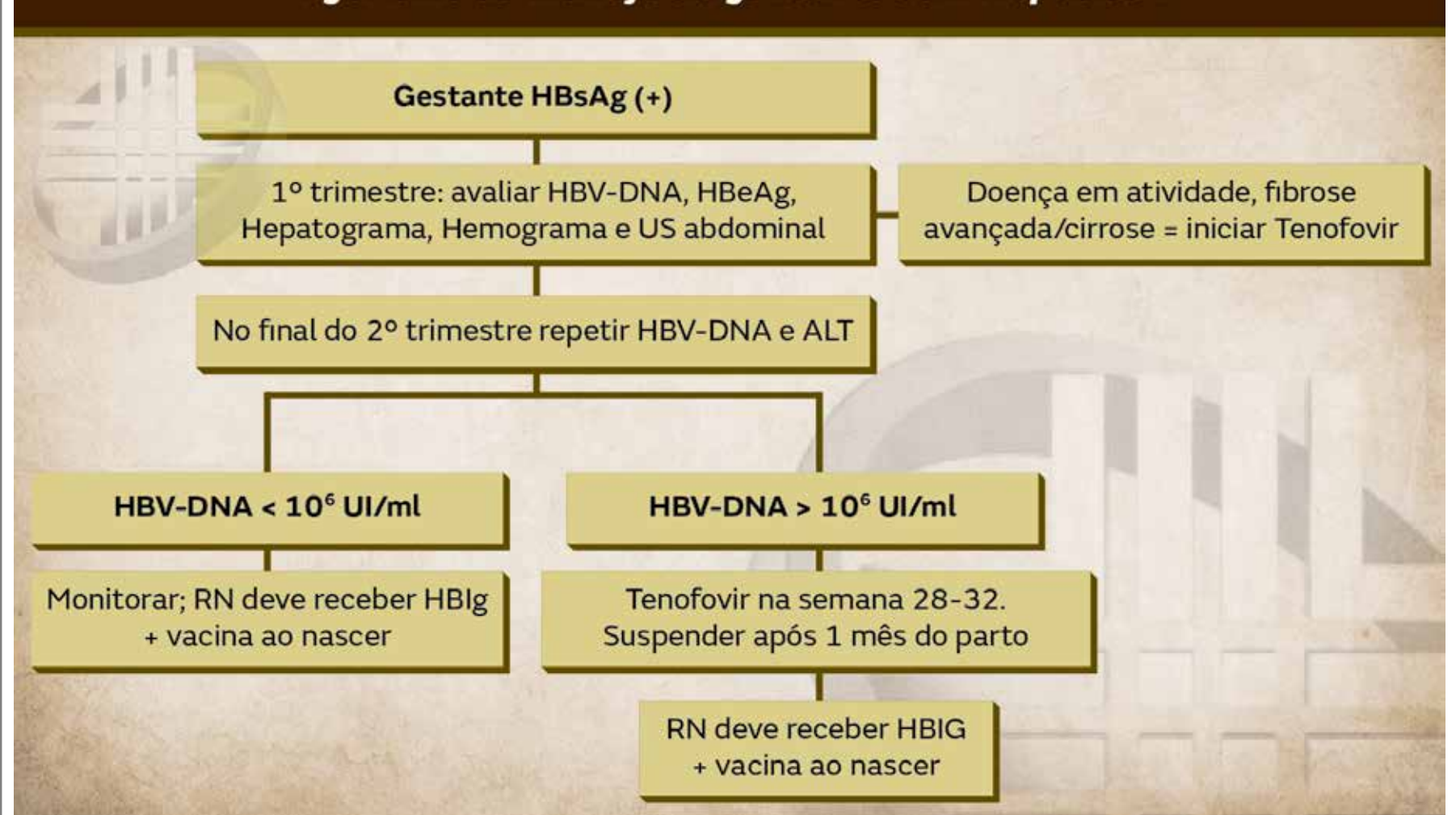
Em 2015, o Ministério da Saúde atualizou suas recomendações para a profilaxia da transmissão vertical do vírus B em recém-nascidos filhos de mães HBsAg+. Agora, em casos selecionados, além da estratégia tradicional (vacina + imunoglobulina para o RN logo após o nascimento) pode-se indicar o uso *temporário* de drogas antivirais na mãe com o intuito de reduzir sua carga viral, mesmo que, de outro modo, a mãe não possua indicação de tratamento (ver capítulo 3). Se a mãe possuir indicação de tratamento, este poderá ser feito desde o início da gestação, lançando mão de drogas não teratogênicas (tenofovir e lamivudina são seguros, com preferência pelo primeiro; interferon é contraindicado; as demais opções ainda estão sendo estudadas).

TODOS os RN's verticalmente expostos ao HBV devem receber *imunização ativa e passiva* logo após o nascimento (de preferência nas primeiras 12h de vida). Para tanto, recomenda-se que ainda na sala de parto seja feita uma dose da vacina monovalente, aliada a uma dose de imunoglobulina específica anti-HBs (HBIg 0,5 ml), pela via intramuscular, em local diferente da aplicação da vacina. Essa estratégia demonstrou reduzir o risco de transmissão perinatal em mais de 90%, porém, quando a mãe tem carga viral muito alta (HBeAg+ ou HBV-DNA $> 10^6$ UI/ml), a eficácia protetora desse esquema pode ser reduzida em até 70%, justificando a falha da profilaxia em 10-15% das vezes.

Logo, é justamente nestas duas situações (HBeAg+ ou carga viral materna $> 10^6$ UI/ml) que estará indicado o uso de **tenofovir** na mãe **a partir da 28ª semana de gestação** (isto é, no terceiro trimestre), podendo a medicação ser suspensa 30 dias após o parto, caso a paciente não tenha indicação de manter o tratamento. O tenofovir é preferencial à lamivudina na profilaxia da transmissão

Hepatite B e gestação

Algoritmo do manejo da gestante com Hepatite B



Obs.: pacientes com HBeAg+ não precisam dosar a carga viral... Neste contexto, assume-se que a carga viral é elevada, indicando-se a profilaxia completa (vacina + HBIg no RN, tenofovir na mãe).

vertical pelo fato de apresentar maior barreira genética em monoterapia, isto é, a chance de surgir resistência do HBV à medicação é menor com o tenofovir do que com a lamivudina... Observe o **algoritmo** de manejo da hepatite B durante a gestação.

Existem controvérsias a respeito de qual seria a via de parto ideal quando a mãe é HBsAg+. Alguns estudos sugeriram que a cesárea realizada antes de a paciente entrar em trabalho de parto é capaz de reduzir a taxa de transmissão vertical... No entanto, esses estudos foram criticados por falhas em sua metodologia, e até o momento **a recomendação oficial é para que a via de parto seja definida por indicações obstétricas, não sendo obrigatório proceder ao parto cesáreo somente por causa da infecção pelo HBV na mãe...** Conforme já explicamos anteriormente, a amamentação também NÃO deve ser suspensa só por causa do HBV...

11.3- Profilaxia Pós-Exposição (Tabela 7)

A HBIg também pode ser aplicada em pacientes não previamente imunizados expostos a material contaminado, ou mesmo potencialmente contaminado. O prazo máximo para administração varia de 7-14 dias, de acordo com o tipo de exposição. A seguir, um quadro resumindo as indicações de imunoglobulina. Vale lembrar que a vacinação ativa deverá ser iniciada juntamente à HBIg nessas situações (completando-se o esquema de três doses).

Tab. 7

INDICAÇÕES DE HBIg NA PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO

- Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção pelo HBV, sem vacinação para hepatite B ou sem resposta após duas séries completas de vacinação (“não respondedores”, isto é, anti-HBs < 10 mUI/ml).
- Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B.
- Vítimas de abuso sexual.
- Imunodeprimido após exposição de risco, mesmo que previamente vacinado.

12- Tratamento

Falaremos sobre tratamento da hepatite B aguda adiante, no Adendo referente ao Protocolo Terapêutico do Ministério da Saúde.

HEPATITE VIRAL C (Aguda)

A capacidade de documentar uma infecção pelos vírus das hepatites A e B tornou claro que muitos casos de hepatite aguda eram causados por um ou mais agentes de outra natureza, designados originalmente “não A, não B”. Um desses agentes, o vírus “C”, foi identificado em 1989, e despontou como o responsável por grande parte dos casos “não A, não B”...

1- O Vírus

O HCV pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*, e é composto por RNA de cadeia simples envolto por um capsídeo proteico contido dentro de um envelope lipídico. Possui diversos genótipos, o que tem extrema relevância prática (diferentes respostas ao tratamento). Já foram descritos 7 genótipos, diversos subtipos e mais de 100 cepas diferentes. O mais frequente em nosso meio é o **genótipo 1** (64,9% dos casos). Os outros genótipos que circulam no Brasil são o 3 (30,2%), o 2 (4,6%), o 4 (0,2%) e o 5 (0,1%). Além das diferenças sorotípicas, o vírus C, tal como o HIV, é extremamente mutagênico, o que torna a criação de uma vacina bastante difícil, e explica também a enorme capacidade que esse vírus tem de “escapar” do sistema imune do hospedeiro...

2- Epidemiologia

No Brasil, a média de idade ao diagnóstico de hepatite C é de **46,3 anos**. Assim como a hepatite B, a hepatite C também predomina no sexo masculino, porém, ao contrário do que se observa em relação à hepatite B, aqui são *os homens que tendem a se infectar numa idade mais precoce*, o que provavelmente reflete diferentes padrões de exposição parenteral conforme o sexo. A imensa maioria dos casos é registrada nas regiões Sudeste (60%) e Sul (28%), existindo, por suposto, subnotificação nas demais regiões... A verdadeira prevalência de hepatite C no Brasil é desconhecida, uma vez que os casos notificados se referem apenas aos indivíduos sintomáticos (cirrose e complicações). Lembre-se que a cirrose afeta cerca de 1/3 dos portadores crônicos do HCV, manifestando-se décadas após o contágio. Logo, seguramente existe um número muito maior de pessoas com infecção assintomática... Modelos matemáticos recém-desenvolvidos estimam que, no Brasil, deve existir algo em torno de 1.450.000 pessoas vivendo com o vírus C.

3- Modos de Transmissão

A transmissão do HCV se dá através de contato com **sangue** contaminado, principalmente nas exposições percutâneas, hemotransfusões e transplantes de doadores infectados. A transmissão por contato de sangue contaminado com mucosas é menos eficiente, mas também pode ocorrer.

Em **outros fluidos corpóreos** as concentrações de HCV são baixas, sendo pequena a chance de transmissão. Por tal motivo, a contaminação pelas vias sexual e perinatal é menos comum! Isto é bem diferente do que se observa com o vírus da hepatite B, em que a concentração viral em outros fluidos além do sangue é elevada (com risco de transmissão proporcionalmente maior).

Não obstante, a transmissão sexual do vírus C existe, e é particularmente mais frequente em pessoas com múltiplos parceiros que realizam práticas sexuais desprotegidas... A presença de uma DST (com destaque para a infecção pelo

HIV) é considerada um importante *facilitador* da transmissão sexual do HCV! Em casais monogâmicos estáveis, onde um dos cônjuges é portador do vírus C, a chance de transmissão é extremamente baixa, e nenhuma medida preventiva específica em relação à atividade sexual é recomendada.

A transmissão vertical ocorre em cerca de **5%** dos bebês nascidos de mães com carga viral elevada ($> 10^5$ cópias/ml). A coinfeção pelo HIV parece multiplicar esse risco por 4... Não existem medidas preventivas específicas, e a via de parto deve ser definida de acordo com a indicação obstétrica! Hepatite C na mãe **NÃO** contraindica o aleitamento materno, porém, caso apareçam fissuras no mamilo, recomenda-se que o aleitamento seja suspenso (risco de exposição de mucosas do recém-nascido ao sangue materno).

A **principal forma identificável de transmissão do HCV na atualidade é o uso de drogas ilícitas**, principalmente drogas *injetáveis* (pelo compartilhamento do aparato de administração, como agulhas e seringas). O uso de drogas *inaladas* também mostrou ser um fator de risco associado à infecção pelo HCV. Acredita-se que soluções de continuidade nas mucosas sejam as portas de entrada em tais casos (ex.: ao compartilhar “canudos” sujos de sangue para inalar cocaína)...

O HCV pode ser transmitido pela transfusão de sangue e derivados. Em um passado não muito distante, a hepatite C era responsável por até 90% das hepatites pós-transfusionais! Naquela época, inclusive, as transfusões eram tidas como as principais disseminadoras do vírus... Hoje, com o advento de estratégias altamente sensíveis para a detecção do vírus C no sangue doado (pesquisa de anticorpos anti-HCV + RNA viral), o risco relacionado às hemotransfusões caiu vertiginosamente, ficando, nos EUA, abaixo de 1 caso para cada 1 milhão de unidades transfundidas. A hemotransfusão como via de contágio da hepatite C torna-se mais provável em portadores crônicos

do vírus que têm história de transfusão **antes de 1993** (ano de introdução da sorologia anti-HCV nos bancos de sangue).

Assim, nos dias de hoje, acredita-se que as formas mais importantes de transmissão do HCV no Brasil (casos novos) sejam:

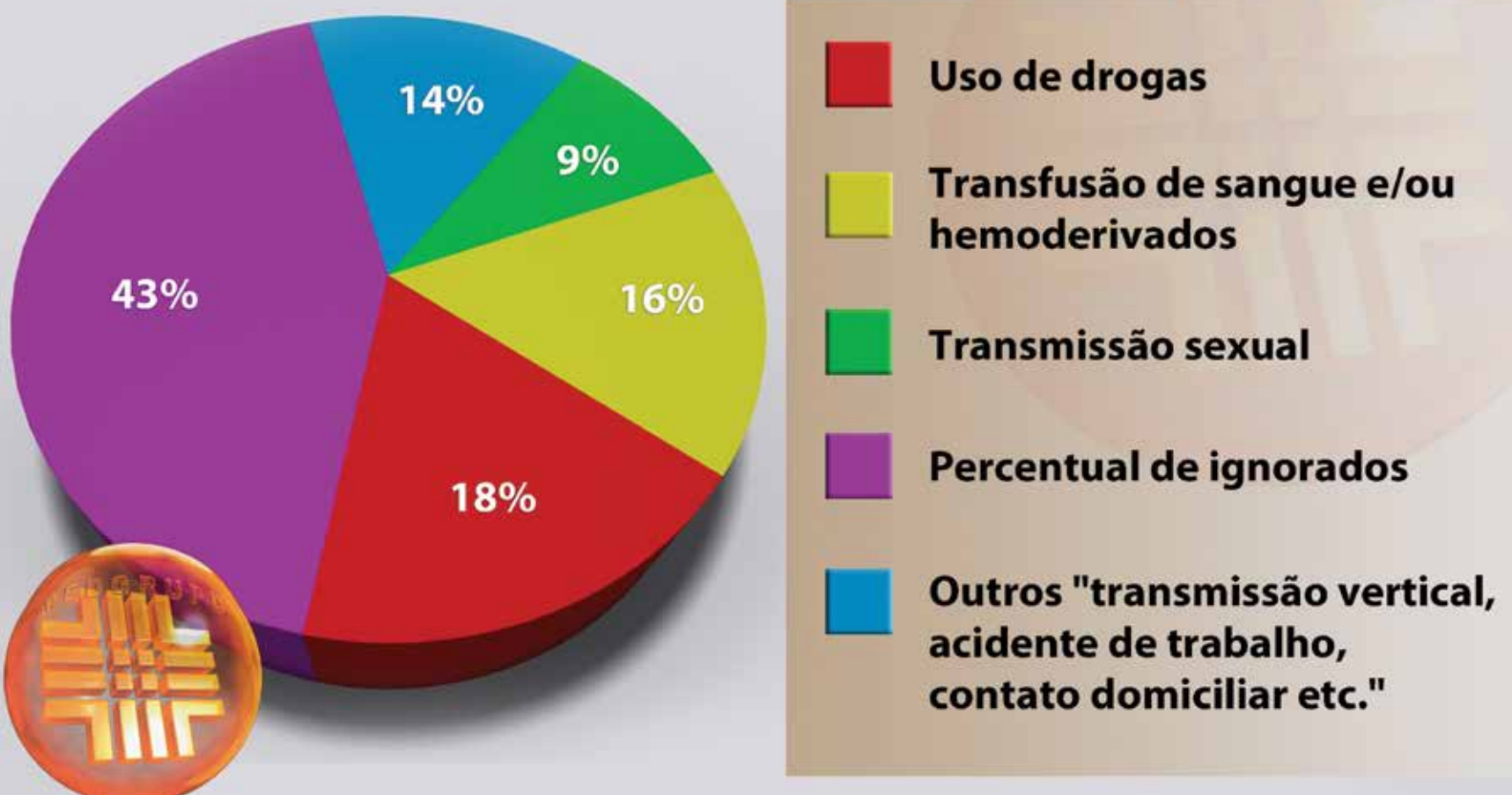
- **Compartilhamento de equipamentos para uso de drogas ilícitas.**
- **Confecção de tatuagens e piercing, ou realização de procedimentos médicos-odontológicos (incluindo acupuntura), sem obediência às normas de biossegurança.**
- **Compartilhamento de objetos de uso pessoal, como escovas de dente, barbeadores, depiladores e instrumentos de manicure/pedicure sem esterilização adequada.**

Observe agora no **GRÁFICO 1** uma representação das principais vias de aquisição do HCV encontradas no último grande inquérito de soroprevalência de base populacional do Ministério da Saúde. Perceba que se tratam das vias de aquisição identificadas em portadores **CRÔNICOS** do vírus C num passado relativamente recente... Repare também que um percentual significativo teve o mecanismo de transmissão “ignorado”, o que provavelmente se deve à baixa qualidade da investigação dos casos notificados...

Acidentes Perfurocortantes e Outros

A soroprevalência do HCV nos profissionais de saúde varia de 0,6 a 4,5%, em todos os estudos ultrapassando as cifras da população geral. Os acidentes ocupacionais com instrumentos perfurocortantes (ou com exposição de mucosas) certamente se responsabilizam pelo excesso de casos observado neste grupo! O risco de soroconversão após acidentes com material sabidamente contaminado é próximo a 2%, o que é inferior ao risco estimado para a transmissão do HBV e do HIV... Em geral, deve-se ter em mente que **o HCV é bem menos “contagioso” que o HBV e o HIV.**

Gráfico 1



4- Manifestações Clínicas

Os sintomas da hepatite C aguda costumam surgir no período entre 6 a 12 semanas após a exposição, porém, **menos de 20% dos infectados se tornam sintomáticos na fase aguda!** A probabilidade de um paciente agudamente infectado se tornar portador crônico do HCV é de aproximadamente **80%**.

SAIBA MAIS...

São fatores associados a uma maior probabilidade de *clareamento viral espontâneo* após infecção aguda: (1) idade < 40 anos, (2) sexo feminino, (3) aparecimento de icterícia, (4) genótipo 3 e (5) fatores genéticos (ex.: polimorfismos do gene IL28B).

Quando presentes, os sintomas da hepatite C aguda em nada diferem das demais formas de hepatite viral aguda. A evolução para *falência hepática fulminante* é raríssima... Acredita-se que o HCV não seja capaz de lesar diretamente o parênquima hepático e, à semelhança das hepatites A e B, a lesão hepatocelular seria justificada pela agressão perpetrada pelo próprio sistema imune do hospedeiro.

As aminotransferases começam a se elevar entre 2 a 8 semanas após a exposição, antes mesmo do surgimento de sintomas. Principalmente a ALT (TGP) pode atingir valores 25-100x acima do limite superior da normalidade, mas na maioria dos casos este valor não ultrapassa 10x o LSN e tem caráter “flutuante”... O HCV-RNA costuma ser detectado no sangue do paciente a partir da segunda semana após a exposição. Os anticorpos anti-HCV são positivos no soro de **80%** dos indivíduos sintomáticos no momento em que os sintomas aparecem, mas nos 20% restantes o diagnóstico só pode ser estabelecido nesta fase através da pesquisa do HCV-RNA (ver adiante).

As manifestações extra-hepáticas da infecção pelo vírus C são mais esperadas na fase crônica da doença. Maiores detalhes no capítulo 3.

Observe na **FIGURA 9** um modelo esquemático da história natural da infecção pelo vírus C.

5- Diagnóstico

Como a maioria dos infectados não desenvolve sintomas de hepatite aguda, o diagnóstico não costuma ser feito nesta fase. Naqueles que apresentam sintomas, o diagnóstico pode ser suspeitado, em 80% dos casos, pela presença de anticorpos **anti-HCV** no soro. Nos 20% restantes somente a pesquisa do **HCV-RNA** será positiva (nestes, os sintomas precederam a soroconversão). Como os anticorpos anti-HCV levam de 8

a 12 semanas para se tornarem positivos, em situações de forte suspeita de transmissão do HCV num indivíduo assintomático (ex.: transmissão vertical ou após acidente ocupacional), recomenda-se a dosagem direta do HCV-RNA para a pesquisa diagnóstica...

O anti-HCV pode ser pesquisado pelo método ELISA (sorologia convencional) ou pelo Teste Rápido (TR). As indicações para o emprego do TR já foram estudadas na **Tabela 6**. Se positivo, o anti-HCV não diferencia entre infecção atual ou contato prévio “curado”. Logo, *o HCV-RNA deve sempre ser utilizado para confirmar que o anti-HCV positivo significa infecção ativa pelo vírus C!*

Dos métodos que pesquisam o RNA viral (“métodos de amplificação molecular”), o mais empregado na prática é a PCR (*reação em cadeia da polimerase*). Estes testes são chamados genericamente de **HCV-RNA**. O tipo de PCR recomendado para diagnóstico pelo Ministério da Saúde é a PCR quantitativa (que já fornece a carga viral).

ATENÇÃO: até pouco tempo atrás se recomendava a realização da PCR qualitativa para confirmação inicial do diagnóstico, mas tal prática caiu em desuso após o advento da técnica de “*real time PCR*” (um método quantitativo), que é muito mais sensível que os demais tipos de PCR e, portanto, mais útil para diagnóstico! Seu limite de detecção gira em torno de 10-15 UI/ml...

INDICAÇÕES DE SOLICITAÇÃO DO HCV-RNA

- Confirmação do diagnóstico após um resultado anti-HCV positivo (ELISA ou TR);
- Pesquisa de hepatite C em menores de 18 meses*;
- Caracterização da transmissão após acidente ocupacional em paciente assintomático**;
- Monitorização do tratamento.

*Menores de 18 meses podem ter anti-HCV positivo devido à presença de anticorpos maternos em sua circulação. Logo, a pesquisa de hepatite C nesses pacientes deve ser feita diretamente com a dosagem de HCV-RNA. **Nesta situação espera-se um anti-HCV negativo nas primeiras 12 semanas, logo, também devemos partir direto para a dosagem de HCV-RNA.

Atenção para dois conceitos novos e importantes (extraídos do *Manual para Diagnóstico das Hepatites Virais de 2015*)! Com relação ao diagnóstico de infecção pelo vírus C em crianças com menos de 18 meses de vida: (1) a **pesquisa de antígenos do HCV no soro (imunoensaio HCV/Ag)** apresenta performance equiparável à dosagem do HCV-RNA para diagnóstico e quantificação da carga viral do HCV, podendo substituir esta última; (2) toda vez que realizarmos o HCV-RNA para a pesquisa de infecção pelo vírus C



Fig. 9

em menores de 18 meses, um resultado negativo deverá ser confirmado pela repetição do teste após 3-6 meses, ao passo que um resultado positivo deverá ser acompanhado de demonstração da soroconversão (dosagem de anti-HCV) entre 12-18 meses de idade da criança.

A pesquisa de anticorpos anti-HCV pelo método “**RIBA**” pode ser solicitada quando temos anti-HCV positivo e HCV-RNA negativo: um RIBA positivo nesta situação sugere infecção prévia curada... Atente para o fato de que nem todos os autores concordam com a realização rotineira do RIBA, e o último protocolo do Ministério da Saúde não o recomenda.

SAIBA MAIS...

Como é feito o RIBA (Recombinant Immunoblot Assay)?

Diferentes antígenos do vírus C são separados por eletroforese numa tira de gel, criando “bandas” contendo antígenos virais de acordo com o peso molecular. O soro do paciente é incubado no sistema... Depois de um tempo, a tira é lavada de modo a remover os anticorpos não ligados a nenhuma banda. Adicionam-se então substâncias “reveladoras”, que mostram se os anticorpos presentes no soro do paciente se ligaram ou não a alguma banda específica... Os novos RIBA (3ª geração) são “positivos” se duas ou mais bandas forem marcadas (contato prévio com o vírus C). Uma única banda marcada é um resultado “indeterminado”. Se nenhuma banda for marcada (RIBA “negativo”) conclui-se que o anti-HCV é “falso-positivo” (o paciente nunca teve contato com o vírus C, e o anti-HCV positivo é devido a uma “reação cruzada” com algum outro anticorpo).

A **genotipagem** do HCV sempre deve ser feita após confirmação do diagnóstico (anti-HCV + HCV-RNA positivos), uma vez que tal informação é indispensável para definir a melhor estratégia terapêutica (maiores detalhes no capítulo 3). A genotipagem é feita por métodos moleculares especiais, diferentes do HCV-RNA, já que este último não diferencia os genótipos do vírus C...

6- Tratamento

O tratamento da hepatite C aguda com drogas antivirais pode prevenir a evolução para a forma crônica da doença e, por este motivo, sempre que possível deve ser realizado! A taxa de resposta virológica sustentada (ver capítulo 3) pode chegar a **98%**, segundo alguns estudos... Na realidade, **constatou-se que, quanto mais precoce for o tratamento, maior a chance de resposta virológica sustentada!!!**

Atualmente, considera-se que o tratamento da hepatite C aguda represente uma importante medida de controle da hepatite C, dada a sua elevada probabilidade de sucesso.

Os critérios para início do tratamento agudo são os seguintes: (1) se o paciente estiver *simtomático* (ictérico), recomenda-se não iniciar o tratamento de imediato, dosando-se o HCV-RNA 12 semanas após o início do quadro. Se não houver *clareamento viral espontâneo* (isto é, o HCV-RNA permanece detectável após 12 semanas) deve-se dar início à terapia antiviral específica; (2) se o paciente estiver *assintomático* (ex.: vítima de exposição ocupacional que está sendo laboratorialmente monitorada), deve-se iniciar o tratamento imediatamente!

Dois esquemas são aceitos, *independentemente do genótipo viral*: (1) **interferon convencional (IFN) em monoterapia**, via subcutânea, dose diária nas primeiras 4 semanas (6 MUI se IFN-alfa 2a, ou 5 MUI se IFN-alfa 2b), seguido de dose reduzida (3 MUI) 3x semana nas 20 semanas subsequentes – total 24 semanas; (2) **interferon convencional + ribavirina**, também por 24 semanas, fazendo-se o interferon pela via subcutânea 3x semana (3 MUI, tanto IFN-alfa 2a quanto IFN-alfa 2b; a dose da ribavirina é 15 mg/kg/dia VO divididos em 12/12h). Repare que a dose total de interferon na segunda opção é comparativamente menor, logo, tal esquema é preferível para pacientes com intolerância a doses mais altas de interferon!

Os novos tratamentos da hepatite C (ver cap. 3) não foram validados no tratamento da hepatite C aguda, logo, não se encontram recomendados nesta situação!

Vale ressaltar que livros de referência norte-americanos, como o Harrison, sugerem que o tratamento da hepatite C aguda deve ser feito com os esquemas que mostraram maior eficácia no tratamento da forma crônica dessa doença, ou seja, *interferon peguilado + ribavirina* em TODOS os doentes...

7- Prevenção

As medidas de prevenção da hepatite C são tão somente aquelas que visam reduzir a ocorrência das condições de transmissão do vírus... O fato de o HCV circular no sangue envolto por lipoproteínas plasmáticas dificulta a ação dos anticorpos sobre as formas extracelulares. Tal fenômeno, aliado à alta frequência de mutações em seu material genético, inviabiliza a produção de uma vacina eficaz!

Após exposição ocupacional com material contaminado, o indivíduo deve ser acompanhado com pesquisa do HCV-RNA um mês após a exposição e, se positivo, deve receber o tratamento específico.

Em relação à transmissão vertical, não existe nenhuma forma de imunoprofilaxia ou profilaxia medicamentosa (as drogas para tratamento do vírus C ou são contraindicadas na gestação ou não foram adequadamente estudadas). Também não se indica uma via de

parto preferencial, devendo a mesma ser definida por indicações puramente obstétricas. Todavia, alguns fatores que aumentam o risco de transmissão vertical devem ser evitados ou contornados: (1) procedimentos invasivos, (2) parto “laborioso”, (3) tempo de rotura de membranas superior a 6 horas...

HEPATITE VIRAL D

O vírus da hepatite D (delta) ou HDV é um vírus RNA defectivo que necessita da função do vírus B (HBV) para a sua sobrevivência e disseminação (os vírions do HDV necessitam do envelope sintetizado pelo HBV para terem sua formação completa). Este vírus é um pouco menor que o HBV (35-37 nm), sendo caracterizado por ter um core (nucleocapsídeo) antígenicamente diferente do core do HBV, porém – como dissemos ainda há pouco –, um envoltório lipoproteico indistinguível do HBsAg... Nos países do Mediterrâneo, na Amazônia e no norte da África, a coinfeção HDV + HBV é endêmica. De modo geral, a infecção pelo HDV parece estar ligada à *exposição percutânea, hemotransfusão e aos usuários de drogas IV* – com este último grupo respondendo pela maioria dos casos em áreas não endêmicas, O HDV pode infectar o indivíduo de forma simultânea com o HBV, ao que chamamos de **coinfeção** (hepatite aguda B + D), ou então pode infectar alguém cronicamente infectado pelo HBV, ao que se denomina **superinfecção**. A dependência do HDV em relação ao HBV é tão grande que a duração da infecção do primeiro nunca ultrapassa a duração da infecção deste último.

Tradicionalmente, o diagnóstico de infecção pelo HDV é feito por meio da sorologia, com a pesquisa do anti-HDV. Esse anticorpo só aparece após 30-40 dias da infecção aguda, sendo inicialmente apenas IgM e, depois, IgM + IgG. Em muitos lugares, infelizmente, só é possível dosar o anti-HDV total... Aprenda, então, a fazer o diagnóstico sorológico de coinfeção, superinfecção e hepatite D curada se apenas o anti-HDV total estiver disponível (**Tabela 8**).

Modernamente já é possível também estabelecer o diagnóstico através da detecção de *antígenos do HDV (HDV/Ag)* ou mesmo de sua *carga viral (HDV-RNA)*.

Seja como for, a regra para pesquisarmos essa doença é: **todo paciente HBsAg+ que reside ou esteve em área endêmica para o vírus D (ex.: Bacia Amazônica) deve realizar pesquisa de coinfeção/superinfecção por este agente!!!**

A superinfecção pelo HDV é mais frequente que a coinfeção e muito mais provável de causar hepatite D crônica. A hepatite D tende a ser mais grave que a hepatite B isoladamente e com maior probabilidade de levar à hepatite fulminante, hepatite crônica grave e cirrose. Só para você ter uma ideia da gravidade da superinfecção, cerca de 70% desses pacientes evoluem para cirrose hepática num período tão curto quanto 2 anos. A mortalidade da superinfecção varia entre 2-20%, o que é cerca de 10x maior que na hepatite B isolada...

SAIBA MAIS... Sobre o vírus D...

- O vírus D é o único vírus citado neste capítulo que é diretamente citopático. Esse é o principal mecanismo implicado na hepatite D aguda, enquanto na forma crônica predomina a lesão mediada pela resposta imune.
- Pode ser detectada elevação do anticorpo anti-LKM-3 durante a infecção pelo vírus D.
- A presença do vírus D inibe a replicação do vírus B. Todavia, isso, por algum motivo, não ocorre em pacientes HIV positivos.

Uma forma peculiar de hepatite D é a chamada *febre de Lábrea* (em referência a uma região da bacia amazônica, no alto Purus), na qual o quadro histológico revela necrose hepatocelular moderada – com balonização de hepatócitos – e hepatócitos aumentados de volume por conta da presença de **gotículas de gordura em volta do núcleo**. Essas células infiltradas com gordura são denominadas *células de mórula* ou *espongiócitos*, o que justifica o outro nome dessa forma de hepatite D: *hepatite espongiocitária*.

O que eu tenho que saber sobre o HDV?

- 1- A coinfeção HDV + HBV aumenta a frequência de hepatite fulminante de cerca de 1% para 5%.
- 2- A superinfecção da hepatite B crônica pelo HDV cursa com hepatite fulminante em até 20% dos casos, ou então piora o prognóstico da doença, com maior evolução para cirrose (70% em 2 anos).
- 3- Todo paciente HBsAg+ que reside ou esteve em área endêmica para o vírus D deve realizar exames para a pesquisa deste agente.

O tratamento da hepatite D é feito com a combinação de **alfa peguinterferon + tenofovir ou entecavir, por 48 semanas, podendo-se repetir por mais 48 semanas caso necessário**

Tab. 8 INTERPRETAÇÃO SOROLÓGICA DA HEPATITE DELTA NUM CENÁRIO DE RECURSOS LIMITADOS

Formas	HBsAg	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	Anti-HDV total	Anti-HBs
Coinfeção	+	+	+	+ (*)	-
Superinfecção	+	+	-	+ (*)	-
Cura	-	+	-	+ (**)	+

(*) Elevação às custas de IgM e IgG;

(**) Elevação às custas de IgG, somente.

(isto é, totalizando 96 semanas de tratamento nos pacientes que persistem com dano hepático sustentado). Após o período de 48 ou 96 semanas a alfapecinterferona é suspensa, sendo as medicações orais mantidas por tempo indeterminado. A posologia e outros detalhes acerca dessas medicações serão vistos no adendo sobre protocolos terapêuticos encontrado nesta apostila.

HEPATITE VIRAL E

Nos últimos anos, novas descobertas ampliaram nossos conhecimentos acerca da hepatite E, até então uma doença considerada quase que uma exclusividade de áreas pobres dos continentes asiático e africano. Na realidade, parece que o vírus da hepatite E possui ampla circulação mundial, e muitos casos de hepatopatia – tanto *aguda* quanto *crônica* (sim, hepatopatia CRÔNICA, ao contrário do que se pensava antigamente) – talvez estejam relacionados a ele.

1- História

A hepatite E foi descrita pela primeira vez em 1980 como “hepatite epidêmica não A e não B”, um quadro com características clínico-epidemiológicas semelhantes à hepatite A. Esta forma da doença é transmissível pela *via fecal-oral*, cursando com período prodromico breve seguido por lesão hepatocelular intensa (queda do estado geral, icterícia, aminotransferases > 10x o LSN) e, posteriormente, uma fase de convalescência. Em 1983, o cientista russo *Mikhail Balayan* se autoinfectou com o vírus (em poucas palavras, “em nome da ciência” ele bebeu água misturada com fezes de pessoas doentes) conseguindo depois isolá-lo a partir de seu próprio organismo... Desde então, a aplicação de modernas técnicas de biologia molecular permitiu mapear o genoma viral, e quatro genótipos do vírus E já foram descritos – veremos adiante que este foi um passo crucial no avanço do conhecimento sobre a hepatite E...

2- O Vírus

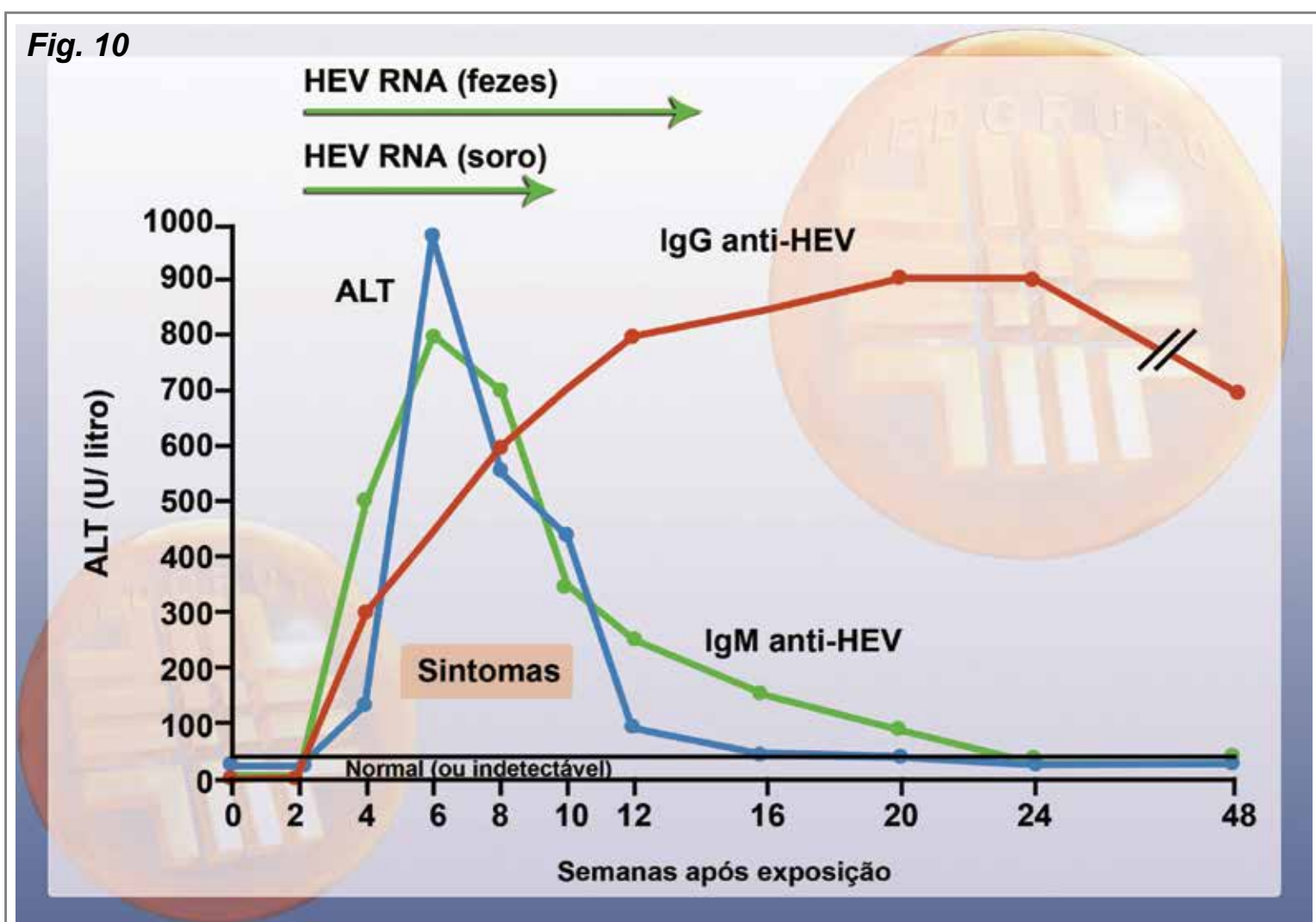
Assim como o HAV, o HEV é um **RNA-vírus**. Atualmente a literatura divide o HEV em dois subgrupos: (1) **genótipos 1 e 2** – vírus primariamente *humanos*, responsáveis pela clássica doença epidêmica semelhante à hepatite A, comum na Ásia e na África; (2) **genótipos 3 e 4** – vírus primariamente *suínos*, prevalentes em rebanhos de porcos (tanto selvagens quanto domésticos) em todo o globo, incluindo países desenvolvidos do ocidente.

Casos de infecção humana pelos genótipos 3 e 4 vêm sendo reconhecidos com frequência crescente nos EUA e na Europa. Curiosamente, a doença causada por tais patógenos apresenta características bastante distintas daquela associada aos genótipos 1 e 2... Tanto é assim que agora se tem falado em duas formas clinicopidemiológicas diferentes de hepatite E: a **hepatite E “epidêmica”**, associada aos genótipos 1 e 2, e a **hepatite E “autóctone”**, causada pelos genótipos 3 e 4.

3- Formas Clinicopidemiológicas

3.1- Hepatite E “Epidêmica” (Genótipos 1 e 2)

De modo semelhante às demais hepatites virais agudas, a hepatite E “epidêmica” se inicia com um período de incubação durante o qual o paciente permanece assintomático, porém o vírus se replica de forma exponencial em seu organismo (*fase de viremia*). Quando o sistema imunológico reconhece a presença do invasor e monta uma resposta imune específica contra ele – marcada pelo surgimento de anticorpos **anti-HEV IgM** e **IgG** –, a doença propriamente dita desponta no horizonte clínico, ocorrendo manifestações secundárias à *lesão hepatocelular*. Passadas algumas semanas, a circulação viral consegue ser contida, dando início à *fase de convalescência*. O anti-HEV IgM permanece positivo apenas por **3 a 12 meses**. Já o anti-HEV IgG continua positivo a longo prazo, representando uma “cicatriz sorológica” indicativa de contato prévio com o vírus – observe a **FIGURA 10**.



A forma epidêmica da hepatite E é comum na Ásia e na África, bem como em outras regiões em desenvolvimento (ex.: México). Não há relato de cronificação da hepatite E epidêmica, e a doença predomina em **adolescentes e adultos jovens**. Trata-se de uma condição relativamente agressiva (a proporção de casos que apresenta infecção clinicamente aparente é grande) cuja taxa média de letalidade gira em torno de **5%**. É digno de nota que existe um subgrupo onde a ocorrência de formas graves tende a ser maior: as **gestantes**. Nelas (principalmente quando a infecção é adquirida no *terceiro trimestre*), os casos de hepatite fulminante chegam a **20-30%** do total.

SAIBA MAIS...

Por que a hepatite E “epidêmica” tende a ser mais grave em gestantes?

Parece que alterações próprias da gravidez na secreção de citocinas e/ou no estado nutricional (relativas a um desequilíbrio de certos micronutrientes) seriam os fatores contribuintes. Caso tais hipóteses se confirmem, talvez venha a ser possível prevenir a evolução para hepatite fulminante em grávidas lançando mão de drogas que modulem a secreção de citocinas e/ou através de intervenções nutricionais.

3.2- Hepatite E “Autóctone” (Genótipos 3 e 4)

Esta forma da doença é uma verdadeira *zoonose*, isto é, uma infecção transmitida ao homem a partir de um hospedeiro animal. Os genótipos 3 e 4 do HEV já foram encontrados em diversas espécies de mamíferos, porém o principal reservatório associado à infecção humana são os *suínos*. A via mais importante de aquisição é a **ingesta de carne de porco mal cozida**, mas o contato direto (ex.: produtores rurais) também parece ter algum papel. A transmissão pela transfusão de sangue é possível e já foi descrita, entretanto, seu impacto na epidemiologia da doença provavelmente é insignificante.

Diferentemente da hepatite E “epidêmica”, a forma “autóctone” predomina em **pessoas mais velhas**. Acredita-se que a doença acometa diversas faixas etárias mas, com exceção dos idosos, ela costuma ser subclínica ou mesmo assintomática! *Quanto maior a idade do paciente, maior a chance de surgirem manifestações clínicas na infecção pelos genótipos 3 e 4 do HEV!!!* Os homens também são mais afetados do que as mulheres, numa proporção de **3:1**. As exatas razões para todos esses fenômenos ainda são um mistério...

3.2.1- Complicações da Hepatite E “Autóctone”

A hepatite E “autóctone”, uma doença típica de pacientes idosos, pode produzir diversas complicações potencialmente graves... Um padrão frequente de apresentação clínica é o chamado **“fenótipo de hepatite crônica agudizada”**.

Tais pacientes já eram portadores de uma hepatopatia crônica qualquer (previamente conhecida ou não) e “descompensam” a função hepática de forma aguda (ex.: com icterícia, ascite e encefalopatia) quando infectados pelo HEV.

Outras manifestações características da hepatite E “autóctone” são os **achados extra-hepáticos**. *Artrite, pancreatite e aplasia de medula*, por exemplo, já foram claramente associados à infecção pelos genótipos 3 e 4 do HEV. Todavia, as manifestações extra-hepáticas mais frequentes são as neuropatias: *síndrome de Guillain-Barré, paralisia de Bell, polineuropatia periférica, ataxia e encefalopatia* (confusão mental)... Tais achados, inclusive, podem ser mais exuberantes do que a própria lesão hepática, o que “engana” o médico que acaba não suspeitando de infecção pelo HEV... A evolução das queixas neurológicas tende a acompanhar o curso da infecção viral, ocorrendo melhora dos sinais e sintomas quando a replicação viral é contida pelo sistema imune (ou pelo tratamento antiviral).

Recentemente foi constatado que os genótipos 3 e 4 HEV podem incorporar ao seu material genético *fragmentos do genoma humano* (uma característica única dentro do grupo dos vírus hepatotrópicos conhecidos), o que parece se associar a uma maior probabilidade de manifestações extra-hepáticas graves, principalmente neurológicas...

Por fim, casos de **hepatite E crônica** já foram bem caracterizados na forma “autóctone” da doença!!! Isso acontece de modo quase que exclusivo em pacientes imunocomprometidos, como *portadores da Aids, receptores de transplante de órgão sólido e usuários de drogas imunossupressoras* (ex.: quimioterápicos anti-neoplásicos). Nestes indivíduos observa-se persistência a longo prazo de altos títulos de HEV-RNA no plasma e nas fezes, e muitos evoluem com alterações fibróticas crônicas no parênquima hepático, podendo chegar à cirrotização.

QUADRO DE CONCEITOS

Existem duas formas clinicoepidemiológicas distintas de hepatite E: (1) hepatite E “epidêmica”, associada aos genótipos 1 e 2; (2) hepatite E “autóctone”, associada aos genótipos 3 e 4. A primeira é uma doença aguda e autolimitada semelhante à hepatite A, transmissível pela via fecal-oral e de predomínio em adolescentes e adultos jovens, prevalente na Ásia e na África. Sua maior peculiaridade é o fato de acarretar elevado risco de *hepatite fulminante* em gestantes... A segunda é uma verdadeira *zoonose*, transmitida pelo consumo de carne de porco mal cozida ou contato com suínos. Expressa-se preferencialmente em pessoas mais velhas, em geral com um padrão de “agudização de uma hepatopatia crônica de base”, ou com manifestações extra-hepáticas (principalmente neurológicas) exuberantes. Há relatos de cronificação da hepatite E “autóctone” em imunocomprometidos, inclusive com evolução para cirrose hepática e suas complicações.

4. Diagnóstico

Existem *kits* comercialmente disponíveis para a realização de **ELISA anti-HEV** (tanto IgM quanto IgG), contudo, nenhum deles até hoje recebeu aprovação final do FDA norte-americano... De fato, ainda não houve uma padronização internacionalmente aceita do método sorológico para diagnóstico de infecção pelo HEV, e a sensibilidade e especificidade dos diferentes produtos vendidos em várias partes do mundo se mostra amplamente variável.

Por exemplo: um estudo mostrou que a soroprevalência de anti-HEV IgG nos mesmos doadores de sangue do Reino Unido era de 3,6% com um determinado método comercial, e 16,2% com outro!!!

A pesquisa do **HEV-RNA por PCR** (no sangue ou nas fezes) seria o método ideal para confirmação diagnóstica, porém, assim como acontece com o ELISA anti-HEV, também não se encontra internacionalmente padronizada.

- *O que diz o Ministério da Saúde?*

No *Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais*, de 2015, o MS brasileiro orienta que a pesquisa de hepatite E em áreas não endêmicas deve ser considerada nas seguintes situações:

- Hepatite aguda não A, não B e não C, descartadas também as infecções por citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV).
- Histórico de viagem ou procedência de uma região endêmica para o HEV.
- Ocorrência de uma epidemia de hepatite aguda cuja investigação revele o contágio por uma fonte comum de água.

Apesar de ainda não haver uma padronização internacional dos métodos diagnósticos, tanto a sorologia quanto a pesquisa de RNA-HEV (fezes e sangue) podem ser utilizadas na suspeita da doença. Contudo, no Brasil, diante de um caso que cumpra com os pré-requisitos citados anteriormente para a suspeita de hepatite E, recomenda-se contactar o *Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais* através do e-mail clab@aims.gov.br para agendamento dos exames em laboratório de referência.

5. Tratamento

Até o momento, uma abordagem terapêutica específica, fundamentada no uso de drogas antivirais, é considerada “experimental”. Não existem *guidelines* ou recomendações formais para o seu emprego.

Contudo, após a constatação de que a hepatite E “autóctone” pode ter um comportamento crônico em pacientes imunodeprimidos, diversos autores tentaram erradicá-la – e aparentemente conseguiram – com uma das seguintes

estratégias: (1) redução na intensidade da imunossupressão farmacológica em receptores de transplante de órgão sólido; (2) uso de ribavirina isolada; (3) combinação de ribavirina + PEG-interferon, de modo semelhante ao tratamento da hepatite C crônica.

As drogas antivirais parecem realmente eficazes em reduzir o HEV-RNA no plasma e nas fezes, levando a uma *resposta virológica sustentada* na maioria dos doentes com hepatite E crônica estudados. Um esquema proposto, porém não aprovado, consiste em ribavirina isolada 600-800 mg/dia por 12 semanas. Postula-se que essa droga também possa ser útil nos casos de hepatite fulminante pelo vírus E.

6. Prevenção


Por ser a hepatite E “autóctone” uma zoonose, uma das formas mais adequadas de prevenção seria o controle da doença nos rebanhos suínos. Todavia, como a maioria dos conceitos acima discutidos são praticamente “novidades”, ainda não foram criadas regras e legislações específicas sobre como proceder para evitar sua disseminação nas fazendas e criações de porcos.

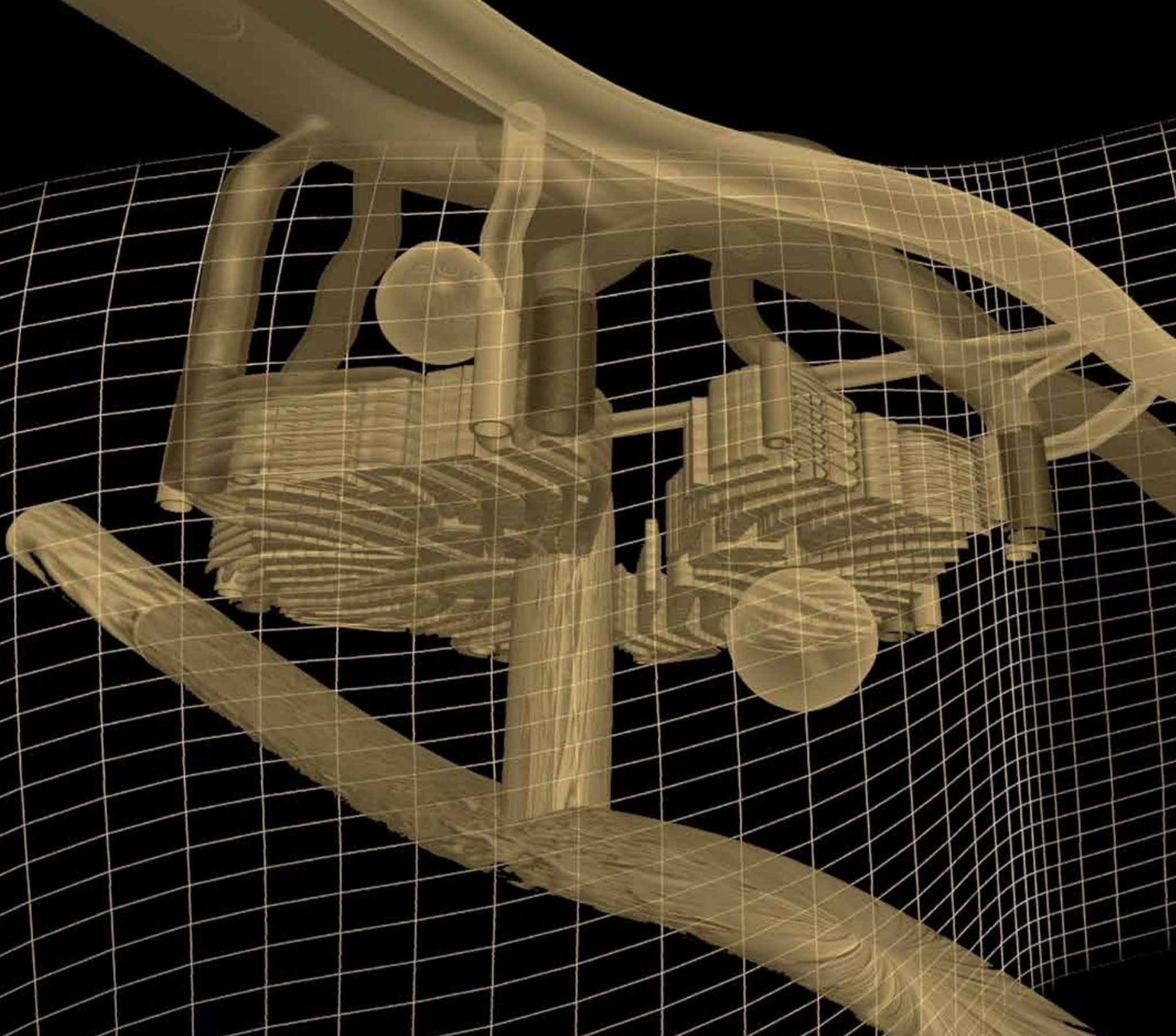
De qualquer modo, é válida a recomendação universal de não comer carne de porco mal cozida, principalmente se tratando de pacientes imunodeprimidos! Preconiza-se também que esses indivíduos evitem o consumo de ostras cruas (a água contaminada por dejetos de suínos, oriundas de fazendas de criação de porcos, pode contaminar rios e atingir lagoas ou baías onde existem criadouros de ostras).

Já foi desenvolvida uma **vacina contra o HEV**. No entanto, a mesma encontra-se disponível e aprovada para uso clínico somente na China, país onde foi criada... Estudos chineses sugerem que a atual vacina recombinante contra o genótipo 1 do HEV possui eficácia superior a 95%!!! Apesar de existirem 4 genótipos do vírus, todos pertencem ao mesmo *sorotipo*, isto é, a imunidade adquirida contra um deles protege contra a infecção pelos demais (“reatividade cruzada”).

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais*. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*. – Brasília:

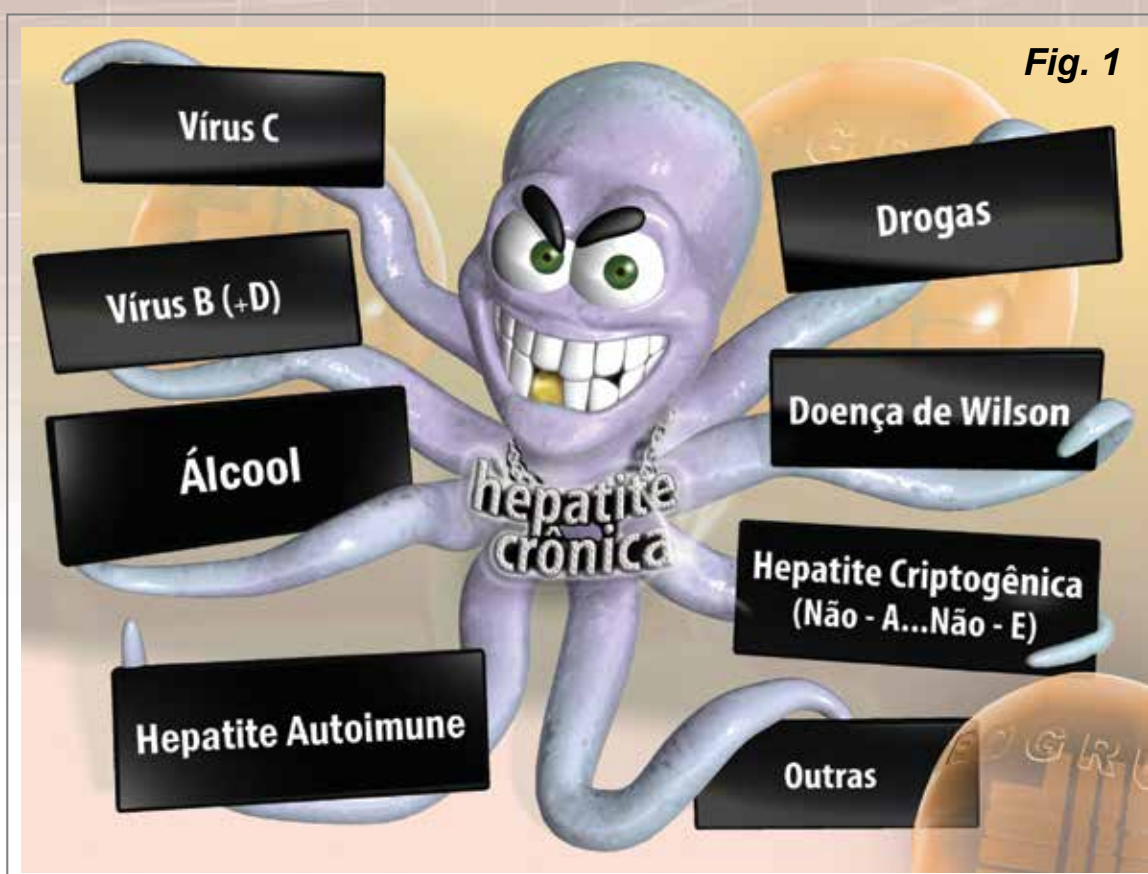
- Ministério da Saúde, 2015. 101p. : il.*
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 68 p. : il.*
 4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília : Ministério da Saúde, 2015.*
 5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 160 p. : il.*
 6. Hoofnagle JH et al. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367:1237-44.
 7. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
 8. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.*
 9. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
 10. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.*
-
- 



Cap.3

HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS

HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS



O uso do termo hepatite crônica está justificado, arbitrariamente, sempre que uma lesão hepática necroinflamatória perdurar por mais de **6 meses**. Apesar de sua definição envolver um conceito histopatológico – e, portanto, a realização de biópsia –, na maioria das vezes o reconhecimento desta forma evolutiva de lesão hepatocelular pode ser feito pela análise simultânea de características clínicas e laboratoriais. É o caso das hepatites por vírus, em que há níveis elevados de aminotransferases e antígenos virais no soro, associados ou não a sinais e sintomas clínicos sugestivos de hepatopatia.

As principais complicações das hepatites virais crônicas – a saber: cirrose hepática pós-necrótica e hepatocarcinoma – serão descritas detalhadamente nos próximos volumes da série “Hepatologia”.

1- Etiologia

São várias as doenças específicas que podem determinar lesão crônica do parênquima hepático, as principais representadas na **FIGURA 1**. De todas, as mais importantes são as hepatites virais B e C e a esteato-hepatite alcoólica. As formas de hepatite autoimune, as lesões tóxicas e medicamentosas, a doença de Wilson e, menos comumente, a hemocromatose e a deficiência de alfa-1-antitripsina também podem se responsabilizar pelo seu desenvolvimento.

2- Classificação

Até pouco tempo atrás, a classificação das hepatites crônicas era baseada apenas na análise histopatológica do grau de inflamação presente no parênquima hepático. Todavia, hoje em dia sabemos que a **etiologia** da lesão hepática é um dos principais determinantes para prever a possibilidade de evolução desfavorável (cirrose)! Desse modo, é recomendado aos patologistas que em seus laudos não constem somente termos como “hepatite crônica ativa”, “hepatite crônica persistente” ou “hepatite lobular crônica” (antigas denominações usadas

para classificar as hepatites crônicas), mas que haja, em casos onde o diagnóstico etiológico ainda não esteja definido, a descrição de achados que possam indicar uma causa específica... Contudo, a grande mudança que ocorreu nos laudos de biópsia hepática foi a maior ênfase na caracterização do estágio da **fibrose** hepática, que sempre deve acompanhar a descrição do grau de **atividade necroinflamatória!!!** Escores que quantificam essas duas últimas variáveis foram validados pela literatura, e se mostraram instrumentos poderosos para avaliar o prognóstico das diversas formas de hepatopatia crônica...

- Etiologia
- Estágio de Fibrose
- Grau do Processo Inflamatório

O estágio da fibrose/cirrose e o processo necroinflamatório podem ser avaliados por dois sistemas de classificação histológica – os mais adotados atualmente. O **escore de Knodell-Ishak (Tabela 1)** serve para hepatites crônicas em geral e mede tanto a atividade necroinflamatória quanto o estágio de fibrose/cirrose. O **escore de Metavir (Tabela 2)** é amplamente utilizado na Europa, em especial, na hepatite C crônica. Estude-os atentamente...

3- Perfil Laboratorial Hepático

A dosagem sérica de aminotransferases (ALT/TGP ou AST/TGO) é o exame mais importante para o diagnóstico e acompanhamento das hepatites. Mas cuidado!!! A biópsia ainda é o melhor parâmetro para prever o **prognóstico**. Nas hepatites crônicas, seu aumento é menos pronunciado do que na hepatite aguda, geralmente se estabilizando em níveis pouco acima do limite normal – entre 1,5-5 vezes os valores de referência (entre 70-300 UI/L). Entretanto, elas também podem exibir um padrão flutuante, com períodos de normalização intercalados com níveis elevados ou muito elevados (mais de 5-10 vezes), ou podem manter-se persistentemente na faixa normal.

Tab. 1: Escore de Knodell-Ishak (o mais utilizado).

Escore de Ishak (modificado por Knodell)	
GRAU DE ATIVIDADE NECROINFLAMATÓRIA	
Necrose de interface periportal (<i>piecemeal</i>) - ausente: 0 - focal, poucos espaços-porta: 1 - focal, a maior parte dos espaços-porta: 2 - contínua, < 50% da circunferência dos espaços-porta: 3 - contínua, > 50% da circunferência dos espaços-porta: 4	Inflamação portal - nenhuma: 0 - leve, alguns ou todos os espaços-porta: 1 - moderada, alguns ou todos os espaços-porta: 2 - moderada a grave, todos os espaços-porta: 3 - grave, todos os espaços-porta: 4
Necrose em ponte (<i>bridging</i>) - ausente: 0 - focal: 1 - da zona 3 em algumas áreas: 2 - da zona 3 na maior parte das áreas: 3 - da zona 3 + em ponte portocentral ocasional: 4 - da zona 3 + em ponte portocentral múltipla: 5 - panacinar ou multiacinar: 6	Necrose intralobular - ausente: 0 - menos de 2 focos: 1 - 2-4 focos: 2 - 5-10 focos: 3 - mais de 10 focos: 4
O escore pode variar de 0 até 18	
- Grau mínimo: escore 1-3 - Grau leve: escore 4-8 - Grau moderado: escore 9-12 - Grau avançado: escore 13-18	
ESTÁGIO DA FIBROSE/CIRROSE	
- ausência de fibrose: 0 - expansão fibrótica de alguns espaços-porta, com ou sem septos fibrosos curtos: 1 - expansão fibrótica da maioria dos espaços-porta, com ou sem septos fibrosos curtos: 2 - expansão fibrótica da maioria dos espaços-porta, com fibrose em ponte porta-porta ocasional: 3 - expansão fibrótica dos espaços-porta, com fibrose porta-porta ou portocentral acentuada: 4 - fibrose porta-porta ou portocentral acentuada, com nódulos ocasionais (cirrose incompleta): 5 - cirrose hepática (provável ou definida): 6	
ESCORE DE ISHAK TOTAL	
Somar o escore de atividade necroinflamatória com o escore de fibrose/cirrose O valor pode ir de 0 a 24	

Tab. 2: Escore de Metavir (usado como alternativa ao escore de Ishak). Valores de F ou de A ≥ 2 são compatíveis com necessidade de tratamento.

Escore de Metavir	
ESTÁGIO DA FIBROSE/CIRROSE	GRAU DE ATIVIDADE NECROINFLAMATÓRIA
- F0: ausência de fibrose - F1: expansão fibrótica periportal - F2: com septos fibrosos porta-porta (mais de um) - F3: com septos fibrosos portocentraes - F4: cirrose	- A0: ausente - A1: leve - A2: moderada - A3: acentuada

QUADRO DE CONCEITOS I

Por ser uma doença essencialmente oligosintomática ou mesmo assintomática (pelo menos nas fases iniciais), a suspeição do diagnóstico de hepatite crônica depende basicamente de exames complementares, sendo geralmente realizados a partir da detecção de alterações no “hepatograma” ou de positividade dos marcadores sorológicos das hepatites virais.

Nas hepatites virais, os níveis de ALT (TGP) costumam ser maiores que os de AST (TGO), e a inversão deste padrão sugere doença avançada (cirrose) ou concomitância de lesão hepática pelo álcool. A fosfatase alcalina e a gama-GT apresentam níveis normais ou discreta elevação. A albumina e a atividade de protrombina se mantêm dentro dos limites da normalidade, exceto nos casos de cirrose descompensada.

4- Hepatite B Crônica: História Natural e Bases Terapêuticas

Conforme vimos no capítulo 2, a cronificação da infecção pelo vírus B é definida por um **HBsAg positivo por mais de 6 meses**, que se associa ao anti-HBc IgG positivo. Lembre-se que, como é possível que o paciente seja assintomático na hepatite B aguda, muitas vezes a detecção do HBsAg em um exame de rotina ou na avaliação de um paciente com glomerulopatia, por exemplo, não nos permite inferir o tempo de positividade deste marcador... Nestes casos, a positividade isolada do anti-HBc IgG (com anti-HBc IgM negativo) *sugere* hepatite B crônica.

A taxa de cronificação após a primoinfecção varia em função da faixa etária: **90%** em recém-nascidos, **25-50%** em crianças e **5-10%** nos adultos. A chance de cronificação tende a ser menor quando o paciente faz um quadro clássico de hepatite aguda ictérica... Em países

de alta prevalência, onde boa parte dos casos é adquirida por transmissão vertical, apenas uma minoria começa com quadro agudo; nos países de endemicidade intermediária ou baixa, cerca de 30-50% dos pacientes começa com hepatite aguda.

A chance de evolução para cirrose hepática ao longo de 20 anos, no portador de hepatite B crônica, beira os **50%**. Dos pacientes com cirrose, **5-15%** evolui com hepatocarcinoma. Vale ressaltar que, ao contrário do que se observa na hepatite C crônica (onde o hepatocarcinoma *só se desenvolve se houver cirrose pré-estabelecida*), na infecção crônica pelo vírus B o hepatocarcinoma pode surgir na ausência de cirrose em até 30-50% dos casos... O prognóstico da hepatite B crônica, tal qual o prognóstico de qualquer hepatopatia persistente, depende essencialmente do grau de fibrose e atividade necroinflamatória presentes no parênquima hepático (o que pode ser facilmente avaliado pela biópsia).

Veja na **Tabela 3** alguns conceitos importantes que podem ser perguntados em prova.

4.1- História Natural

A hepatite B crônica possui três fases evolutivas (imunotolerância, imunoeliminação e soroconversão) e, por vezes, uma quarta fase (reativação). Atualmente, tem-se considerado ainda a existência de uma quinta fase em alguns pacientes: a fase “não reativa” que caracteriza a chamada *hepatite B oculta*.

As duas primeiras fases compõem o período **REPLICATIVO** do vírus. A primeira é a de **Imunotolerância**, que no adulto dura o tempo do período de incubação (4-24 semanas) e na criança (transmissão perinatal) pode durar décadas (10-30 anos). Nesta fase, há intensa replicação viral (HBeAg positivo, anti-HBe negativo, DNA viral > 20.000 cópias/ml), pois o sistema imunológico ainda não “reconheceu” os hepatócitos infectados, por um mecanismo pouco compreendido. As aminotransferases são normais e não há lesão hepática apreciável na biópsia! A transmissibilidade é máxima neste período...

A segunda fase é a de **Imunoeliminação** (*immunoclearance*), na qual ocorre importante lesão *hepatocitária* pelo ataque imune às células hepáticas infectadas pelo vírus B, associado a uma replicação viral ainda em níveis elevados (HBeAg positivo, anti-HBe negativo, DNA

viral de valor variável). Neste momento, as aminotransferases sobem e a biópsia hepática demonstra lesão necroinflamatória e fibrose. Tal fase tem duração variável, em geral, de meses a anos. A taxa de conversão para a próxima fase é em média **10-15%** ao ano (50% em 5 anos e 70% em 10 anos).

A terceira fase é **NÃO REPLICATIVA** e chamada de **Soroconversão**, definida pelo HBeAg negativo, anti-HBe positivo e DNA viral indetectável, ou detectável em níveis baixíssimos. Neste momento, houve grande depuração viral, persistindo o material genético do vírus B incorporado ao genoma dos hepatócitos (estado latente). *Há regressão parcial ou total da lesão necroinflamatória hepática, embora possa persistir a fibrose*, e as aminotransferases voltam ao normal. Esses pacientes são ditos **portadores inativos**. O tratamento antiviral não está indicado no portador inativo, e o prognóstico daqueles que permanecem indefinidamente nessa fase é bom...

Os principais preditores de soroconversão são: *idade > 40 anos, ALT > 2x o normal e genótipo A ou B.*

Durante a soroconversão costuma haver uma nova elevação das enzimas hepáticas e mais um período de agressão hepatocitária (o chamado “*flare*”)... Na maioria das vezes, o HBsAg (marcador da hepatite B crônica) permanece positivo indefinidamente, embora em alguns pacientes esse antígeno negative com o surgimento do anti-HBs (0,5-2% ao ano), quando então dizemos que ocorreu a **CURA ESPONTÂNEA** da hepatite B crônica, com HBsAg negativo e anti-HBc IgG e anti-HBs positivos.

Por fim, sabemos que cerca de 4-20% dos pacientes na fase não replicativa sofrem episódios de nova replicação viral (quarta fase: **Reativação**). Isso pode ocorrer por imunodepressão do hospedeiro (ex.: quimioterapia, uso de imunossupressores), situação em que se observa reversão do HBeAg (que volta a ser positivo), ou por desenvolvimento de mutações no vírus (ex.: *pré-core*), onde o HBeAg continua negativo, mas o DNA viral aumenta e ocorre nova elevação das aminotransferases, associada a nova agressão hepatocitária... **Devido à possibilidade de reativação, todo paciente que evoluiu para a fase de soroconversão deve ser monitorizado com dosagens seriadas da carga viral (HBV-DNA) a cada 6 meses...**

Tab. 3: Fatores de risco para cronificação e evolução para cirrose hepática/hepatocarcinoma.

Que fatores aumentam a chance de cronificação do vírus B?	<i>Idade (quanto menor, maior o risco), sexo masculino, imunodepressão, DRC (principalmente se em programa de hemodiálise ou transplante renal), infecção pelo HIV, síndrome de Down e doenças linfoproliferativas.</i>
Que fatores aumentam a chance de cirrose hepática e hepatocarcinoma no portador de hepatite B crônica?	<i>Álcool, fumo, sexo masculino, extremos de idade, história familiar de hepatocarcinoma, aflatoxinas (presentes na dieta), replicação viral persistente, genótipos C e F, mutante pré-core, coinfeção pelo HIV, HDV, HCV e outras hepatopatias crônicas.</i>

A PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) representa a forma mais sensível de quantificação da carga viral, capaz de detectar até 170 cópias/ml, sendo considerada a metodologia de escolha.

Mutante pré-core: o que caracteriza este vírus mutante é a incapacidade em produzir o antígeno “e”. Tais doentes se mantêm replicantes, com DNA viral em altos títulos, embora apresentem HBeAg negativo e anti-HBe positivo (isto é, o mutante *pré-core* é capaz de escapar da “soroconversão”, se replicando intensamente sem produzir o HBeAg). Eles normalmente evoluem com diversas recrudescências de replicação viral, o que eleva o risco de cirrose hepática e hepatocarcinoma. A prevalência do mutante *pré-core* é variável de acordo com a região geográfica.

SAIBA MAIS...

Como dissemos anteriormente, existem indícios de que raros pacientes que evoluíram para o que sempre se considerou como a “cura” da hepatite B (HBsAg negativo, anti-HBc IgG positivo e anti-HBs positivo) podem voltar a ter replicação viral, mesmo com a persistência do referido perfil sorológico (isto é, mesmo com anti-HBs positivo)! É a chamada “hepatite B oculta”, que se caracteriza por novo aumento das aminotransferases e da carga viral (e às vezes até do HBeAg), a despeito do HBsAg negativo e anti-HBs positivo... A explicação é a seguinte: o vírus que infectou esses pacientes (cujo DNA permanece incorporado ao genoma do hospedeiro indefinidamente, mesmo após controle da replicação viral) já tinha uma mutação “de escape” no HBsAg (*deleção da região pré-S1*), a qual só é expressa na vigência de imunodepressão. Assim, mesmo tendo controlado a infecção antes, portadores desse vírus mutante que desenvolvem imunodepressão por qualquer motivo podem ter retorno da replicação viral, que acontece sem que haja produção do HBsAg. Logo, o anti-HBs existente PERDE SUA CAPACIDADE NEUTRALIZADORA e a doença retorna, podendo, inclusive, ser grave!!! Assim, diante de qualquer perfil sorológico “atípico” (ex.: HBsAg negativo, anti-HBs positivo, HBeAg positivo e hepatograma alterado) temos sempre que cogitar esta possibilidade, pesquisando o diagnóstico através da dosagem da carga viral (HBV-DNA).

4.2- Quadro Clínico

Como vimos, a hepatite crônica viral muitas vezes é *assintomática ou oligossintomática*. Nos pacientes que apresentam sintomas, a *fadiga* é o mais observado, mas pode haver náuseas, vômitos, anorexia e dor leve ou desconforto em hipocôndrio direito. Podem estar presentes apenas dificuldades de concentração

e distúrbios do sono, associados à fadiga. Durante as exacerbações agudas, o quadro é idêntico ao da hepatite B aguda, com icterícia e elevação significativa das aminotransferases.

As manifestações extra-hepáticas da hepatite B, já comentadas, são típicas da hepatite B crônica. Nesse contexto, a principal é a síndrome nefrótica pela glomerulopatia por imunocomplexos. Esta complicação é bem mais comum em crianças, sendo quase sempre uma **nefropatia membranosa**, com remissão espontânea em 30-60% dos casos (coincidindo com a soroconversão HBeAg para anti-HBe). Em adultos, a lesão glomerular pode ser nefropatia membranosa (mais típica) ou **membranoproliferativa**. Outra manifestação extra-hepática típica da hepatite B crônica é a **Poliarterite Nodosa** (PAN).

4.3- Tratamento

Em nosso meio, o tratamento da hepatite B crônica tem como base as diretrizes publicadas pelo Ministério da Saúde.

Como abordar inicialmente um paciente com diagnóstico de hepatite B crônica?

As primeiras medidas incluem uma anamnese detalhada, procurando identificar a fonte de infecção e fatores de risco para outras hepatopatias (com destaque para o *uso de álcool*, que deve ser suspenso). O exame físico à procura dos estigmas de disfunção hepática também deve ser cuidadoso. Sorologias para HAV, HCV, HIV e HDV (esta última nas situações definidas no capítulo anterior) devem ser solicitadas, bem como uma avaliação do metabolismo do ferro (ferro sérico e TIBC), de modo a afastar a coexistência de hemocromatose. Deverão ser solicitadas **aminotransferases** (AST/ALT) e **marcadores de função hepática** (bilirrubinas, TAP, albumina), além da contagem de plaquetas. Após esta etapa, já podemos ter uma ideia se o paciente é ou não cirrótico... Indivíduos negativos para anti-HAV IgG devem ser imediatamente vacinados contra hepatite A.

Em relação ao vírus B, o passo crucial é avaliar se o paciente está em fase replicativa! Para isso, lançamos mão, a princípio, do **HBeAg** e do **anti-HBe**. Lembre-se que o HBeAg é o grande marcador de replicação viral, pois sua positividade indica níveis virêmicos muito altos, geralmente **acima de 100.000 cópias/ml**:

- HBeAg positivo + Anti-HBe negativo = fase replicativa
- Anti-HBe positivo + HBeAg negativo = fase não replicativa (exceto no mutante *pré-core*)

A **biópsia hepática** não é obrigatória na hepatite B, pois, conforme veremos adiante, seus resultados não são imprescindíveis para a tomada de decisões terapêuticas... A grande utilidade da biópsia é o esclarecimento diagnóstico em casos duvidosos.

Quais são os objetivos do tratamento da hepatite B crônica?

O objetivo maior é a cura da infecção (HBsAg negativo, anti-HBs positivo), o que infelizmente não pode ser alcançado em todos os casos. Sabendo dessa limitação, devemos ter em mente que, na prática, o desfecho mais factível do tratamento é o **controle da replicação viral**, através da *negativação sustentada do HBeAg e do HBV-DNA (carga viral)*, o que se traduz em remissão clínica, bioquímica e histológica, impedindo a progressão da doença hepática para o estágio de cirrose e o desenvolvimento do hepatocarcinoma.

Na hepatite B crônica, a evolução para cirrose hepática ocorre nos portadores de replicação viral sustentada, apresentando relação direta com a magnitude da carga viral (*quanto menor o HBV-DNA, menor a chance de evolução desfavorável, mesmo que o HBsAg permaneça positivo*).

Perceba que em pacientes com hepatite B ativa HBeAg não reagente (mutante *pré-core*), o controle da replicação só pode ser avaliado pela dosagem da carga viral (que nestes casos é obrigatória). Já em pacientes com hepatite B ativa HBeAg reagente (vírus “selvagem”) que não soroconvertem, isto é, permanecem HBeAg positivo /anti-HBe negativo, a despeito do tratamento, um desfecho satisfatório também passa a ser a negativação ou supressão da carga viral... Dizemos que a carga viral está suprimida quando seu valor é inferior a **10.000 cópias/ml (ou < 2.000 UI/ml)**.

Carga viral suprimida = < 10.000 cópias/ml
ou < 2.000 UI/ml
1 unidade internacional (UI) = 5,26 cópias

Mesmo no indivíduo que já está cirrótico, a negativação ou supressão da carga viral comprovadamente reduz a chance de descompensação hepática, e propicia aumento no tempo de sobrevida!!!

De posse desses conceitos básicos, você agora está pronto para se aprofundar no protocolo terapêutico! Como este assunto é muito complexo e cai relativamente pouco nas provas, resolvemos colocá-lo como um “adendo” que será visto adiante.

5- Hepatite C Crônica: História Natural e Base Terapêutica

5.1- História Natural e Quadro Clinicolaboratorial

Por ser comumente assintomática na fase aguda, a hepatite C costuma ser descoberta já em fase crônica. A maioria desses pacientes também é assintomática, sendo o diagnóstico feito por exames rotineiros, como por exemplo, em doadores de sangue... Os casos sintomáticos se apresentam com fadiga crônica (sintoma mais

comum) associada ou não a náuseas, vômitos e anorexia. As aminotransferases costumam ter níveis séricos “flutuantes”, isto é, variáveis ao longo do tempo. De um modo geral, em média, os valores das aminotransferases são mais baixos do que na hepatite B crônica.

A manifestação extra-hepática mais frequente é a **crioglobulinemia mista (tipo II)**, que, quando sintomática, pode cursar com vasculite cutânea e glomerulonefrite membranoproliferativa (por deposição de imunocomplexos contendo antígenos virais e crioglobulinas). Este assunto foi abordado com detalhes nas apostilas de Nefrologia e Reumatologia... Possíveis manifestações dermatológicas da hepatite C incluem a **porfiria cutânea tarda** e o **líquen plano**. A **síndrome de Sjögren** também é descrita em associação ao HCV, assim como a **fibrose pulmonar intersticial**.

SAIBA MAIS...

A infecção crônica pelo HCV está associada ao desenvolvimento de complicações metabólicas sistêmicas. Estes pacientes desenvolvem mais **síndrome metabólica** (incluindo esteato-hepatite não alcoólica) e **diabetes mellitus tipo 2** do que a população geral!



Assunto muito cobrado em concursos médicos é a relação entre HCV e câncer... Além do risco de *carcinoma hepatocelular* em cirróticos HCV positivo, sabemos que portadores de hepatite C crônica têm chance aumentada de desenvolver linfomas não Hodgkin de células B, como **linfoma folicular**, **linfoma linfocítico crônico**, **linfoma linfoplasmacítico** e **linfoma da zona marginal**. Uma *gamopatia monoclonal de significado indeterminado* (isto é, não associada ao mieloma múltiplo) também pode ser encontrada.

Curiosamente, alguns pacientes apresentam autoanticorpos que podem confundir o diagnóstico... O **anti-LKM** (associado à hepatite autoimune tipo 2 – maiores detalhes no volume 2) pode ser positivo em portadores crônicos do HCV, o que possivelmente está associado a um componente de autoimunidade induzido pela presença do vírus. Por outro lado, em portadores de hepatite autoimune que apresentam autoanticorpos e hipergamaglobulinemia policlonal, é possível o encontro de anti-HCV “falso-positivo” (com HCV-RNA e RIBA negativos)...

A evolução da infecção pelo vírus C é a seguinte: após a infecção aguda (geralmente assintomática), cerca de 20% resolvem (eliminam o vírus espontaneamente) e **80%** cronificam. Dos casos de infecção crônica, 1/3 evoluirá para cirrose hepática em menos de 20 anos (“progressores rápidos”), 1/3 entre 20-50 anos (“progressores intermediários”) e 1/3 após mais de 50 anos (“progressores lentos”). Existem alguns preditores de evolução desfavorável (maior chance de cirrotização e hepatocarcinoma)... São eles: (1) idade > 40 anos no momento da infec-

ção; (2) sexo masculino; (3) uso de álcool; (4) coinfeção com HIV e/ou HBV; (5) imunossupressão; (6) esteatose hepática; (7) resistência à insulina; e (8) atividade necroinflamatória mais intensa na primeira biópsia hepática.

Excesso de ferro no parênquima (demonstrável por biópsia) é outro fator igualmente associado a uma maior chance de progressão. Evidentemente, a presença de hepatopatias concomitantes aumenta o risco e a velocidade de cirrotização (ex.: Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina)...

5.2- Tratamento

Haja vista as frustrantes taxas de insucesso e efeitos colaterais, bem como a insatisfação geral de pacientes, médicos e gestores com a terapia da hepatite C oficialmente praticada no Brasil até 2015 (PEG-interferon + ribavirina), o Ministério da Saúde resolveu publicar novas recomendações terapêuticas a partir de uma ampla revisão das evidências científicas que despontaram nos últimos anos, estudando também as relações de custo-benefício e viabilidade de incorporação de novas drogas contra o vírus C ao arsenal terapêutico do SUS. Apresentaremos no adendo a seguir, de forma resumida, os principais conceitos que norteiam o novo manual brasileiro de hepatite C.

Saiba de antemão que a segurança dos novos esquemas é elevada, sendo os efeitos colaterais discretos e menos frequentes que os do tratamento anteriormente preconizado. Além do mais, a taxa de Resposta Viroológica Sustentada (RVS) é elevadíssima (> 80-90% em muitos casos), o que significa que a cura da hepatite C agora é possível para um maior número de pacientes! Por fim, a menor duração dos novos tratamentos (12 semanas apenas) e a posologia mais confortável de suas drogas (ministradas pela via oral 1x ao dia) tornam a adesão terapêutica mais fácil...

6- Hepatite D Crônica

Outro vírus potencialmente causador de hepatite crônica é o vírus D (HDV). Este vírus só é capaz de infectar indivíduos portadores do vírus B, ocorrendo coinfeção (os dois vírus

são adquiridos ao mesmo tempo) ou superinfecção (um paciente previamente portador do vírus B adquire posteriormente o vírus D). Apesar de o HDV não aumentar a chance de cronificação do HBV, aumenta significativamente a chance de hepatite fulminante e evolução para cirrose hepática. O diagnóstico do HDV depende do diagnóstico da infecção por HBV (HBsAg) e de exames específicos como anti-HDV, HDV/Ag e HDV-DNA.

O esquema terapêutico para a infecção HBV + HDV já foi descrito no capítulo anterior.

7- Hepatite E Crônica

Os novos conceitos que surgiram nos últimos anos acerca da hepatite E – incluindo breves considerações sobre sua forma crônica – encontram-se resumidos ao final do capítulo 2.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfeções/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 88. : il.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 68 p. : il.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília : Ministério da Saúde, 2015.

ADENDO

RESUMO DOS PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS DAS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS C E B

HEPATITE C CRÔNICA

Como vimos, o rastreio inicial para infecção pelo HCV pode ser feito com a tradicional *sorologia* (que requer infraestrutura laboratorial) ou com os *testes rápidos* (que não necessitam de infraestrutura laboratorial e fornecem o resultado em 20 min). Ambos são exames que detectam a presença de anticorpos anti-HCV no sangue do paciente... Seja qual for o método utilizado, a confirmação de infecção ativa, após resultado positivo para o anti-HCV, sempre deverá ser feita por meio de dosagem da carga viral, através da *PCR quantitativa para HCV-RNA*.

O teste de *genotipagem do HCV* é recomendado apenas quando a decisão de iniciar o tratamento antiviral é tomada, tendo como intuito orientar a escolha do melhor esquema terapêutico (ver adiante).

Confirmado o diagnóstico de hepatite C crônica, uma série de exames complementares deve ser realizada na primeira avaliação e repetida de maneira periódica ao longo do acompanhamento... Por exemplo: além de exames laboratoriais de rotina (como hemograma, função renal e hepatograma), preconiza-se a realização de BIÓPSIA HEPÁTICA em todos os pacientes (respeitados os pré-requisitos para o procedimento, na ausência de contraindicações – ver **Tabelas 1 e 2**). Se necessário, a biópsia pode ser repetida a cada **3-5 anos**. A biópsia representa o método “padrão-ouro” para avaliação do grau de fibrose do parênquima! Seus resultados são importantes para indicar o início da terapia (ver adiante), bem como na estratificação prognóstica. De forma menos frequente, a biópsia também pode ser útil em certos casos como parte do processo de elucidação diagnóstica (ex.: dúvida diagnóstica persistente ou consideração de outras hepatopatias associadas à hepatite C crônica, como a doença gordurosa não alcoólica).

Agora, a biópsia hepática **PODE SER SUBSTITUÍDA**, em situações especiais (ex.: contraindicação à biópsia ou indisponibilidade da mesma), por métodos não invasivos comprovadamente capazes de detectar a fibrose hepática avançada, com destaque para o *ELASTOGRAMA HEPÁTICO*. Tal exame se mostrou bastante acurado (sendo equivalente à biópsia) no que tange a detecção de fibrose METAVIR F3 ou F4. Logo, também pode ser usado para indicar início do tratamento.

Na impossibilidade de realizar tanto a biópsia quanto o elastograma (ex.: dificuldade no acesso a serviços de média e alta complexidade),

aceita-se a utilização dos escores APRI ou FIB4 como métodos válidos para a identificação de fibrose hepática avançada! Tais escores são calculados a partir de dados laboratoriais simples obtidos dos exames de rotina que todo portador de hepatite C crônica deve realizar...

$$\text{APRI} = (\text{AST/LSN da AST})/\text{plaquetas} \times 100$$

$$\text{FIB4} = (\text{idade} \times \text{AST})/\text{plaquetas} \times \sqrt[2]{\text{ALT}}$$

Tab. 1

Pré-Requisitos para a Realização de Biópsia Hepática	
- Doença hepática compensada.	
- Plaquetas > 60.000/mm ³ .	
- Atividade de protrombina > 50%.	
- Ausência de contraindicações ao tratamento antiviral.	

Tab. 2

Contraindicações à Biópsia Hepática	
ABSOLUTAS	Coagulopatia grave; infecção não viral no parênquima hepático; obstrução da árvore biliar extra-hepática.
RELATIVAS	Obesidade mórbida; possibilidade de lesões vasculares no parênquima (ex.: hemangioma).

OBSERVAÇÕES:

1. No exame de elastografia, o ponto de corte utilizado para indicar tratamento é: **elastografia de onda transitória $\geq 9,5$ kPa**, valor que corresponde à fibrose METAVIR F3.
2. Os escores APRI e FIB4 só foram validados para pacientes monoinfectados pelo HCV. A presença de coinfeções com outros vírus hepatotrópicos pode superestimar tais escores, logo, não devemos aplicá-los neste contexto (a biópsia é o método ideal nesses casos).
3. Indica-se o início do tratamento antiviral com um APRI > 1,5 e/ou um FIB4 > 3,25 (ambos os pontos de cortes são equivalentes a uma fibrose METAVIR \geq F3).

- PROTOCOLO TERAPÊUTICO

As consultas médicas do portador de hepatite C crônica devem ser feitas no mínimo **4x ao ano**, podendo ser mais frequentes quando o tratamento está sendo iniciado ou quando alguma situação adversa exige um acompanhamento mais amigável. Todo portador de hepatite C deve receber *imunização contra HAV e HBV* caso não tenha tido contato com essas doenças (na primeira consulta devemos solicitar soro-

logias para as outras hepatites virais – somente diante da negatividade dessas sorologias é que a imunização ativa contra HAV e HBV é indicada! Pacientes que tiveram contato prévio com esses vírus não necessitam de vacinação). Também se faz necessário fornecer orientações e insumos (ex.: preservativos) para a **prática de sexo seguro**, assim como se deve estimular a **abstinência alcoólica**.

O grande objetivo do tratamento do HCV é a **erradicação do vírus**. Esta é definida por um HCV-RNA indetectável 12 semanas (esquema sem IFN) ou 24 semanas (esquema com IFN) após o término do tratamento – a chamada **Resposta Viroológica Sustentada (RVS)**, desfecho equivalente à cura.

As principais INDICAÇÕES de tratamento do HCV são:

- **Fibrose hepática METAVIR F3 ou F4 (PRINCIPAL);**
- Coinfecção pelo HIV, independentemente do grau de fibrose hepática (isto é, na presença do HIV a biópsia não é obrigatória para indicar início do tratamento);
- Manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea e/ou líquen plano grave com envolvimento de mucosas;
- Crioglobulinemia com manifestações em órgãos-alvo (olhos, pulmão, SNC e SNP), glomerulite, vasculite e poliarterite nodosa;
- Sinais clínicos ou evidências ecográficas de CIRROSE HEPÁTICA (a biópsia hepática também não é obrigatória nesses casos para indicar início do tratamento);
- Insuficiência hepática e ausência de carcinoma hepatocelular, independentemente da necessidade de transplante hepático;
- Insuficiência renal crônica;
- Púrpura trombocitopênica imune;
- Pós-transplante de fígado ou outros órgãos sólidos;
- Presença de linfoma, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo e outras neoplasias malignas hematológicas;
- Biópsia com resultado METAVIR F2 há mais de três anos.

As grandes CONTRAINDICAÇÕES ao novo esquema terapêutico são:

ARRITMIAS CARDÍACAS E GRAVIDEZ

A segurança das novas drogas em usuários de antiarrítmicos (ex.: amiodarona) não foi estabelecida, logo, recomenda-se não associar ambos os tratamentos até que mais informações

apareçam na literatura. A segurança das novas drogas durante a gestação também não foi estabelecida (ainda não se sabe se elas são teratogênicas ou não), logo, recomenda-se *evitar a gestação até 24 semanas após o término do tratamento!* Durante todo o período de tratamento, e por até 24 semanas após sua conclusão, métodos contraceptivos devem ser utilizados, tanto pelo homem quanto pela mulher...

O novo protocolo recomenda que o aleitamento materno seja **EVITADO durante a terapia antiviral**.

- ESQUEMAS

ATENÇÃO, O NOVO PROTOCOLO BRASILEIRO RECOMENDA ABANDONAR O USO DE BOCEPREVIR E TELAPREVIR (drogas que até pouco tempo atrás eram as grandes “novidades” no tratamento da hepatite C)!!!

Ressalte-se que pacientes que ainda estão em uso dos referidos medicamentos terão a continuidade do tratamento garantida conforme as recomendações do protocolo anterior... No entanto, quem começar o tratamento a partir de agora não receberá mais boceprevir ou telaprevir! Os motivos para essa mudança estão relacionados ao custo, efetividade e segurança desses medicamentos, que se tornaram desvantajosos após aprovação dos novos esquemas terapêuticos (os quais são superiores aos esquemas prévios em todos esses quesitos).

AS NOVAS DROGAS INCORPORADAS AO ARSENAL TERAPÊUTICO SÃO:

1. **Sofosbuvir** = análogo nucleotídeo inibidor direto da polimerase do HCV.
2. **Simeprevir** = inibidor de protease de 2ª geração.
3. **Daclastavir** = inibidor da NS-5A (uma das enzimas “não estruturais” do HCV).

Todas essas medicações atuam diretamente no HCV, inibindo sua replicação. Uma das grandes vantagens é que todas elas podem ser feitas em dose única diária, ministrada com apenas um comprimido para cada medicação (sofosbuvir 400 mg, simeprevir 60 mg, daclastavir 150 mg). Já foram descritas diversas interações medicamentosas, sendo recomendável ajuste posológico nessas situações. A administração concomitante com muitos medicamentos de uso comum ainda não foi inteiramente elucidada, logo, para todo paciente que utiliza quaisquer medicamentos recomenda-se uma consulta ao bulário eletrônico da ANVISA, o qual será continuamente atualizado:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

De um modo geral – é importante mencionar – as três drogas novas são muito bem toleradas, apresentando poucos efeitos adversos significativos...

Como já dito, quando a decisão de iniciar o tratamento é tomada, obedecendo aos critérios expostos, devemos realizar a genotipagem do HCV... Isso é imprescindível pois as recomendações terapêuticas variam conforme o genótipo! Assim, definem-se os seguintes esquemas:

GENÓTIPO 1	
Monoinfecção pelo HCV	sofosbuvir + simeprevir por 12 semanas
	sofosbuvir + daclastavir por 12 semanas
Cirrose Child B ou C, coinfeção HIV/HCV com cirrose Child B ou C, ou paciente experimentado com boceprevir/telaprevir	sofosbuvir + daclastavir por 24 semanas
Coinfecção HIV/HCV sem cirrose Child B ou C	sofosbuvir + daclastavir por 12 semanas

Obs.: portadores de cirrose hepática, pacientes com resposta nula à terapia prévia, e na coinfeção com HIV pode-se associar RIBAVIRINA ao esquema terapêutico, independentemente do grau de fibrose hepática.

GENÓTIPO 2	
ESQUEMA ÚNICO	sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas

GENÓTIPO 3	
PR autorizado	sofosbuvir + PR por 12 semanas
PR contraindicado	sofosbuvir + daclastavir por 12 semanas

Obs.: PR = PEG-interferon + ribavirina.

GENÓTIPO 4	
PR autorizado	daclastavir + PR por 24 semanas
PR contraindicado	sofosbuvir + daclastavir por 12 semanas

Obs.: PR = PEG-interferon + ribavirina.

- MONITORAMENTO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Para avaliar a resposta ao tratamento deve-se utilizar a técnica de *real time PCR* com limite de detecção < 15 UI/ml. Este exame deve ser realizado na confirmação do diagnóstico, sendo repetido nos seguintes momentos:

- Ao final do tratamento de 12 semanas;
- 12 semanas após a conclusão do tratamento.

Pacientes que fazem uso de PEG-interferon + ribavirina + daclastavir devem repetir o PCR seguindo um cronograma diferenciado:

- Na 4ª e na 10ª semanas;
- 12 semanas após a conclusão do tratamento.

Para estes últimos devemos lançar mão da chamada TGR (“terapia guiada pela resposta virológica”):

- HCV-RNA indetectável na 4ª e na 10ª semana = interromper daclastavir na 12ª semana, mantendo PEG-interferon + ribavirina até completar 24 semanas;
- HCV-RNA detectável na 4ª semana e indetectável na 10ª semana = manter todos os medicamentos até completar 24 semanas.

- SITUAÇÕES ESPECIAIS

• TRANSMISSÃO VERTICAL

Ocorre, em média, em 5% dos casos (3-10%), constituindo a principal via de aquisição da doença em crianças. Quando a mãe é coinfectada pelo HIV a chance de transmissão vertical do vírus C aumenta muito, ficando entre 19% a 36%. Na maioria das vezes a transmissão é periparto, sendo rara a transmissão intrauterina. A infecção pelo HCV não contraindica a gestação. A gestação não piora a agressão hepática promovida pelo vírus C, e a existência de hepatite C crônica parece não exercer qualquer efeito deletério sobre o conceito (ou seja, não aumentam as taxas de abortamento, restrição ao crescimento intrauterino ou complicações obstétricas em comparação com a população geral), exceto pela possibilidade de transmissão vertical no momento do parto. Como vimos, o tratamento não deve ser feito durante a gestação. Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a não engravidar por até seis meses após o término do tratamento!

• INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Tais pacientes devem evitar os esquemas contendo interferon e ribavirina. Os dados com os novos medicamentos, no entanto, são escassos, devendo seu uso ser monitorizado com muito cuidado, de preferência por especialistas.

• PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

Não há recomendações específicas para o tratamento desses doentes, exceto a consideração de que os dados com os novos medicamentos, no entanto, são escassos, devendo seu uso ser monitorizado com muito cuidado, de preferência por especialistas.

• COINFEÇÃO PELO HIV

Deve-se tomar extremo cuidado na checagem de possíveis interações entre os medicamentos anti-HCV e a TARV, realizando ajustes nos primeiros conforme a necessidade.

• COINFEÇÃO PELO HBV

Em geral, são tratados de forma idêntica aos monoinfectados pelo HCV.

- EVENTOS ADVERSOS

Conforme já dissemos, os novos antivirais são razoavelmente seguros, sendo seus efeitos adversos geralmente leves a moderados. Uma

recomendação importante é: **evitar exposição excessiva à luz solar durante o tratamento com as novas drogas!**

A seguir, os principais parafeitos de cada um dos novos fármacos:

- Sofosbuvir
 - Junto com ribavirina: cefaleia e fadiga
 - Junto com PEG-interferon: insônia e anemia
- Daclastavir
 - Junto com PEG-interferon + ribavirina: *rash* cutâneo, fotossensibilidade, prurido e náuseas

- INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Deve ser feito nas seguintes situações, independentemente do esquema empregado:

1. Eventos adversos importantes
2. Ausência de adesão terapêutica
3. Identificação de contraindicações (arritmia, gestação)
4. Identificação de situação que demande substituição do tratamento (ex.: insuficiência hepática, diagnóstico de coinfeção HIV/HCV).

HEPATITE B CRÔNICA

Segundo o Ministério da Saúde, portadores de hepatite B não infectados pelo vírus delta terão indicação de tratamento antiviral na presença dos seguintes *critérios de inclusão* (**Tabela 1**):

Tab. 1

Critérios de Inclusão para Tratamento Antiviral
<ul style="list-style-type: none"> • HBeAg (+) e ALT > 2x LSN. • HBeAg (+) e idade > 30 anos. • HBeAg (-) e HBV-DNA > 2.000 UI/ml e ALT > 2x LSN.
Outros Critérios de Inclusão, independentes de HBeAg, HBV-DNA e ALT
<ul style="list-style-type: none"> • História Familiar de CHC. • Manifestações Extra-Hepáticas (artrite, vasculite – incluindo PAN –, glomerulonefrite, acometimento motor incapacitante). • Coinfeção HBV/HCV ou HBV/HIV. • Hepatite Aguda Grave (Coagulopatia ou Icterícia > 14 dias). • Reativação de Hepatite B Crônica. • Cirrose/Insuficiência Hepática. • Biópsia Hepática mostrando METAVIR > A2F2. • Elastografia Hepática > 7.0 kPa. • Prevenção da reativação viral em pacientes que receberão imunossuppressores ou quimioterapia.
<p>Obs.: LSN = Limite Superior da Normalidade; CHC = Carcinoma Hepatocelular.</p>

As drogas atualmente preconizadas para o tratamento da hepatite B são: (1) Alfapeguinterferona; (2) tenofovir; e (3) entecavir – ver **Tabela 2**.

A alfainterferona “*não peguilada*” e o *adefovir-dipivoxil* **NÃO** fazem mais parte do protocolo terapêutico contra a hepatite B no Brasil! Usuários de adefovir-dipivoxil devem substituir seu uso por tenofovir ou entecavir, conforme orientações que serão vistas adiante. Veremos também que o papel da lamivudina encontra-se bastante limitado, sendo que esta droga não faz parte do arsenal de primeira linha.

Na **Tabela 3**, as principais contraindicações aos fármacos citados.

COMO INICIAR E CONDUZIR O TRATAMENTO?

Todos os pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão (**Tabela 1**) e não possuem contraindicações (**Tabela 3**) devem receber **tenofovir**, a droga de primeira linha na atualidade para tratamento da hepatite B! A dose é 300 mg/dia, via oral, e a duração do tratamento é *indeterminada*, podendo o mesmo ser suspenso após se atingir o “desfecho ideal” (HBsAg e HBV-DNA indetectáveis) ou então o estado de “portador inativo” (soroconversão HBeAg (-) e anti-HBe (+), na ausência de mu-

tante pré-core), após duas aferições anuais. Exceção a essa regra é vista nos portadores de cirrose hepática, que mesmo quando atingem os referidos objetivos devem manter o tratamento antiviral indefinidamente...

O tenofovir é um análogo nucleotídeo inibidor da enzima transcriptase reversa viral. Trata-se de fármaco altamente eficaz em suprimir a replicação viral, além de possuir elevada barreira genética. Seus principais efeitos colaterais são a *toxicidade renal* e a *desmineralização óssea* (osteoporose).

O **entecavir** é um análogo nucleosídeo que deve ser usado no lugar do tenofovir na vigência de contraindicações ou surgimento de complicações relacionadas a este último (ex.: toxicidade renal). É digno de nota que existe uma exceção a esta regra: o *entecavir passa a ser o tratamento de primeira linha quando o paciente vai receber imunossuppressores ou quimioterapia*! Maiores detalhes a esse respeito serão vistos adiante...

Considera-se que o entecavir é tão eficaz quanto o tenofovir, exceto na presença de mutações virais. Como a probabilidade de existirem mutações virais é maior nos pacientes previamente experimentados com os esquemas terapêuticos antigos (que empregavam outros análogos nucleosídeos, como lamivudina e telbivudina), o *entecavir não deve ser usado nesses doentes!*

Tab. 2

Arsenal Terapêutico e Posologia	
Alfapeguinterferona-2a	180 mcg/semana, via subcutânea
Alfapeguinterferona-2b	1,5 mcg/kg/semana, via subcutânea
Entecavir	0,5-1,0 mg/dia, via oral
Tenofovir	300 mg/dia, via oral

Obs.: Tanto faz usar alfapeguinterferona 2a ou 2b. Ambas não possuem interações farmacológicas conhecidas; não se sabe ao certo se o entecavir interage com outras drogas de excreção renal, como tacrolimus e ciclosporina; o tenofovir NÃO deve ser coadministrado com didanosina (ex.: tratamento do HIV), pois aumenta os níveis séricos e a toxicidade desta última.

Tab. 3

Contraindicações aos fármacos utilizados contra o HBV	
Alfapeguinterferona	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidez. • Uso atual de álcool ou drogas ilícitas. • Cardiopatia grave. • Distúrbios psiquiátricos NÃO TRATADOS. • Tireoidopatia não controlada. • Neoplasia recente. • Insuficiência hepática. • Antecedente de transplante, exceto hepático. • Anemia, leucopenia, plaquetopenia. • Doença autoimune. • Intolerância ao medicamento.
Entecavir	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidez.
Tenofovir	<ul style="list-style-type: none"> • Doença renal crônica. • Osteoporose e outras doenças do metabolismo ósseo. • TARV com didanosina. • Cirrose hepática (contra-indicação relativa). • Intolerância ao medicamento.

Obs.: O tenofovir pode ser usado em todas as faixas etárias, porém, a segurança e a eficácia em menores de 18 anos não foi totalmente estabelecida. O entecavir também pode ser usado em todas as faixas etárias, porém, a segurança e a eficácia em menores de 16 anos não foi totalmente estabelecida.

A dose de entecavir é de 0,5 mg/dia para pacientes com cirrose compensada (Child A). Portadores de cirrose descompensada (Child B ou C) devem utilizar 1,0 mg/dia. A duração do tratamento é *indeterminada*, podendo o mesmo ser suspenso após se atingir o “desfecho ideal” (HBsAg e HBV-DNA indetectáveis) ou então o estado de “portador inativo” (soroconversão HBeAg (-) e anti-HBe (+), na ausência de mutante pré-core), após duas aferições anuais. Pacientes com cirrose hepática devem manter o tratamento indefinidamente, mesmo que os referidos objetivos sejam atingidos...

Apesar de não ser diretamente nefrotóxico, o entecavir (assim como o tenofovir) também é excretado pela via renal, necessitando de ajuste posológico na presença de disfunção renal.

A **alfapeguinterferona** representa um conjunto de proteínas e glicoproteínas com ação antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora. Seu uso é reservado aos pacientes **HBeAg (+)**, podendo-se optar inicialmente pela monoterapia com alfapeguinterferona (2a ou 2b) nestes indivíduos. A via de administração é subcutânea, com doses semanais, e o tempo de tratamento é limitado a **48 semanas**. O tratamento com alfapeguinterferona não pode ultrapassar o referido limite e, uma vez realizado, não deve ser repetido. Se após 48 semanas não houver soroconversão, a alfapeguinterferona deve ser suspensa, introduzindo-se a monoterapia com tenofovir ou entecavir, conforme anteriormente descrito.

O acompanhamento de pacientes em uso da terapia antiviral contra a hepatite B deve ser feito de acordo com as diretrizes expostas na **Tabela 4**.

RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO

A resistência ao tratamento antiviral é classificada em dois subtipos:

Resistência Primária = HBV-DNA é reduzido em menos de 1 Log₁₀ UI/ml após seis meses da instituição do tratamento.

Resistência Adquirida = Paciente que teve redução inicial do HBV-DNA apresenta aumento evolutivo > 1 Log₁₀ UI/ml em relação ao menor valor apresentado, ou novas alterações nos exames de função hepática.

A detecção de resistência em usuários de entecavir deve levar ao acréscimo de tenofovir ao esquema, isto é, o tratamento (“resgate”) passa a ser feito com entecavir + tenofovir. Após um ano de resgate, se houver indetectabilidade do HBV-DNA, procede-se à troca pela monoterapia com tenofovir.

Não há casos documentados de resistência ao tenofovir. Não obstante, na eventualidade de sua ocorrência, orienta-se que o resgate também seja feito com a associação de tenofovir + entecavir.

Não há casos de resistência documentada ao tratamento com alfapeguinterferona.

COINFECÇÃO HBV/HIV

A existência de infecção prévia pelo HIV aumenta a chance de um indivíduo agudamente infectado pelo vírus da hepatite B se tornar portador crônico desta infecção. Nos pacientes cronicamente coinfectados, a hepatite tende a ser mais grave, apresentando maiores taxas de replicação do vírus B, além de menor soroconversão espontânea e, conseqüentemente, maior

atividade necroinflamatória e maior risco de cirrose hepática e CHC. Pacientes com Aids também têm chance aumentada de apresentar “hepatite B oculta” (HBsAg negativo)... Devido à *síndrome de reconstituição imune* (maiores detalhes na apostila de Aids), o início da terapia antirretroviral contra o HIV pode provocar uma agudização da hepatite B crônica subjacente, a qual, inclusive, pode ser grave, evoluindo com falência hepática aguda. Por fim, é importante salientar que na vigência de

coinfecção a resposta ao tratamento de ambas as doenças diminui, justificando o aumento da morbimortalidade geral.

Atualmente, recomenda-se que todo indivíduo infectado pelo HIV inicie de imediato a terapia antirretroviral. Na vigência de coinfecção com o HBV, o esquema de escolha consiste na associação de tenofovir + lamivudina + efavirenz (TDF + 3-TC + EFV). A dupla “TDF + 3-TC” também é ativa contra o vírus B.

Tab. 4

Acompanhamento da Resposta Terapêutica	
Hepatite B crônica HBeAg (+)	HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe e HBV-DNA anualmente.
Hepatite B crônica HBeAg (-)	HBsAg, anti-HBs e HBV-DNA anualmente.
Usuários de alfapeguinterferona	<p>MONITORAMENTO CLÍNICO*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma a cada 12 semanas. • AST/ALT na 2ª semana de tratamento, depois, a cada 4 semanas. • Glicemia de jejum, TSH/T4 livre a cada 12 semanas. <p>* Resultados anormais em qualquer um desses exames indicam encaminhamento do paciente para centros de referência.</p> <p>MONITORAMENTO SOROLÓGICO</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg, anti-HBs, HBeAg e anti-HBe ao final da 48ª semana. • HBV-DNA ao final da 24ª e 48ª semana**. <p>** Carga viral > 20.000 UI/ml em qualquer medida (ineficácia terapêutica) indica a suspensão da alfapeguinterferona e troca por tenofovir ou entecavir.</p>

Obs.: O tratamento pode ser suspenso após se atingir o “desfecho ideal” (HBsAg e HBV-DNA indetectáveis) ou então o estado de “portador inativo” (HBeAg (-) e anti-HBe (+), na ausência do mutante pré-core), após duas aferições anuais. Em portadores de cirrose hepática estabelecida é prudente manter o tratamento antiviral indefinidamente, mesmo que o “desfecho ideal” seja atingido...

COINFECÇÃO HBV/HCV

Na coinfecção HBV/HCV, o vírus que predomina geralmente é o HCV (sua atividade “inibe” em parte a atividade do vírus B). Assim, o tratamento costuma ser voltado para este vírus (as indicações para tratamento do vírus C são descritas na parte específica deste adendo)... É importante mencionar que relatos recentes têm mostrado que o uso dos novos esquemas terapêuticos contra o vírus C (altamente eficazes) podem se acompanhar de hepatite fulminante pelo vírus B (já que este deixa de ser “inibido” pelo vírus C). Logo, é possível também (e, diríamos, prudente) iniciar tratamento concomitante para ambas as infecções, tendo em mente que, caso a alfapeguinterferona seja utilizada, NÃO é preciso “somar” as posologias recomendadas nos dois tratamentos...

IMUNOSSUPRESSÃO E QUIMIOTERAPIA

Idealmente, todo portador do vírus B que vai começar tratamento imunossupressor ou quimioterápico deve antes iniciar o tratamento antiviral específico, pelo risco de agudização da doença hepática subjacente, que inclusive pode evoluir para insuficiência hepática fulminante e óbito. A droga de escolha nesse contexto, como vimos, é o ENTECAVIR. Evidentemente, todo indivíduo que vai começar imunossupressão farmacológica ou quimioterapia deve antes ser rastreado para a presença de infecção pelo vírus

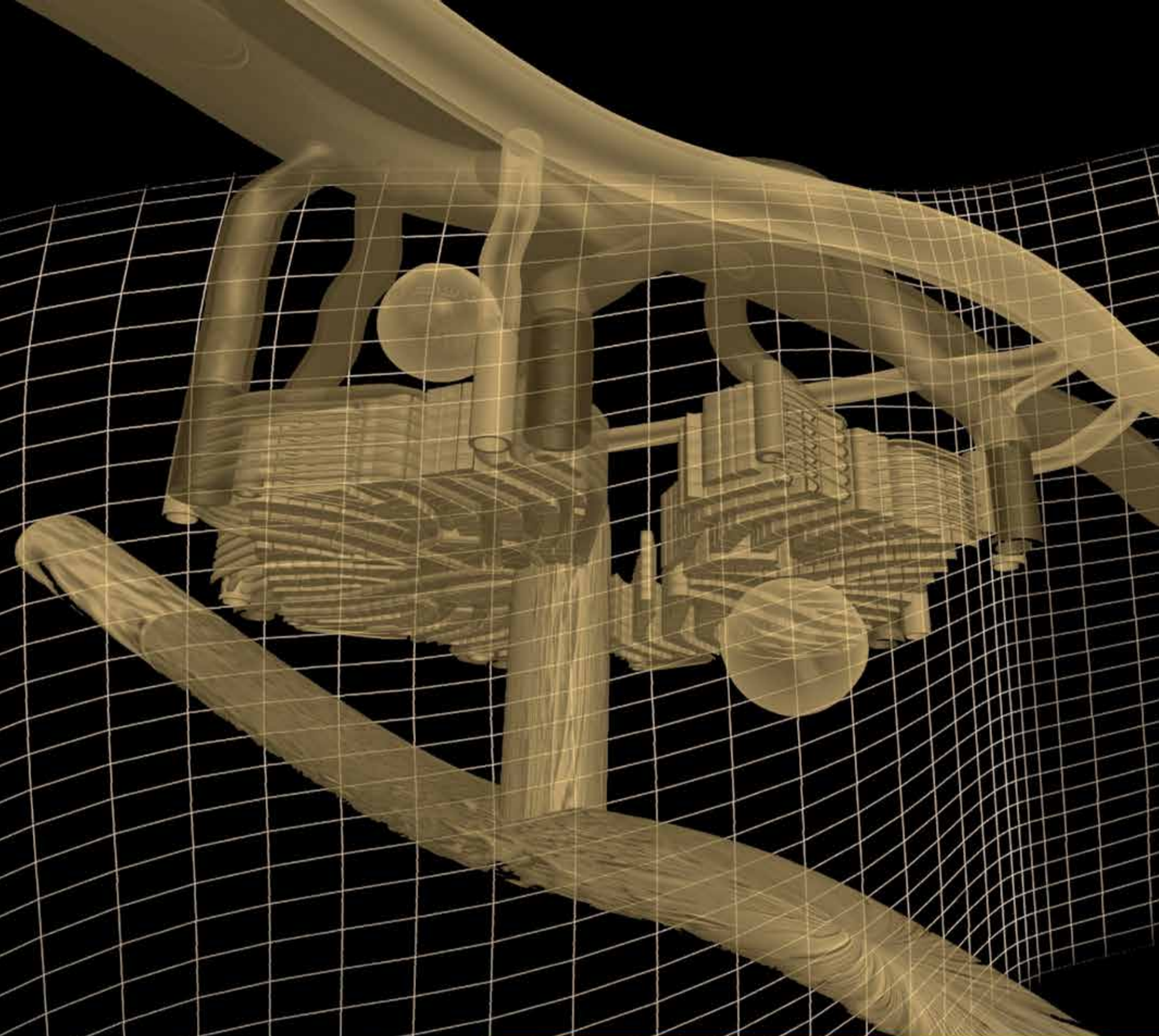
B (dosagem de HBsAg e anti-HBc total, acrescentando HBV-DNA nos casos de positividade nos dois primeiros exames).

O ideal é que a terapia contra o vírus B seja iniciada antes do início da imunossupressão ou quimioterapia. Neste caso (início antes da reativação viral), dizemos que o tratamento antiviral foi “profilático”. No entanto, a dificuldade em iniciar de imediato a terapia antiviral contra o vírus B não deve retardar o tratamento das outras doenças... Assim, a terapia antiviral pode ser iniciada junto com a imunossupressão/quimioterapia, ou logo após o início destas. Quando a terapia contra o vírus B é iniciada após a introdução de imunossupressão/quimioterapia (havendo reativação viral), dizemos que o tratamento antiviral foi “preemptivo”. Em ambas as formas de tratamento (profilático ou preemptivo), os medicamentos antivirais devem ser mantidos por **6 a 12 meses** após o término da imunossupressão ou quimioterapia. Casos em que a imunossupressão precisa ser mantida indefinidamente (ex.: pós-transplante hepático), a terapia antiviral também deve ser mantida indefinidamente.

O protocolo do Ministério da Saúde autoriza o uso de *lamivudina* para estes pacientes na seguinte circunstância: quando o entecavir não estiver imediatamente disponível e a carga viral (HBV-DNA) for indetectável! Em vista

do elevado risco de resistência à lamivudina, tal droga não deve ser mantida por mais de quatro meses (ou seja, os pacientes que iniciaram lamivudina como profilaxia ou tratamento preemptivo devem trocar o esquema o quanto antes para entecavir).

O tenofovir também pode ser usado, e *passa a ser a droga de escolha caso o paciente possua história de uso prévio de lamivudina...* Devido à possibilidade de “resistência cruzada” entre lamivudina e entecavir, existe risco de o vírus ser resistente ao entecavir nesses pacientes.



Cap.4

INSUFICIÊNCIA
HEPÁTICA FULMINANTE

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA FULMINANTE

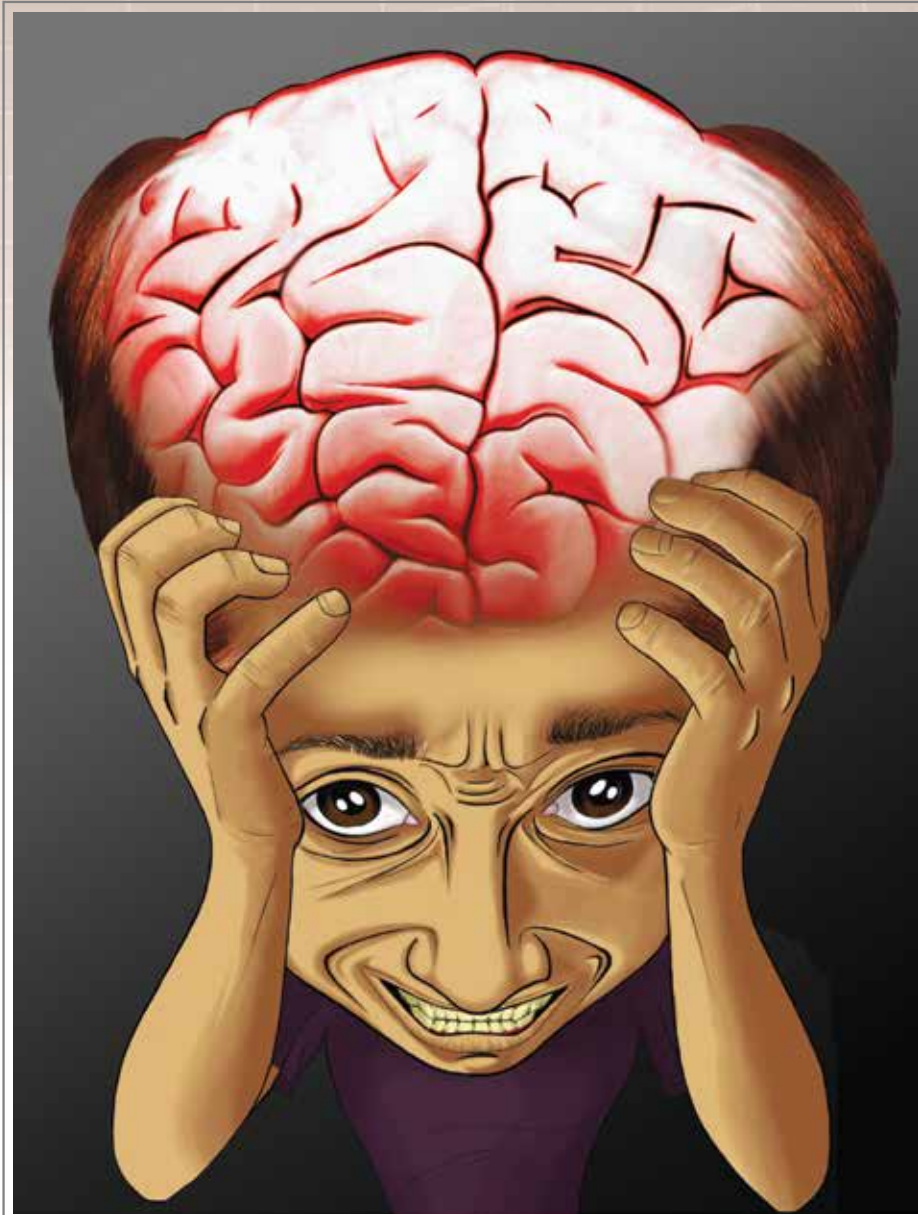


Fig. 1: Edema cerebral na hepatite fulminante.

INTRODUÇÃO

A “insuficiência hepática fulminante” é uma síndrome que se origina de súbita e intensa disfunção hepatocelular, sendo clinicamente marcada pela ocorrência de *encefalopatia (com ou sem edema cerebral)*, *coagulopatia* e *predisposição a infecções*. É uma das condições mais dramáticas e de rápida evolução na prática médica, variando sua etiologia de acordo com a localidade geográfica, mas com destaque para as hepatites virais e a toxicidade farmacológica, particularmente do *paracetamol* (também conhecido como *acetaminofeno*). A disfunção hepatocelular pode ser decorrente de ***necrose do hepatócito*** (como nas duas causas previamente citadas) ou então ser secundária a um ***distúrbio no metabolismo celular e mitocondrial***, como ocorre na toxicidade por algumas drogas (ex.: antirretrovirais), na doença de Wilson e nas esteatoses agudas (ex.: síndrome de Reye e esteatose hepática aguda da gravidez)...

Apesar dos avanços nas estratégias de suporte intensivo, a mortalidade da insuficiência hepática fulminante continua muito elevada na ausência do tratamento padrão-ouro: o **transplante ortotópico de fígado**. Vamos rever agora os principais conceitos clínico-terapêuticos sobre esta importante (e rara) síndrome...

1- Classificação

As definições mais amplamente aceitas para o termo “insuficiência hepática fulminante” (ou *falência hepática aguda*), adotadas pela maioria dos estudos clínicos, são as seguintes:

- ***Surgimento de encefalopatia dentro de 8 semanas após o início da doença, em pacientes SEM hepatopatia prévia.***
- ***Surgimento de encefalopatia dentro de 2 semanas após o início da icterícia, em pacientes COM hepatopatia prévia.***

Quando a encefalopatia surge **entre 2 semanas (hepatopata) ou 8 semanas (não hepatopata) e 6 meses** do início dos sintomas, diz-se que o paciente tem *insuficiência hepática subfulminante*...

Todavia, encontramos na literatura diferentes formas de classificação da insuficiência hepática rapidamente progressiva, todas elas baseadas no intervalo de tempo entre o início dos sintomas (ex.: icterícia) e o surgimento de encefalopatia/coagulopatia. O principal motivo para a existência de diversas classificações é a tentativa de estratificar, com a maior precisão possível, o prognóstico do paciente e sua probabilidade de recuperação espontânea sem necessidade de um transplante hepático... Na prática, entretanto, essas classificações mais complexas acabam não sendo úteis para orientar mudanças na conduta, pois existem métodos um pouco mais acurados de predição quanto à necessidade ou não do transplante hepático (ver adiante). De toda forma, vale a pena conhecê-las, pois podem ser cobradas numa prova de residência. Observe aqui a classificação proposta por O’Grady:

- Insuficiência hepática *hiperaguda*: início de encefalopatia nos primeiros **7 dias** após o início do quadro.

- Insuficiência hepática *aguda*: início de encefalopatia entre 8 e 28 dias após o início do quadro.
- Insuficiência hepática *subaguda*: início de encefalopatia entre 4 e 24 semanas após o início do quadro.

Sabemos que quanto mais aguda for a insuficiência hepática (ex.: hiperaguda), maior será a chance de surgir edema cerebral. Apesar da elevada taxa de letalidade, tais pacientes podem se recuperar espontaneamente sem necessidade de transplante hepático... Por outro lado, quanto “menos aguda” for a insuficiência hepática (ex.: subaguda ou subfulminante), menor será a chance de surgir edema cerebral, porém é maior a probabilidade de um transplante hepático vir a ser necessário! Indivíduos com evolução mais arrastada costumam apresentar mais evidências de hipertensão portal – por exemplo: ascite. É como se na insuficiência subfulminante o fígado se tornasse “crônico” em curto espaço de tempo, com menor possibilidade de regeneração tecidual e retomada de suas funções homeostáticas (daí a maior frequência de irreversibilidade do quadro)...

QUADRO DE CONCEITOS I

Como definir “insuficiência hepática fulminante”?

Na prática, as definições mais aceitas são:

- surgimento de encefalopatia dentro de 8 semanas após o início dos sintomas, em pacientes *não hepatopatas* prévios.
- surgimento de encefalopatia dentro de 2 semanas após o início da icterícia, em pacientes *hepatopatas* prévios.

QUADRO DE CONCEITOS II

Como definir “insuficiência hepática subfulminante”?

- surgimento de encefalopatia entre 2 semanas (hepatopata prévio) ou 8 semanas (não hepatopata) e 6 meses do início dos sintomas.

2- Etiologia

Como vimos, as causas mais frequentes de insuficiência hepática fulminante variam de acordo com a localidade geográfica, basicamente à custa de diferenças na epidemiologia das hepatites virais. De um modo geral, podemos afirmar que as duas principais causas de IHF são os **vírus hepatotrópicos** (A, B, C, D e E) e a **toxicidade medicamentosa** (tanto por drogas previsivelmente hepatotóxicas quanto por reações idiossincrásicas, isto é, imprevisíveis). Nos EUA e Inglaterra, a toxicidade por medicamentos é a principal etiologia de IHF (a Inglaterra possui uma das maiores taxas de falência hepática por paracetamol do mundo). Já em países como França, Japão e Índia, a hepatite fulminante pelo vírus B é a principal causa de IHF. No Brasil, não há estatísticas

oficiais sobre o tema, porém acredita-se que as hepatites virais sejam a principal etiologia... Observe a **Tabela 1**.

Tab. 1

Causas de “Insuficiência Hepática Fulminante”

- * **Hepatites virais**
Vírus hepatotrópicos (A, B, C, D e E)
- * **Outras hepatites virais**
Herpes-vírus 1, 2 e 6
Adenovírus
Epstein-Barr
Citomegalovírus
- * **Hepatites medicamentosas**
Intoxicação por paracetamol
Reações idiossincrásicas (imprevisíveis)
- * **Toxinas**
Amanita phalloides
Solventes orgânicos
Fósforo amarelo
- * **Distúrbios metabólicos**
Esteatose aguda da gravidez
Síndrome de Reye
- * **Fenômenos vasculares**
Hepatite isquêmica
Síndrome de Budd-Chiari
Doença venoclusiva
Intermação
- * **Miscelânea**
Doença de Wilson
Hepatite autoimune
Infiltração neoplásica maciça
Síndrome HELLP
Rejeição aguda pós-transplante hepático
- * **Criptogênica**
(cerca de 15-17% dos casos nos EUA)

Taxas de Sobrevida de acordo com a Causa

- Insuficiência Hepática Fulminante

Hepatite aguda A	50-70%
Hepatite aguda B	40-50%
Superdose de paracetamol	50-55%

- Insuficiência Hepática Subfulminante

Causa indeterminada	25-30%
Hepatite medicamentosa idiossincrásica	10-25%

2.1- Hepatites Virais

Apesar de ser uma das principais causas de hepatite viral aguda, a incidência de insuficiência hepática fulminante na **hepatite A** é baixa, girando em torno de 0,1-0,5% dos infectados (média 0,35%). O prognóstico é relativamente bom: 50-70% dos pacientes sobrevive, sendo menos comum a necessidade de transplante hepático! É mais frequente em *usuários de drogas endovenosas, idosos e indivíduos com hepatopatias prévias*... O vírus da **hepatite B** (HBV) é a principal causa viral de IHF, respondendo por 30-60% dos casos. Acredita-se que estas cifras na verdade subestimem a real incidência de hepatite B fulminante – muitos casos de IHF considerados “criptogênicos”, após avaliação diagnóstica inicial, podem ser posteriormente confirmados como hepatites B!!! A explicação é que estes pacientes foram infectados por HBVs mutantes, que não produ-

zem HBeAg (*pré-core*) ou HBsAg (*pré-S*). Inclusive, têm sido descritas epidemias de IHF pelo mutante *pré-core*. Em tais casos, o diagnóstico deve ser pesquisado com a dosagem de HBV-DNA no sangue... A maioria dos pacientes com hepatite B fulminante é jovem. A reativação de hepatite crônica B também pode produzir um quadro semelhante.

O vírus da **hepatite C** (HCV) constitui uma causa controversa de IHF. Na verdade, os casos de IHF presumivelmente de etiologia viral, mas com marcadores para HAV e HBV negativos, também têm sido soronegativos para HCV... Cerca de 30 a 50% dos indivíduos com IHF HBsAg positiva também são portadores do vírus da **hepatite D** (HDV). Sabemos que o risco de IHF é maior na coinfeção B + D do que na hepatite B isolada. O principal grupo de risco para IHF B + D é o dos *usuários de drogas endovenosas*. O vírus da **hepatite E** (HEV) é causa infrequente de IHF nos países desenvolvidos. Entretanto, em zonas endêmicas (centro e sul da Ásia, norte da África e México), este vírus tem sido associado a hepatites fulminantes em mulheres grávidas, com letalidade entre 25-40%. Vale ressaltar, todavia, que exceto nas gestantes, a IHF parece ser uma evolução incomum da hepatite E (assim como na A)... Outros vírus não hepatotrópicos (citomegalovírus, herpes-vírus, Epstein-Barr etc.) podem, raramente, causar IHF em indivíduos imunocompetentes.

2.2- Intoxicações

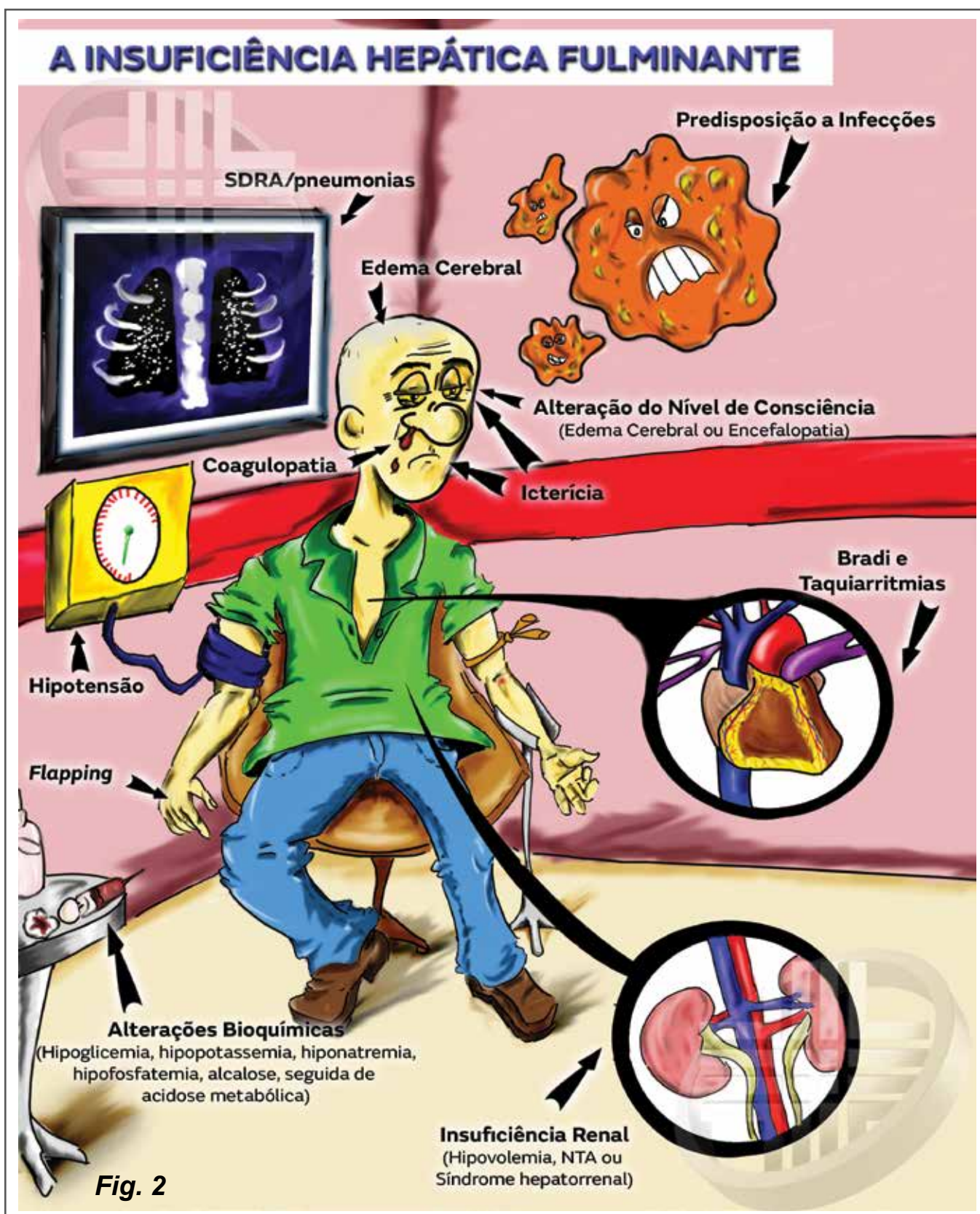
A principal causa de IHF em países como EUA e Inglaterra é a *overdose* de paracetamol (que atinge cifras de 39% nos EUA). A maioria dos casos envolve ingestão tóxica intencional (relatam-se mais de 100.000 tentativas de suicídio com paracetamol, por ano, nos EUA), porém o número de IHF decorrentes do uso terapêutico (*overdose* não intencional) também vem aumentando... A dose tóxica mínima do paracetamol é 150 mg/kg na criança e 7,5 g no adulto. Em pessoas previamente híginas, os sintomas da intoxicação só costumam aparecer quando elas tomam doses superiores a 250 mg/kg (crianças) e 12 g (adultos) num período de 24 h. Preste muita atenção no seguinte conceito: pacientes com disfunção hepática prévia ou uso crônico de álcool ou drogas que também induzam o citocromo P-450 (ex.: anticonvulsivantes) podem sofrer toxicidade com doses menores de paracetamol!!! É nestes indivíduos que a intoxicação não intencional ocorre, por exemplo: quando o paciente faz uso crônico de narcóticos compostos (codeína + paracetamol) e acaba tomando paracetamol isolado, por conta própria, no decorrer de uma doença aguda... Como guia para o uso clínico desta droga, lembre-se que doses inferiores a **4 g/dia** são seguras na maioria dos pacientes! O prognóstico da IHF por paracetamol é relativamente bom, com número significativo de doentes recuperando a função hepática sem necessidade de transplante. Nos casos onde o diagnóstico é precoce, podemos lançar mão de um antídoto eficaz, a **N-acetilcisteína** (maiores detalhes em Hepatologia 2).

Além do paracetamol, muitas outras drogas e toxinas também podem causar IHF... Os mecanismos da toxicidade podem ser diretos (paracetamol, tetracloreto de carbono, cogumelos ou ervas medicinais) ou por hipersensibilidade/reação idiossincrásica (halotano, anti-inflamatórios não hormonais, rifampicina, isoniazida, valproato, fenitoína, sulfonamidas, alfametildopa, propiltiouracil, *ecstasy*). O livro *Sleisenger* (referência em Gastro) cita que as quatro principais drogas associadas à insuficiência hepática idiossincrásica nos EUA são: *isoniazida* (19%), *propiltiouracil* (9%), *fenitoína* (7%) e *valproato* (7%). As reações idiossincrásicas são raras, ocorrendo em 1/10.000 ou 1/1.000.000 de pacientes-ano. Curiosamente, a maioria dos indivíduos é do sexo feminino (70%) e a icterícia costuma surgir dentro dos primeiros 6 meses de uso da droga (isto é, comumente a idiossincrasia gera quadros de *insuficiência hepática subfulminante*)... O prognóstico é péssimo, com baixa probabilidade de recuperação espontânea após suspensão do fármaco e, em geral, o transplante hepático é necessário... O cogumelo de nome ***Amanita phalloides*** pode causar IHF associada à insuficiência renal aguda, sendo principalmente encontrado na Europa Central.

2.3- Outras

A IHF que surge no curso da **esteatose hepática aguda da gravidez** (0,0008% das gestações) ocorre tipicamente no terceiro trimestre e está associada à pré-eclâmpsia em > 50% dos casos, havendo rápido início de icterícia, encefalopatia, alargamento do tempo de protrombina e moderado aumento das aminotransferases (< 1000 UI/L). O tratamento consiste na retirada imediata do feto... **Distúrbios metabólicos**, como a *Doença de Wilson* (DW), são causas raras e de péssimo prognóstico, quase sempre necessitando de transplante. A IHF da DW pode aparecer na segunda ou terceira décadas de vida, sendo comum a presença de hemólise importante, cobre urinário elevado, baixos níveis de fosfatase alcalina e encontro dos *anéis de Kayser-Fleischer* no exame oftalmológico. Lembre-se que também devemos avaliar os familiares do paciente, pois se trata de doença genética (autossômica recessiva)... A **hepatite autoimune** pode gerar IHF quando de sua apresentação inicial. **Eventos vasculares** raramente são causa de IHF (ex.: *síndrome de Budd-Chiari* = obstrução das veias hepáticas, classicamente associada às síndromes mieloproliferativas, como a *policitemia vera*; os estados de choque também são causas vasculares de IHF – a chamada “hepatite isquêmica”). A **intermação** (*choque térmico*) foi identificada como causa de IHF em mineiros e maratonistas. É tipicamente reversível. As demais causas são ainda mais raras...

Agora um dado importante: a despeito dos avanços nas técnicas diagnósticas e de biologia molecular, 20 a 40% dos casos de IHF permanecem com etiologia desconhecida!!!



QUADRO DE CONCEITOS III

Quais são as principais causas de “insuficiência hepática fulminante”?

As etiologias mais frequentes variam de acordo com a localidade geográfica, mas, de uma forma geral, as duas causas mais comuns no mundo são as **hepatites virais** (especialmente a hepatite B) e a **toxicidade medicamentosa** (tanto por drogas previsivelmente hepatotóxicas – como o paracetamol – quanto por *reações idiossincrásicas*, isto é, imprevisíveis)...

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A hepatite fulminante se exterioriza clinicamente tanto por sinais de **disfunção dos hepatócitos**, como encefalopatia, icterícia, distúrbios da coagulação, hipoglicemia e acidose metabólica, quanto por alterações hemodinâmicas com **comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas**, como vasodilatação generalizada e hipotensão grave, alta tendência a infecções, insuficiência renal, SDRÁ, coagulação intravascular disseminada e edema cerebral (**FIGURA 2**).

O diagnóstico é baseado em achados clínicos (icterícia, diminuição do volume hepático e encefalopatia) e bioquímicos (hiperbilirrubinemia, elevação das aminotransferases, alargamento do tempo de protrombina e do INR). As principais e mais precoces alterações laboratoriais que indicam comprometimento grave da função sintética do fígado são o alargamento

do Tempo de Protrombina (TP) e a redução dos fatores V e VII para níveis abaixo de 50% do normal. Logo, uma avaliação seriada de tais parâmetros é crucial no monitoramento do paciente com insuficiência hepática...

Devemos suspeitar de hepatite fulminante em todo paciente icterico, com síndrome de lesão hepatocelular, que desenvolva encefalopatia, edema cerebral, coagulopatia, infecções bacterianas, insuficiência renal, hipoglicemia e acidose láctica. O fígado experimenta uma rápida redução de seu tamanho, e as aminotransferases, que no início do quadro icterico tendem a grandes elevações séricas, costumam sofrer redução progressiva na medida em que há significativa perda da massa de hepatócitos.

Caracteristicamente, os pacientes com insuficiência hepática aguda sobrepõem à síndrome icterica alterações comportamentais como letargia, fraqueza, insônia, confusão, euforia, evoluindo rapidamente para o coma. Nesse momento, são comuns a hipertonia muscular e os sinais neurológicos focais.

O diagnóstico etiológico é baseado na história clínica (uso de drogas como paracetamol, álcool, introdução recente de algum fármaco novo?), bem como na realização de testes sorológicos e toxicológicos. Certos exames podem ser apropriados quando se suspeita de uma etiologia específica, ou quando nenhuma pista diagnóstica é encontrada na história e no exame físico (ex.: cobre sérico e urinário, ceruloplasmina, razão bilirrubina/fosfatase alcalina e pesquisa dos anéis de Kayser-Fleischer no

exame oftalmológico, para a doença de Wilson). A biópsia hepática pode ser realizada em alguns pacientes, mas em geral não acrescenta informações significativas ao diagnóstico (o aspecto histológico de necrose difusa é inespecífico), além de não possuir valor prognóstico no contexto da IHF...

QUADRO DE CONCEITOS IV

Como a “insuficiência hepática fulminante” se manifesta?

Podemos deduzir as manifestações clínicas de uma IHF com base no entendimento das múltiplas funções do fígado. Tais manifestações refletem a perda aguda das funções *sintética, metabólica e detoxificadora*, com frequência resultando em alterações hemodinâmicas secundárias que comprometem o funcionamento de outros órgãos (ex.: choque por vasodilatação generalizada, secundária à acidose láctica e à sepse).

TRATAMENTO DE SUPORTE

O tratamento de suporte da insuficiência hepática fulminante deve sempre ser feito no âmbito da terapia intensiva, e baseia-se no controle de suas complicações. É o que vamos descrever adiante...

1- Suporte Nutricional

A despeito de um aporte nutricional aparentemente adequado, é frequente o rápido desenvolvimento de desnutrição proteico-calórica na IHF, com evidências de perda de massa muscular logo após o início da doença. Provavelmente, isso se justifica pelo hipermetabolismo até 4 vezes acima do basal pelo grande aumento da perda urinária de Aminoácidos (AA).

Nos pacientes com encefalopatia hepática leve/moderada (EH grau I ou II), uma dieta oral ou enteral pobre em proteínas normalmente supre a demanda metabólica.

O uso da via enteral em pacientes comatosos com encefalopatia grave (EH grau III ou IV) tem tido menor êxito, pela presença frequente de íleo e pelo risco de aspiração brônquica. Neste grupo de pacientes, considera-se o início precoce de nutrição parenteral.

Os objetivos do suporte nutricional na IHF são:

- Aporte calórico diário de 35 a 50 kcal/kg de peso/dia, através da infusão venosa de glicose e de emulsões lipídicas.
- Aporte proteico diário de 20 a 40 g/dia, inicialmente. Teores proteicos maiores poderão ser usados de acordo com o grau de EH. Os AA de cadeia ramificada, embora defendidos por diversas autoridades, ainda não demonstraram superioridade em *trials* randomizados...

2- Edema Cerebral

O edema cerebral (**FIGURA 1**) com hipertensão intracraniana é a manifestação mais temida e determina maior morbidade nos casos de insuficiência hepática aguda. Ocorre em mais de 50% dos casos e suas consequências – *hipertensão intracraniana e herniação cerebral* – são as causas mais comuns de morte na IHF!!! O mecanismo fisiopatogênico do edema cerebral é incerto. Contudo, acredita-se que neurotoxinas provenientes do tubo digestivo (que não foram metabolizadas pelo fígado doente) são capazes de causar lesão nos astrócitos (gerando edema tipo *citotóxico*) e nas células endoteliais e membrana basal dos vasos cerebrais (gerando edema tipo *vasogênico*). Clinicamente, os sinais que denunciam sua presença são a famosa *Triade de Cushing* (*hipertensão arterial sistólica, bradicardia sinusal e ritmo respiratório irregular*) e o aumento do tônus muscular, que pode evoluir para uma postura de descerebração. Porém, o grande problema prático é que tais sinais podem ser discretos no início do quadro, e quando plenamente estabelecidos, o paciente, em geral, já pode estar prestes a sofrer uma herniação cerebral. Assim, *você precisa saber quais são as indicações de monitorização invasiva da PIC (Pressão Intracraniana) na IHF...*

Como a prevalência de edema cerebral na **encefalopatia grau IV** é de 75-80%, esta sem dúvidas é a principal indicação de monitorização com cateter de PIC! Outra indicação preconizada é a **encefalopatia grau III**, especialmente quando de rápida evolução. Idealmente, pacientes que serão submetidos ao **transplante hepático** também devem permanecer monitorizados... Antes de implantar o cateter de PIC é mandatório realizar uma *TC de crânio*, para afastar outras doenças que possam justificar as alterações do sensório e que possam requerer tratamento específico (ex: AVE hemorrágico). A *coagulopatia* deve ser avaliada e corrigida antes do procedimento de implantação... Lembre-se que todo paciente com monitorização da PIC também deve ser monitorizado quanto à sua pressão arterial (monitorização invasiva de PAM – Pressão Arterial Média – com cateter arterial). O objetivo desta última medida é permitir a estimativa da PPC (Pressão de Perfusão Cerebral = PAM menos PIC).

A terapia do edema cerebral inclui:

- Monitorização da PIC com cateter extradural (prefere-se este tipo de cateter porque é o que se associa a menos complicações no paciente com IHF – sangramento e infecções). Indicações: EH grau IV ou III rapidamente progressivo; pacientes que serão submetidos ao transplante.
- Manter cabeceira elevada a 30-45°.
- Evitar estímulos que aumentem a PIC (ex.: cateter nasogástrico em paciente não sedado e intubado).
- Se a PIC atingir níveis > 20 mmHg, iniciar

tratamento escalonado com:

- Hiperventilação para manter paCO_2 entre 25-30 mmHg.
- **Manitol 20%** 0,5-1,0 g/kg *in bolus* repetidos, na dependência da função renal. O manitol é uma substância altamente osmolar. Como não consegue atravessar a barreira hematoencefálica, acaba desviando líquido do sistema nervoso central para o sangue periférico. Sua eliminação é renal, tornando importante o acompanhamento do débito urinário. Em pacientes com insuficiência renal oligúrica, seu uso deve ser combinado à diálise e ultrafiltração, para evitar hiperosmolaridade sérica com congestão volêmica (ultrafiltrar um volume 3 a 5 vezes maior que o volume de manitol infundido). *Não fazer manitol se osmolaridade sérica > 320 mOsm/L!!!*
- Se o paciente for refratário às medidas supracitadas, pode-se tentar o *coma barbitúrico* (pentobarbital 3 a 5 mg/kg em *bolus*).
- **Objetivos:** Manter a Pressão Intracraniana (PIC) abaixo de 20 mmHg, e a Pressão de Perfusão Cerebral (PPC) acima de 50 mmHg. Pode haver necessidade de reposição volêmica ou aminas vasopressoras para elevar a pressão arterial, e assim aumentar a PPC. Alguns pacientes diminuem a PPC quando a cabeceira é elevada > 30°. Nestes casos, podemos manter a cabeceira em níveis mais baixos (até mesmo zero grau). Não se esqueça que a PPC é dada pela diferença entre a pressão arterial média e a PIC...

Nos pacientes que não respondem a nenhuma das medidas acima, vêm sendo testadas terapias experimentais como a indução de *hipotermia* (para reduzir a PIC); a infusão de *solução salina hipertônica* (para criar uma hipernatremia leve, entre 145-155 mEq/L – o que também reduziria a PIC); o uso de *fenitoína profilática* (evitar convulsões, que muitas vezes são subclínicas); e até mesmo o uso de *indometacina* (25 mg IV, infundidos em 1 minuto, para causar vasoconstrição cerebral e reduzir a PIC).

3- Encefalopatia Hepática

Existem algumas diferenças clínicas e prognósticas importantes entre edema cerebral e encefalopatia hepática. Esta última é geralmente uma alteração metabólica reversível e não fatal, enquanto o edema cerebral nunca é crônico, é geralmente letal (via herniação uncal) e pode responder, ao menos parcialmente, a modalidades terapêuticas completamente diferentes daquelas usadas para a encefalopatia hepática.

A patogênese da depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) causada pela IHF não é conhecida. O acúmulo de substâncias tóxicas no SNC, incluindo amônia e agonistas benzodiazepínicos endógenos, tem sido proposto como um dos fatores envolvidos na patogênese da encefalopatia hepática. Apesar de poderem coexistir, a encefalopatia hepática e o edema cerebral representam duas complicações diferentes da IHF, com expressões clínicas simila-

res (ou seja, disfunção mental). A encefalopatia hepática é escalonada do grau I (fase mais precoce) ao IV (coma) – maiores detalhes na apostila 3 de Hepatologia.

Comparando-se com a encefalopatia hepática que surge na evolução das hepatopatias crônicas, a encefalopatia hepática em pacientes com IHF tende a apresentar mais frequentemente quadros de agitação psicomotora, psicose, crises convulsivas e coma profundo, relacionando-se a um pior prognóstico. A Agitação Psicomotora (APM) parece ser mais frequente em indivíduos jovens. Existe uma relação não muito bem estabelecida entre a APM e o aumento da pressão intracraniana: se por um lado a APM poderia ser uma manifestação do aumento da pressão intracraniana; por outro lado, a própria APM, tal como uma manobra de Valsalva, aumentaria a pressão intracraniana, dificultando a monitorização e o diagnóstico de Hipertensão Intracraniana (HIC). Além disso, há maior risco de injúria e lesão corporal dos profissionais de saúde que assistem o doente. E mais, com a sedação perdem-se os parâmetros neurológicos de avaliação da evolução...

O tratamento da encefalopatia hepática baseia-se na utilização das seguintes medidas:

- Lactulose: menos eficaz do que na EH das hepatopatias crônicas. Se houver íleo, não deve ser administrada por via oral ou por sonda nasogástrica, mas por via retal. Alguns autores recomendam a descontinuação de seu uso se não houver melhora do nível de consciência após 3 ou 4 semanas de tratamento. Além disso, na presença de íleo, a lactulose retida pode causar hemorragia digestiva baixa.
- Correção de fatores agravantes: hipoxemia, hipoglicemia, sepse, hipocalcemia e hemorragia digestiva devem ser rapidamente identificados e controlados.
- Metronidazol/Neomicina: potencialmente úteis (neomicina pode causar nefrotoxicidade nestes pacientes).
- Antibióticos para descontaminação seletiva do cólon (Neomicina): pelo risco de nefrotoxicidade devem ser evitados.
- Antagonistas de benzodiazepínicos (Flumazenil): sem eficácia comprovada, exceto nos casos de uso prévio de benzodiazepínicos por motivo de agitação psicomotora, quando pode melhorar o nível de consciência.

Para o tratamento da agitação psicomotora, nos casos estritamente necessários (de extrema agitação), as drogas utilizadas podem ser:

- Benzodiazepínicos de curta ação: midazolam, lorazepam, clordiazepóxido.
- Morfina.

4- Hipoglicemia

Ocorre em cerca de 50% dos pacientes com IHF, em algum momento de sua evolução. São três os principais fatores causais: (1) prejuízo da gliconeogênese; (2) prejuízo da degradação da insulina; e (3) diminuição da mobilização dos estoques de glicogênio (glicogenólise). A

hipoglicemia pode se desenvolver tão rapidamente que se confunde com os quadros de encefalopatia hepática ou edema cerebral.

Como regra geral, um aporte mínimo de glicose de 300 g/dia deve ser administrado. Glicemias devem ser dosadas pelo menos a cada 2 horas. Sempre que a glicemia for < 65 mg/dl, deve-se administrar imediatamente 50 a 100 ml dextrose 50% *in bolus*.

5- Distúrbio da Hemostasia

O fígado é o principal responsável pela síntese de fatores da coagulação, fatores anticoagulantes e fibrinolíticos, assim como também responde pela degradação de todos esses fatores ativados. Logo, não causa nenhuma surpresa à ocorrência de um grave distúrbio da hemostasia em consequência à injúria hepatocelular disseminada, distúrbio esse que cursa não apenas com sangramento (deficiência de fatores da coagulação), mas também com trombose e coagulação intravascular disseminada (deficiência de fatores anticoagulantes e fibrinolíticos)...

A coagulopatia da IHF pode ser clinicamente assintomática, ou então se manifestar por sangramento digestivo (sítio mais comum de hemorragia), em nasofaringe, sítios de punção venosa, retroperitônio, árvore traqueobrônquica, TGU ou subcutâneo. Pode haver hemorragia intracraniana espontânea, não raro fatal. Laboratorialmente, avaliamos a presença de coagulopatia na IHF pelo alargamento do tempo de protrombina (TAP)/INR e pela diminuição da concentração plasmática de fator V.

Alguns autores afirmam que a meia-vida do fator VII é de 4-6h, enquanto a do fator V é de 12-36h. Logo, o fator VII seria o fator de coagulação com menor meia-vida e, por conseguinte, aquele que de maneira mais precoce refletiria o *deficit* sintético da IHF (isto é, seria o primeiro a se reduzir)... Entretanto, sabemos que o fator VII é dependente de vitamina K, e uma parte da queda em seus níveis poderia ser explicada pela deficiência dessa vitamina, e não propriamente pela perda da função hepatocelular (o que torna sua dosagem menos confiável como estimativa da função hepática)... Por tal motivo, o fator que deve ser monitorado em casos de IHF (por ter a meia-vida mais curta dentre aqueles que não dependem de vitamina K) é o **fator V**. Como nem todos os centros médicos são capazes de dosar o fator V, o exame mais utilizado na prática acaba sendo o TAP/INR... Em pacientes que apresentam queda e posterior elevação do fator V, o TxH a princípio pode ser suspenso, e o paciente continua sendo monitorizado para confirmar a recuperação espontânea da função hepática!

O tratamento da coagulopatia assintomática leve a moderada é a simples observação e a monitorização continuada do TP (ou fator V). O plasma fresco congelado NÃO é recomendado como profilaxia de sangramentos, pois

pode piorar o edema cerebral e a má distribuição hídrica, além de interferir na avaliação da função hepática – já que a meia-vida do fator V é de 12 a 36 horas, e a da protrombina é cerca de 4 dias, a melhora dos parâmetros de coagulação após a transfusão de plasma geralmente persiste por vários dias...

Nos casos de sangramento ativo, transfunde-se plasma fresco congelado na dose de 2 a 4 unidades a cada 6 a 12 horas, de acordo com a gravidade da coagulopatia e do sangramento. Outra indicação do uso de plasma fresco é na preparação de pacientes para **procedimentos invasivos**, como a instalação do cateter de PIC.

Deve ser administrada ao menos uma dose de vitamina K por via subcutânea ou venosa para assegurar que a deficiência de vitamina K não esteja contribuindo para a coagulopatia.

Recentemente foi introduzido o uso de **fator VIIa recombinante**, que vem mostrando bons resultados tanto no tratamento do sangramento grave quanto na profilaxia pré-procedimentos invasivos. Todavia, mais estudos ainda são necessários para definir o verdadeiro papel desta substância no suporte ao paciente com IHF...

Quando coexistem coagulopatia severa e Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), pode-se tentar o uso de ácido épsilon-aminocaproico, transfusão de plasma fresco e crioprecipitado, além de antibioticoterapia de largo espectro, já que a CIVD na IHF frequentemente é causada por infecção bacteriana ou fúngica.

A trombocitopenia é também comum na IHF, com plaquetas frequentemente < 100.000/mm³. A plaquetopenia pode ser causada por supressão da medula óssea e/ou por CIVD de baixo grau. Quando há evidências clínicas de sangramento na vigência de plaquetopenia < 50.000/mm³, impõe-se a transfusão de concentrado de plaquetas.

O uso de Bloqueadores H₂ (BH₂) ou Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) por via venosa ou Sucralfato por sonda reduz o risco de hemorragia digestiva alta. O *guideline* da AASLD recomenda preferência pelos bloqueadores H₂, já que os IBP ainda não foram bem estudados neste grupo de pacientes.

6- Complicações Cardiovasculares e Hemodinâmicas

O envolvimento cardíaco é frequente na IHF e geralmente se manifesta através de bradicardia, fibrilação atrial, extrassístoles ventriculares ou bloqueios atrioventriculares. Pode haver supra-desnível de ST, por vezes acentuado. Hemodinamicamente, pacientes com IHF têm um débito cardíaco aumentado, baixa resistência vascular periférica e hipotensão arterial relativa, sendo um padrão hemodinâmico semelhante ao encontrado na sepse. A origem das alterações microcirculatórias é multifatorial, e acredita-se que os principais mecanismos im-

plicados sejam os seguintes: (1) menor depuração hepática de substâncias endógenas vasoativas; (2) liberação de *actina* pelos hepatócitos necrosados, que sofre polimerização na circulação periférica e lesa as células endoteliais; (3) ocorrência de CIVD, com piora da disfunção endotelial e isquemia de múltiplos tecidos.

O primeiro objetivo no controle hemodinâmico de pacientes com insuficiência hepática fulminante é a reposição volêmica, preferencialmente guiada por monitorização da Pressão Venosa Central (PVC), que deve ficar entre 8-12 mmHg. Muitos preferem os coloides aos cristaloides, em especial na presença de hipoalbuminemia ou ascite. As indicações de hemotransfusão são as mesmas de outras condições clínicas. Hipotensão arterial refratária – isto é, a despeito de uma reposição volêmica adequada – deve ser considerada como um sinal de sepse bacteriana até que se prove o contrário. De maneira análoga, uma bradicardia persistente deve suscitar a suspeita de hipertensão intracraniana; esta arritmia também pode ser observada nas fases terminais da IHF. Idealmente, a pressão arterial média deve ser mantida em torno de 60 mmHg, e a Pressão Capilar Pulmonar (PCP) deve permanecer entre 8 e 12 mmHg.

O distúrbio da microcirculação leva à hipóxia tecidual e pode ser detectado por uma baixa extração e consumo periférico de oxigênio, a despeito de sua oferta aumentada. A correção dos distúrbios macrocirculatórios com vasoconstritores pode piorar a hipóxia tecidual... Prostaglandinas ou a N-acetilcisteína podem melhorar a oxigenação tecidual, incrementando a extração periférica de oxigênio, mas seu emprego ainda é controverso.

7- Insuficiência Renal

É muito frequente o desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda (IRA) no curso da IHF. Por exemplo, na *overdose* de paracetamol, a incidência de IRA é de 75% (em altas doses, o paracetamol também é nefrotóxico). Nas demais etiologias é de 30 a 50%. Os mecanismos envolvidos incluem distúrbios hemodinâmicos intrarrenais, drogas nefrotóxicas e endotoxemia.

A síndrome hepatorenal complica mais da metade dos pacientes com insuficiência hepática aguda. Nestes casos, costuma haver intensa vasoconstricção renal associada à vasodilatação sistêmica. Como o fígado doente sintetiza menos ureia, os níveis séricos de creatinina são mais confiáveis para avaliação da função de depuração dos rins. Não é infrequente que os pacientes com hepatite fulminante desenvolvam necrose tubular aguda como complicação da sepse, sangramentos maciços e hipotensão severa.

Tratamento da insuficiência renal:

- Evitar hipotensão arterial e drogas nefrotóxicas
- Controlar focos infecciosos
- Hemodiálise ou hemofiltração

Nem todo doente que desenvolve síndrome hepatorenal tem indicação de diálise... A diálise só está indicada nos pacientes candidatos ao transplante hepático! Pacientes com contraindicação ao transplante hepático (**Tabela 3**) não são elegíveis para a hemodiálise. O tratamento medicamentoso da SHR – indicado para os não transplantáveis – será visto em detalhes na apostila 3 de Hepatologia.

8- Complicações Respiratórias

Na maioria dos casos de IHF em que há hipoxemia, o uso de oxigênio sob máscara é suficiente, principalmente nos casos de EH leve. Em alguns casos, principalmente nos graus mais avançados de EH, pode ser necessária a ventilação mecânica invasiva. Devemos ser muito cautelosos com a aplicação de Pressão Expiratória Final Positiva (*PEEP*), tendo em vista o risco de aumento significativo da PIC, com consequente redução da Pressão de Perfusão Cerebral (PPC)... A maior predisposição a infecções (ver adiante) faz com que os pacientes com IHF sejam particularmente susceptíveis a pneumonias nosocomiais. Assim, é comum o achado de infiltrados alveolares difusos bilaterais e hipoxemia. Cerca de 30% dos casos de IHF evoluem com Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto (SDRA), levando a edema pulmonar intersticial de grande letalidade. Ocasionalmente, esses infiltrados pulmonares difusos e severa hipoxemia podem ser causados por hemorragias intrapulmonares maciças, com grave prognóstico.

9- Distúrbios Hidroeletrólíticos e Acidobásicos

Nas fases iniciais, é comum haver alcalose mista, causada por vômitos, aspiração de conteúdo gástrico e aumento da frequência respiratória. Nos estádios mais avançados e graves, há acidose metabólica gerada por insuficiência renal, sepse e acúmulo de ácido lático. Em indivíduos com IHF não causada por acetaminofeno, um desvio de alcalose para acidose prediz um grave prognóstico e geralmente abre a fase terminal da doença. A **pancreatite hemorrágica** ocorre em cerca de 40% dos indivíduos com IHF severa (acredita-se que o mecanismo da pancreatite seja hipóxia tecidual do órgão) e piora consideravelmente as desordens metabólicas e acidobásicas na IHF. Hipo ou hipercalcemia podem ser observadas e podem requerer terapia com suplementação de potássio ou hemodiálise, respectivamente. A hiponatremia hipovolêmica (Na < 120 mEq/L por hipersecreção de ADH secundária à hipovolemia) pode tornar necessária a restrição de água livre ou mesmo um *bolus* de NaCl hipertônico (150 ml de NaCl a 3%) nos casos mais graves (< 115 mEq/L). É mais frequente nos casos subfulminantes... Hipocalcemia é frequentemente observada quando há transfusões sanguíneas repetidas de plasma fresco congelado, o qual contém citrato, que é quelante de cálcio. Hipofosfatemia é comum, particularmente nos casos de superdose de paracetamol.

Reverendo conceitos da apostila 4 de Nefrologia...

A hipocalcemia e a alcalose metabólica devem ser abordadas e tratadas corretamente na insuficiência hepática, pois, como você sabe, estes dois fatores são potenciais desencadeantes (ou agravantes) de encefalopatia hepática, pelo estímulo à síntese renal de amônia e transformação do amônio (NH_4^+) em amônia (NH_3), esta última capaz de cruzar a barreira hematoencefálica.

10- Infecções

Quase todos os pacientes com hepatite fulminante desenvolvem sinais de infecção (80%) e cerca de 25% destes evolui com bacteremia, geralmente originária de translocação intestinal ou cutânea (quebras de barreira, como cateteres profundos). Os focos mais comuns para o estabelecimento de uma infecção na IHF são o trato respiratório, trato geniturinário e sangue! A maioria é causada por bactérias Gram-negativas entéricas e também Gram-positivas oriundas da pele, principalmente *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus sp.* Aproximadamente 30% das infecções são fúngicas, geralmente nas fases tardias da doença (após a 2ª ou 3ª semana de internação). O principal fungo envolvido é a *Candida albicans*, e em segundo lugar, as espécies de *Aspergillus* (este germe, por sua vez, é a principal causa de infecção fúngica no período pós-transplante).

Os pacientes criticamente enfermos com IHF constituem uma população altamente suscetível a diversas infecções! A explicação desse fenômeno é multifatorial, envolvendo tanto o prejuízo funcional das células de Kupfler hepáticas (que não mais clareiam as bactérias oriundas do trato gastrointestinal pelo sistema porta), quanto a carência de uma série de substâncias produzidas pelo fígado, normalmente utilizadas pelo sistema imune (como componentes do sistema complemento e outras opsoninas). Há também disfunção leucocitária, diminuição da concentração de fibronectina e disfunção de células *natural killer*. O último fator envolvido, que não deve ser olvidado, é a invasão terapêutica no corpo do paciente (cateter venoso profundo, cateter urinário, tubo orotraqueal), que facilita a entrada de germes hospitalares... As infecções fúngicas com frequência são diagnosticadas tardiamente, quando a terapia específica tem menos possibilidade de sucesso. Assim, o limiar para suspeita de infecção fúngica deve ser baixo, e todo paciente com febre refratária aos antimicrobianos, ou piora progressiva da função renal e cardiocirculatória, deve ser considerado para terapia antifúngica empírica. Os principais fatores de risco para fungo na IHF são: *hospitalização prolongada, insuficiência renal, hemofiltração venovenosa contínua, uso recente de antimicrobianos e glicocorticoides*.

É válido lembrar ainda que o paciente com IHF pode não apresentar febre ou secreção respiratória, por isso o limiar para início de antimicrobianos em geral deve ser baixo (ex.: piora da encefalopatia ou da função renal). O uso *profilático* de antimicrobianos em *todos* os pacientes não parece ser benéfico...

Agora estude com atenção a **Tabela 2** na página a seguir, que resume tudo o que dissemos a respeito do tratamento de suporte na IHF:

PAPEL DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

O **transplante ortotópico de fígado (TxH)** é a *única terapia comprovadamente eficaz em aumentar a sobrevida na IHF*, mas muitos pacientes conseguem sobreviver sem ele... Desse modo, a primeira coisa a fazer após estabelecer um diagnóstico de IHF é definir se o paciente tem maior ou menor probabilidade de óbito, e se deve ser imediatamente listado para transplante (o que implica em sua transferência para um centro capacitado a realizar tal procedimento) ou se podemos manejá-lo apenas com suporte clínico intensivo e aguardar a regeneração espontânea do parênquima hepático... Esta é uma decisão muito difícil, pois na prática o prognóstico da IHF é bastante variável, e até o momento nenhum fator *isolado* se mostrou capaz de prever a necessidade ou não do TxH... Por tal motivo, vários modelos matemáticos, envolvendo múltiplas variáveis, foram propostos com o intuito de estimar a probabilidade de recuperação espontânea da função hepática e a necessidade do TxH!

O modelo estatístico mais usado no mundo foi desenvolvido pela equipe do *King's College Hospital*, de Londres, a partir da observação de uma coorte de 588 pacientes com IHF entre 1973 e 1988. A positividade para os critérios do *King's College* identifica indivíduos com risco muito alto de óbito, e nestes casos, a mortalidade esperada apenas com o suporte clínico intensivo é superior à mortalidade esperada do transplante. Assim, os pacientes que preenchem os critérios do *King's College* são considerados candidatos ideais ao procedimento, devendo este ser realizado de maneira precoce! Observe a **Tabela 3**.

Observe também o fluxograma de avaliação do paciente com IHF, conforme proposto por O'Grady, que utiliza apenas dados clínicos e bioquímicos básicos – **FIGURA 3**.

A biópsia hepática geralmente **NÃO** está indicada na IHF por dois motivos: (1) ao contrário do que se observa na hepatite crônica, seus achados não predizem o prognóstico e a necessidade de transplante, além do que o diagnóstico costuma ser dificultado pela grande frequência de achados inespecíficos (ex.: necrose difusa); (2) o risco do procedimento é maior no portador de IHF (coagulopatia), mesmo para a biópsia transjugular...

Tab. 2

Complicação	Mecanismo	Tratamento de suporte
1- Desnutrição	<i>Hipercatabolismo.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - EH grau I ou II: dieta oral ou enteral com baixos teores proteicos. AA de cadeia ramificada (que produziriam menos "falsos neurotransmissores") são defendidos por muitos autores, mas não existem evidências convincentes de benefício. - EH grau III ou IV: nutrição parenteral total com baixos teores proteicos, aporte glicídico e emulsões lipídicas.
2- Edema cerebral	<i>Efeitos citotóxicos e vaso-gênicos de toxinas absorvidas no TGI.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Cateter de PIC <i>extradural</i> (EH III e IV, transplante). - Manter PIC < 20 mmHg e PPC > 50 mmHg. - Manipular altura da cabeceira. - Hiperventilação leve (pCO₂ entre 25-30 mmHg). - Manitol (0,5 a 1 g/kg) <i>bolus</i>, monitorizando o débito urinário e a osmolaridade plasmática. - Coma barbitúrico (pentobarbital 3-5 mg/kg <i>bolus</i>). - Terapias experimentais (hipotermia, hipernatremia leve, fenitoína profilática, indometacina).
3- Encefalopatia hepática	<i>Perda da função detoxificadora hepática, causando hiperamonemia e acúmulo de agonistas benzodiazepínicos endógenos.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Lactulose menos eficaz que na EH crônica. Caso ocorra <i>íleo paralítico</i>, utilizar via retal. Ausência de resposta em curto espaço de tempo indica ineficácia terapêutica e autoriza sua suspensão. - Controle de fatores agravantes, como hipoxemia, sepse, hipoglicemia, hipocalemia e hemorragia digestiva. - Metronidazol/neomicina (este último deve ser evitado na disfunção renal). - Antagonista benzodiazepínico (flumazenil): paciente com história de uso de BZDP. - Caso seja necessário sedar o paciente, para controle da APM, preferir drogas de ação rápida (ex: midazolam, lorazepam).
4- Hipoglicemia	<i>Redução da glicogenólise e gliconeogênese + hiperinsulinemia (redução da degradação hepática de insulina).</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorização da glicemia capilar a cada 2h. - Aporte diário mínimo de 300 g de glicose. - Glicemia capilar < 65 mg/dl = 25-50 g de glicose IV em <i>bolus</i> (50 a 100 ml de glicose hipertônica 50%).
5- Coagulopatia	<i>Deficit na síntese de fatores da coagulação, anticoagulantes e fibrinolíticos.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorização com TAP/INR ou, preferencialmente, com dosagem do fator V. - PFC profilático não está indicado! <i>Maior risco de hipervolemia e edema cerebral.</i> - Sangramento: PFC (2-4 unidades a cada 6 ou 12h) ou Fator VIIa recombinante. - Pré-procedimentos invasivos: igual acima. - CIVD: ácido épsilon-aminocaproico, PFC (ou crioprecipitado). Avaliar transfusão de plaquetas (indicada se < 50.000/ml + sangramento) e antibioticoterapia de amplo espectro (avaliar cobertura antifúngica).
6- Instabilidade cardiocirculatória	<i>Arritmias cardíacas (ex.: bradicardia associada à HIC); distúrbio microvascular semelhante à sepse (vasodilatação + alto débito cardíaco).</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratar HIC. - Manter estado euvolêmico (PVC entre 8-12 mmHg, PAM em torno de 60 mmHg, PCP entre 8-12 mmHg). - Avaliar preferência por coloide (hipoalbuminemia?). - Controle da sepse (cobertura antifúngica?). - Avaliar N-acetilcisteína e prostaglandinas.
7- Insuficiência renal aguda	<i>Semelhante à sd. hepatorrenal (vasodilatação periférica + vasoconstrição renal).</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Manter estado euvolêmico. - Evitar drogas nefrotóxicas. - Controle da sepse. - Hemodiálise ou hemofiltração (se possibilidade de TxH). - Tratamento farmacológico da SHR.
8- Complicações respiratórias	<i>Distúrbio microvascular (SDRA), pneumonia e/ou hemorragia alveolar.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Manter estado euvolêmico. - Controle da coagulopatia. - Controle da sepse. - Oxigênio sob máscara (EH leve/moderada). - Ventilação mecânica invasiva (EH avançada/coma/HIC). - Monitorização da PPC quando da aplicação de PEEP.

Tab. 2 (cont.)

Complicação	Mecanismo	Tratamento de suporte
9- Distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos	<i>Fase inicial: alcalose mista (vômitos + hiperventilação).</i> <i>Fase avançada: acidose metabólica (IRA, acúmulo de ác. láctico) + alcalose respiratória.</i> <i>Hiper ou hipocalemia.</i> <i>Hiponatremia (hipovolêmica).</i> <i>Hipocalcemia (múltiplas transfusões).</i> <i>Hipofosfatemia.</i>	- Manter estado euvolêmico. - Controle da coagulopatia. - Controle da sepse. - Diálise ou suplementação de potássio – é fundamental controlar a hipocalemia (pois ela aumenta a produção renal de amônia, e a alcalose metabólica associada transforma o amônio (NH ₄ ⁺) em amônia (NH ₃), que pode cruzar a barreira hematoencefálica e piorar a encefalopatia)... - A hipofosfatemia tem mecanismo ainda indefinido, mas parece ser devido à maior entrada de fosfato nas células. A intoxicação por paracetamol é fator que agrava a hipofosfatemia...
10- Infecções	<i>Disfunção imunológica: queda dos níveis de complemento, da capacidade de opsonização, disfunção leucocitária e fagocitária (ex.: cél de Kupfer), quebra de barreira por invasão terapêutica (ex.: cateter venoso) e aumento da translocação bacteriana intestinal e cutânea.</i>	- Principais locais de infecção: tratos respiratório e urinário. - Principais germes envolvidos: Gram-negativos entéricos (ex.: <i>E. coli</i>) e Gram-positivos cutâneos (ex.: <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i>). Os fungos estão presentes em 30% dos casos (principal: <i>Candida albicans</i>). - Fatores de risco para infecção fúngica: <i>hospitalização prolongada, insuficiência renal, hemofiltração venovenosa contínua, uso recente de antimicrobianos e glicocorticoides.</i> - Alerta: febre e produção de secreções podem estar ausentes! Os sinais que fazem suspeitar de infecção são a <i>piora da encefalopatia e da função renal...</i> - Evitar drogas nefrotóxicas (ex.: aminoglicosídeos).

Tab. 3: Critérios do King's College para transplante hepático na IHF. A positividade para esses critérios identifica pacientes com maior risco de óbito com o tratamento clínico isolado, e prediz a necessidade de TxH precoce.

Pacientes com IHF secundária ao paracetamol
<ul style="list-style-type: none"> ➤ pH na admissão < 7,3 ou... ➤ Lactato arterial > 3,5 mEq/L 4h após ressuscitação volêmica ou... ➤ Lactato arterial > 3,0 mEq/L 12h após ressuscitação volêmica ou... ➤ INR ≥ 6,5 (tempo de protrombina > 100s) + Cr > 3,4 mg/dl + encefalopatia grau III ou IV.
IHF não associada ao paracetamol
<p>INR > 6,5 (tempo de protrombina > 100s)... ou três dos parâmetros seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Etiologia: reação idiossincrásica a uma droga, hepatite viral não A, não B, hepatite de causa desconhecida, hepatite por halotano. ➤ Idade < 10 e > 40 anos. ➤ Intervalo icterícia-EH > 7 dias. ➤ Bilirrubina total > 17,5 mg/dl. ➤ INR > 3,5 (tempo de protrombina > 50s).

A dosagem do fator V inferior a 10% na admissão e a razão fator V/fator VIII < 30 também já foram propostas como parâmetros para ava-

liar o prognóstico da IHF associada ou não ao paracetamol, mas se mostram inferiores aos critérios do *King's College*. Diversos outros critérios têm sido estudados (ex.: *alfafetoproteína*, dosagem de *fosfato sérico*, que quando > 3,7 mg/dl indicaria maior risco de óbito e necessidade de TxH), porém, até o momento nenhum deles se estabeleceu por consenso (ainda que alguns sejam promissores), e mais estudos são necessários para definir sua real utilidade na prática clínica...

O TxH é dito “ortotópico” porque o fígado doente é totalmente removido, dando lugar a um fígado novo que será implantado na mesma localização anatômica. Na era pré-TxH, a sobrevivência da IHF era inferior a 20%, elevando-se para 55% a 89% após o advento desta técnica cirúrgica. Suas contraindicações são descritas na **Tabela 4**. Maiores detalhes serão abordados na apostila Hepatologia 3...

Observação importante: o escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), um importante e bem estabelecido preditor de mortalidade em hepatopatas crônicos na fila de espera por um transplante hepático, **NÃO** pode ser usado para avaliar a gravidade ou o prognóstico de pacientes com IHF, pois esta condição e a cirrose são duas entidades bem diferentes...

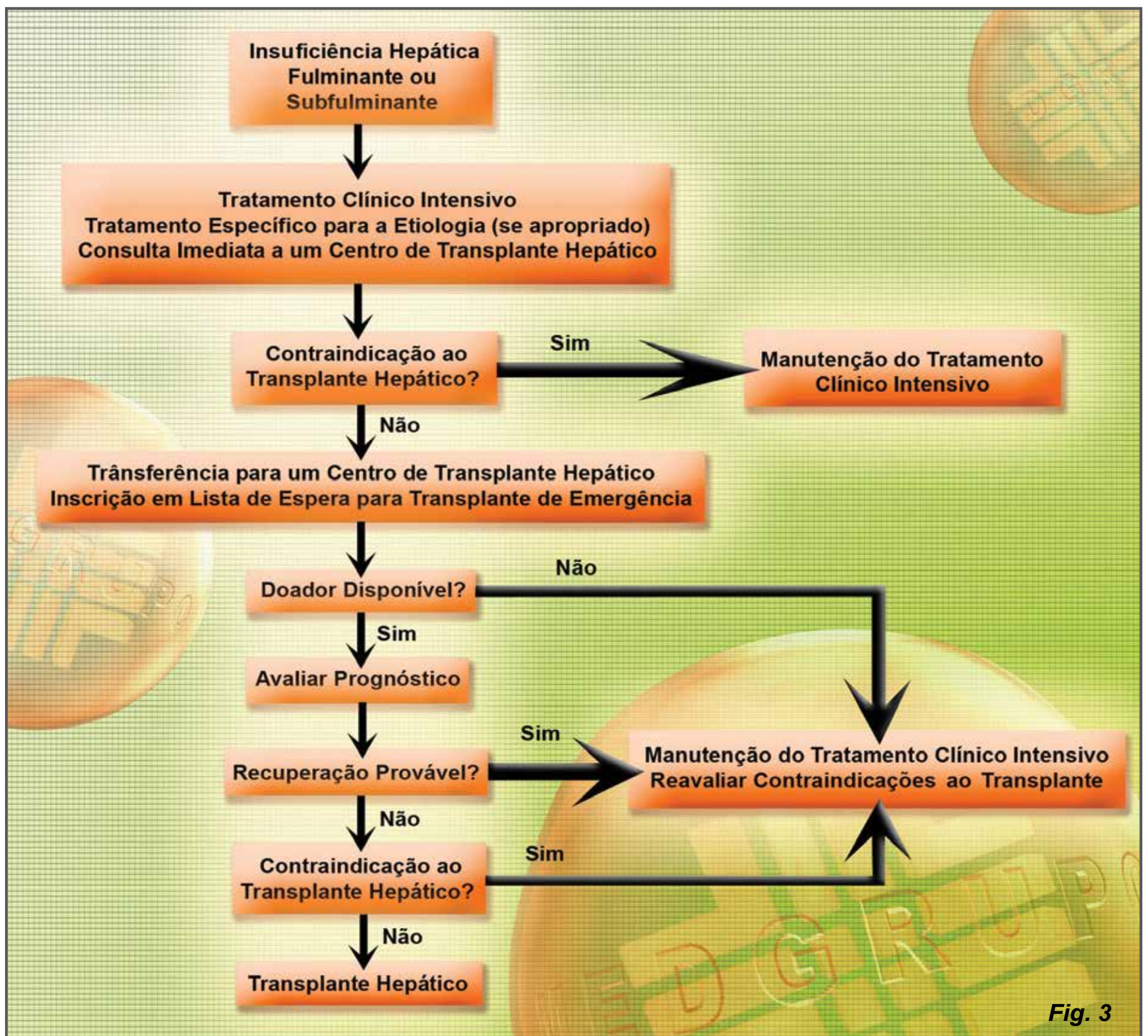


Fig. 3

Tab. 4

Contraindicações ao Transplante Hepático na Insuficiência Hepática Fulminante

- Aids
- Neoplasias malignas extra-hepáticas
- Doença cardiopulmonar avançada
- Dano cerebral irreversível
- Hipertensão intracraniana sustentada (PIC > 40 mmHg ou PPC < 50 mmHg)
- Sepses de origem extrabiliar incontrolável
- Abuso ativo de álcool ou drogas
- Distúrbio psiquiátrico grave
- Melhora progressiva da função hepática

FUTURO

Diversos estudos estão sendo realizados na tentativa de criar uma “ponte” confiável entre o manejo clínico e o transplante hepático. Métodos como a diálise hepática, o dispositivo

artificial de suporte hepático e o transplante hepático auxiliar são objetos de pesquisa atuais – mas seu uso ainda não é recomendado rotineiramente!

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.



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



VOCÊ PODE VOLTAR PARA A PÁGINA DE QUESTÕES CLICANDO NO BOTÃO **VOLTAR**

OU VER O **COMENTÁRIO** EM **VÍDEO** DO PROFESSOR



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNICAMP – SP**

1 – Mulher, 39a, com queixa de icterícia progressiva há 4 dias, adinamia e sonolência. Familiares referem períodos de confusão mental. Nega febre. Antecedentes: décimo dia pós-operatório de artroplastia de quadril esquerdo. Exame físico: regular estado geral; icterícia 2+/4; desidratada +/4+; descorada +/4+; PA = 100 x 78 mmHg; FC = 96 bpm; FR = 24 irpm; abdome: dor à palpação do epigástrico e hipocôndrio direito, ruídos hidroaéreos presentes. Neurológico: sonolenta, confusa, *flapping* presente. Ultrassonografia abdominal = sem alterações. Exames laboratoriais: Hb = 10,2 g/dl; leucócitos = 11.300/mm³ e plaquetas = 250.000/mm³; AST = 3.500 U/L; ALT = 5.600 U/L; bilirrubina total = 18,5 mg/dl; tempo de protrombina = 150 segundos; INR = 3,8; creatinina sérica = 2,4 mg/dl. A CORRETA É:

- Há indicação de transplante hepático na dependência do valor do MELD.
- Iniciar hidratação, lactulona, nutrição parenteral e metilprednisolona.
- Iniciar antibioticoterapia endovenosa e infusão contínua de furosemida.
- Há indicação de transplante hepático com situação de priorização.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNICAMP – SP**

2 – Homem, 30a, realiza avaliação admissional e é encaminhado a unidade básica de saúde por exame alterado (ALT = 60 U/L). Solicitado investigação sorológica: AgHBs: reagente; Anti-HBs: não reagente; Anti-HBc: reagente; AgHBe: não reagente; Anti-HBe: reagente; sorologia hepatite C: não reagente; sorologia hepatite A: IgG reagente, IgM não reagente. A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA E CONDUTA SÃO:

- Hepatite B crônica ativa, solicitar HBV DNA quantitativo.
- Hepatite B resolvida, seguimento ambulatorial.
- Hepatite B crônica ativa, iniciar tenofovir ou entecavir.
- Hepatite B aguda, seguimento ambulatorial.

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

3 – Médico residente, 25 anos, sofre acidente perfurocortante com agulha durante procedimento invasivo em paciente com infecção por vírus das hepatites B e C, mas HIV negativo. Exames laboratoriais iniciais: HBsAg negativo; anticorpo anti-HBs positivo e IgG anti-HBc negativo. O quadro laboratorial sugere:

- Vacinação prévia para hepatite B.
- Infecção aguda pelo vírus da hepatite B.
- Infecção prévia pelo vírus da hepatite B.
- Suscetibilidade à infecção pelo vírus da hepatite B.

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

4 – Sobre a transmissão vertical dos vírus das hepatites, pode-se afirmar que:

- De forma inversa, o risco de cronificação do vírus da hepatite B é maior em recém-nascidos de gestantes sem evidência de replicação viral.
- Contrariamente à produção do antígeno de superfície do vírus da hepatite D, a transmissão vertical independe do vírus da hepatite B.
- Caracteristicamente o vírus da hepatite E se apresenta de forma fulminante em gestantes, tornando alto o risco da transmissão vertical.
- Apesar da transmissão intrauterina do vírus da hepatite C ser incomum, o risco se torna maior nas gestantes coinfectadas com HIV.

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

5 – Em paciente cirrótico, avalia-se a função biossintética do fígado por meio do exame de:

- Albumina.
- Fosfatase alcalina.
- Gamaglutamil transferase.
- Transaminases.
- Plaquetas.

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

6 – Em maio de 2015, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) apresentou um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para hepatite C, recomendando, entre outros medicamentos, a inclusão dos seguintes:

- Daclatasvir, sofosbuvir e simeprevir.
- Dasabuvir, telaprevir e boceprevir.
- Sofosbuvir, simeprevir e telaprevir.
- Sirolimo, tacrolimo e daclatasvir.
- Dasabuvir, boceprevir e tacrolimo.

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

7 – Homem de 27 anos é atendido no pronto-socorro com icterícia, colúria, febre, mialgia generalizada, inapetência e mal-estar. Seus exames laboratoriais indicam transaminases 25 vezes acima do normal; aumento discreto de fosfatase alcalina e gama GT; bilirrubinas totais de 6,0 UI/ml com predomínio da fração direta; tempo de protrombina e albumina normais. São também observados neutropenia e linfopenia no hemograma. Considerada a hipótese inicial de hepatite viral aguda, os possíveis marcadores virológicos presentes no soro nesta fase da doença são:

- HBsAg negativo, anti-HBc IgG positivo, anti-HBs positivo, anti-HAV IgG positivo.
- Anti-HCV negativo, anti-HBs positivo, anti-HEV IgG positivo.
- Anti-HAV IGM negativo, anti-HCV negativo, HBsAg positivo, anti-HBc IgM positivo.
- HBsAg negativo, anti-HAV IgG positivo, anti-HAV IgM negativo, anti-HCV negativo.
- Anti-HEV IgM negativo, anti-HAV IgG positivo, HBsAg negativo, anti-HBs positivo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS
SÃO PAULO – SP**

8 – A hepatite C aguda, na maioria das vezes:

- a) É adquirida pela via sexual.
- b) É assintomática.
- c) Ocorre em pacientes imunodeprimidos.
- d) Se resolve espontaneamente, sem cronificação.
- e) Evolui com insuficiência hepática.

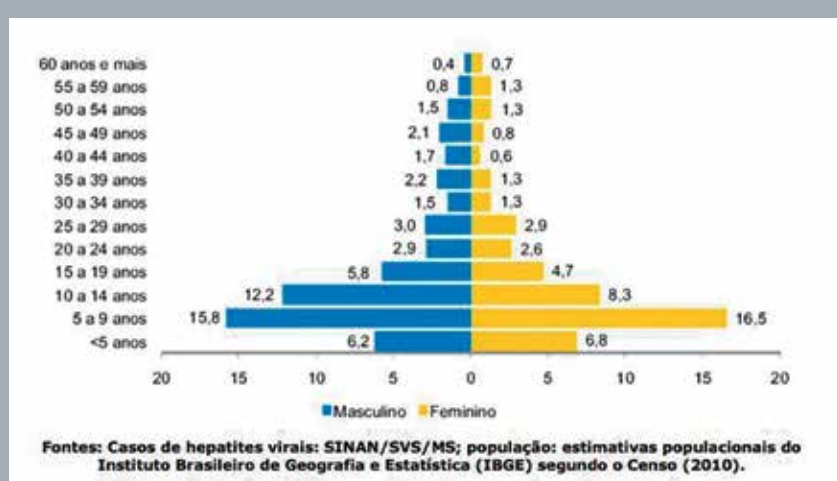
RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****PUC – SOROCABA – SP**

9 – Pedro tem 21 anos, é estudante de medicina do terceiro ano. Esteve treinando forte para uma famosa competição entre estudantes e seus colegas notaram que estava icterico. Estava completamente assintomático, mas mesmo assim procurou o professor Djalma, experiente gastroenterologista, que não encontrou qualquer alteração no exame físico, exceto icterícia discreta e solicitou alguns exames que revelaram hemograma e contagem de reticulócitos normais, AST = 16 U/L; ALT = 13 U/L; bilirrubinas totais = 2,5 mg/dl (BD = 0,4 mg/dl e BI = 2,1 mg/dl); gama GT = 38 U/L; albumina = 4,2 g/dl; amilase = 122 mg/dl; Anti-HBs reagente; HBsAg não reagente; Anti-HCV não reagente. À ultrassonografia de abdome, ausência de cálculos na vesícula e fígado com aspecto normal. Ao voltar à consulta com os exames, não estava mais icterico. O diagnóstico mais provável é:

- a) Hepatite viral B subclínica.
- b) Síndrome de Gilbert.
- c) Síndrome de Crigler-Najjar.
- d) Microesferocitose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO RIO
GRANDE DO SUL – RS**

10 – Para responder à questão, analise as seguintes informações, considerando o gráfico abaixo:



Esse gráfico se refere a qual tipo de hepatite?

- a) Somente A.

- b) Somente B.
- c) Somente C.
- d) Somente D.
- e) B e C.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE
DO PARANÁ – PR**

11 – Técnica de enfermagem do centro obstétrico de seu hospital, com esquema vacinal completo para hepatite B (1 série de 3 doses) e pesquisa de anticorpos anti-HBs menor que 10 mUI/ml, ao auxiliar uma paciente durante o banho, sofreu queda no momento em que aquela estava eliminando restos placentários com sangue que respingaram no seu olho.

Os dados sorológicos da paciente-fonte eram HBsAg, Anti-HBc IgM, Anti-HCV e Anti-HIV todos reagentes, realizados 28 dias antes do acidente. É recomendável à profissional:

- a) Receber nova série de vacina para HBV e TARV.
- b) Não receber nenhuma medicação e/ou imunológico, apenas orientação pelo baixo risco de transmissão de agentes infecciosos.
- c) Receber todas as vacinas HAV, HBV, HCV e TARV como profilaxia.
- d) Receber reforço de vacina, uma dose de IGHAHB e TARV pós-exposição.
- e) Receber apenas uma dose de IGHAHB, porque o risco para transmissão de HIV é muito baixo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL**

12 – Na avaliação das enzimas hepáticas podemos afirmar que:

- a) ALT é marcador de doença crônica.
- b) AST é marcador de doença aguda.
- c) ALT/AST expressam lesão hepatocelular.
- d) Duas alternativas estão corretas.
- e) Todas as alternativas estão incorretas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL**

13 – A icterícia com aumento de bilirrubina indireta está relacionada com todas as situações abaixo, EXCETO:

- a) Anemia hemolítica.
- b) Hipoalbuminemia.
- c) Nutrição parenteral prolongada.
- d) Síndrome de Rotor.
- e) Síndrome de Gilbert.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS – DF

14 – Quanto às hepatites virais agudas, assinale a alternativa CORRETA:

- A hepatite A tem transmissão fecal-oral, apresenta período de incubação de 30 a 150 dias e não cronifica.
- A hepatite B possui transmissão vertical, parenteral e sexual, tem período de incubação de 15 a 30 dias e cronifica em 90% dos casos nos homens adultos infectados.
- A hepatite C é causada pelo HCV, um vírus DNA, que tem período de incubação de 5 a 20 dias, sendo a transmissão sexual a forma mais comum de contágio.
- A hepatite D está ligada à ocorrência da hepatite C e é um vírus DNA que pode se manifestar em dois padrões clínicos: a superinfecção e a coinfeção, sendo a superinfecção a ocorrência simultânea das hepatites C e D agudas.
- A hepatite A pode ser diagnosticada através do achado de IgM anti-HAV no soro do paciente com características clínicas e bioquímicas de hepatite aguda.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
DISTRITO FEDERAL – DF

15 – A respeito de doenças infectocontagiosas, julgue o item a seguir. Geralmente, o vírus da hepatite A infecta o organismo por via oral, o que origina uma infecção aguda, contagiosa e autolimitada. Esse vírus é excretado nas fezes, logo, a hepatite causada por esse agente está diretamente relacionada ao padrão de saneamento da região.

- CERTO.
- ERRADO.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL – INEP – DF

16 – Durante uma campanha de prevenção de acidentes ocupacionais em ambiente hospitalar, uma mulher com 32 anos de idade, auxiliar de enfermagem, foi submetida à sorologia para hepatite C, por teste rápido presencial, revelando-se reativa. Está ansiosa, pois não entende bem o que tal resultado significa, já que “não sente nada” e “não tem ideia de como foi contaminada”. É referenciada ao Serviço de Apoio ao Trabalhador (SAT), no ambulatório do hospital, onde trabalha. Na primeira etapa de investigação, além de responder às dúvidas que a paciente apresentar durante o atendimento, é necessário que o médico do SAT priorize:

- A avaliação das provas de função hepática.
- A pesquisa de coinfeções pelo vírus HBV e HIV.
- A realização de teste de genotipagem para o HCV.
- A solicitação de teste de quantificação de carga viral do HCV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO JULIÃO – MS

17 – Assinale a alternativa que demonstra marcadores sorológicos característicos de um paciente com hepatite B aguda.

- Anti-HBc IgG não reagente, HBsAg não reagente, Anti-HBsAg reagente.
- Anti-HBsAg reagente, Anti-HBeAg reagente, HBsAg não reagente.
- HBeAg reagente, Anti-HBc IgM reagente, HBsAg reagente.
- Anti-HBc IgM não reagente, Anti-HBsAg reagente, HBsAg não reagente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA
MÉDICA DO MATO GROSSO DO SUL – MS

18 – Paciente com quadro de hepatite viral muito grave, de início há 5 dias, evoluindo com quadro franco de insuficiência hepática, deteriorando agora com piora neurológica. Qual das medidas abaixo NÃO é adequada para o controle de dano neurológico?

- Cabeceira elevada em 45°.
- Posição neutra da cabeça.
- Manitol.
- Lactulona por sonda.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL
DE CIRURGIA – SE

19 – A vacina contra hepatite A foi introduzida no Calendário Nacional de Vacinação do SUS. Essa vacina está indicada para crianças de:

- 3 a 5 anos.
- 6 a 7 anos.
- 12 a 23 meses.
- 6 a 11 meses.
- 24 a 36 meses.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL
DO TOCANTINS – TO

20 – Com relação aos pacientes portadores de hepatite C crônica e, de acordo com o novo protocolo do Ministério de Saúde, os pacientes portadores do vírus da hepatite C, forma crônica, mono infectados, com genótipo 1a e 1b, terão tratamento indicado com:

- Interferon + ribavirina por 24 semanas.
- Sofosbuvir + simeprevir por 12 semanas.
- Interferon peguilado + simeprevir por 24 semanas.
- Sofosbuvir + daclatasvir por 24 semanas.
- Boceprevir + ribavirina por 12 semanas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNICAMP – SP**

21 – Homem, 38 anos, técnico de enfermagem, hígido e sem antecedentes mórbidos, acidenta-se com agulha utilizada em punção venosa de paciente com diagnóstico de hepatite (sorologias positivas para vírus da hepatite B e negativas para HIV). Sorologias do profissional: HBsAg: não reagente; anticorpo anti-HBs: reagente; anti-HBc IgG: não reagente. Essa sorologia indica:

- Vacinação prévia para hepatite B.
- Infecção prévia pelo vírus da hepatite B.
- Infecção aguda pelo vírus da hepatite B.
- Necessidade de revacinação para hepatite B.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO
SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP**

22 – Sobre as causas de hiperbilirrubinemia com predomínio de bilirrubina direta, assinale a alternativa INCORRETA:

- Coledocolitíase.
- Doenças infiltrativas hepáticas (ex.: linfoma).
- Injúrias hepatocelulares agudas (ex.: hepatites).
- Distúrbios do metabolismo das bilirrubinas (ex.: síndrome de Gilbert).
- Colangiocarcinoma.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO
ERNESTO – RJ**

23 – Uma menina de nove anos é levada pela mãe para atendimento, devido à queixa de náuseas e vômitos alimentares há três dias, acompanhados de diminuição da aceitação da dieta. A mãe refere, ainda, mudança na cor da urina e nega outros sintomas. A história social aponta para más condições sanitárias, mas as imunizações disponíveis na rede pública estavam atualizadas e a história familiar mostra que, além dos pais, um irmão de quatro anos e outro de dez meses de idade, todos saudáveis, moram com a paciente. O exame físico mostra uma escolar em bom estado geral, lúcida, cooperativa, atenta ao meio, corada, hidratada, acianótica, anictérica e com as extremidades bem perfundidas; PA = 100 x 55 mmHg e FC = 84 bpm; a palpação do abdome revela-se dolorosa no hipocôndrio direito e a percussão mostra uma hepatimetria de 7 cm. O exame urinário demonstrou: densidade de 1.020, ausência de nitrito e glicose, presença de urobilinogênio e bilirrubina ++, 4 leucócitos e 3 hemácias por campo; a bilirrubina sérica total era de 1,3 mg%, com 0,9 mg% da fração direta, a alanina aminotransferase de 380 U/L, a aspartato aminotransferase de 495 U/L, a gamaglutamil transpeptidase de 65 U/L, a fosfatase alcalina de 450 U/L, a glicemia de 80 mg%, a albuminemia de 4,5 mg%, o tempo de protrombina de 10 segundos e o INR de 1,0. Uma sorologia para hepatite A revelou IgG e IgM reagente. Considerando esse caso, cite dois exames laboratoriais, entre os solicitados no caso que, se anormais, indicariam gravidade da disfunção hepática.

Questão discursiva**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO
PEDRO – RJ**

24 – Em paciente feminina, 45 anos, com cirrose hepática pelo vírus B mutante pré-core, os marcadores virais sorológicos devem mostrar anti-HBc IgG + além de:

- HBsAg +, HBeAg -, anti-HBe +, DNA HBV < 2.000 UI.
- HBsAg +, HBeAg +, anti-HBe -, DNA HBV > 20.000 UI.
- HBsAg -, HBeAg -, anti-HBe -, DNA HBV indetectável.
- HBsAg -, HBeAg +, anti-HBe -, DNA HBV > 20.000 UI.
- HBsAg +, HBeAg -, anti-HBe +, DNA HBV > 20.000 UI.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS
SÃO PAULO – SP**

25 – Uma criança de 9 meses tem história de ter tido contato próximo com caso confirmado de hepatite A há 10 dias. Para a profilaxia desta criança, recomenda-se:

- Apenas medidas de suporte, pois o contato ocorreu há mais de 7 dias.
- Administração de imunoglobulina humana normal, pois o contato foi há menos de 14 dias.
- Administração de imunoglobulina humana intravenosa, pois, apesar de o contato ter ocorrido há mais de 7 dias, a via intravenosa pode promover a prevenção da doença.
- Administração de vacina contra hepatite A, pois o contato foi há menos de 14 dias.
- Administração de imunoglobulina específica anti-hepatite A.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – RJ**

26 – Paciente de sexo masculino, 18 anos de idade, apresenta-se à clínica rural com náuseas, vômitos, anorexia, desconforto abdominal, mialgias e icterícia. Relata uso ocasional de álcool e sexualmente ativo. Descreve uso de heroína e cocaína “algumas vezes no passado”. Trabalha como cozinheiro em um restaurante local. Perdeu cerca de 15,5 kg desde a última visita à clínica e parece emaciado, com aparência doentia. Ao exame, constata-se que apresenta esclera icterícia e fígado palpável e doloroso abaixo do rebordo costal direito. A respeito da hepatite aguda, qual das opções a seguir é verdadeira?

- Não é possível distinguir as etiologias virais utilizando apenas os critérios clínicos.
- Com base na idade e nos fatores de risco, é provável que o paciente tenha infecção por hepatite B.
- Ele não apresenta o vírus da hepatite E, já que infecta apenas mulheres grávidas.
- Este paciente não pode ter hepatite C, pois a apresentação é muito aguda.
- Este paciente não apresenta hepatite A em virtude da apresentação muito fulminante.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS – RJ**

27 – Dentre as alternativas abaixo, assinale aquela que contém somente as vasculites que apresentam associação com hepatites virais:

- Poliarterite nodosa, crioglobulinemia.
- Vasculite leucocitoclástica, granulomatose de Wegener.
- Poliarterite nodosa, vasculite leucocitoclástica.
- Granulomatose de Wegener, crioglobulinemia.
- Poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DA POLÍCIA MILITAR – MG**

28 – Em relação à Gamaglutamil Transferase (GGT), é INCORRETO afirmar que:

- O fígado é o órgão mais rico em atividade GGT, sendo que esta atividade é maior ao nível dos canais biliares e nos polos dos hepatócitos.
- Existe uma alteração do valor sérico da GGT na chamada síndrome dismetabólica.
- O aumento da GGT acompanhado do aumento da fosfatase alcalina, das bilirrubinas e das transaminases, pode conduzir a uma hipótese diagnóstica de coledocolitíase ou de colangite esclerosante.
- A GGT tipo 2 – GGT II – pode ser um marcador, junto à alfa fetoproteína, que auxilia no diagnóstico do Carcinoma Hepatocelular (CHC).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO RIO GRANDE DO SUL – RS**

29 – Paciente vem à consulta para mostrar alguns exames que foram solicitados por outro médico há 5 dias, devido à icterícia apresentada. No exame, constam HBsAg positivo, com IgM anti-HBc. Qual o diagnóstico desse paciente?

- Hepatite crônica por vírus B.
- Hepatite crônica por vírus A.
- Hepatite aguda por vírus B.
- Hepatite aguda por vírus A.
- Hepatite crônica agudizada.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR**

30 – Paciente com 28 anos queixa-se de náuseas, vômitos, fraqueza e mialgia que iniciaram há 10 dias, com febre até 39°C aferida. Há 2 dias, passou a apresentar icterícia, colúria e acolia e queixa de dor no hipocôndrio direito, contínua, com sensação de peso. Nega uso de álcool de forma abusiva, informação confirmada pela esposa presente à consulta. Nega uso de medicações, chás ou ervas, com exceção do uso recente de paracetamol 1 g/24h para dor e febre. Ao exame físico, apresenta icterícia intensa, dor à palpação de hipocôndrio direito e hepatimetria de 16 cm. Os exames complementares demonstram: ALT: 2.352 UI/ml; AST: 1.839 UI/ml; BT: 24 mg/dl; BD: 19,7 mg/dl; RNI: 1,2. Sorologias demonstram HBsAG positivo; anti-HBc IgM positivo; HBeAG positivo; anti-HBe negativo; anti-HBs negativo; anti-HAV total positivo; anti-HCV negativo; FAN negativo; anticorpo antimúsculo liso 1:80. Qual o diagnóstico desta situação clínica?

- Hepatite aguda A.
- Hepatite aguda B.
- Hepatite aguda C.
- Hepatite autoimune.
- Hepatite medicamentosa.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ – PR**

31 – Paciente U.L.T.R., 50 anos, deu entrada no pronto-socorro do HUOP com quadro clínico de icterícia apresentando níveis séricos de bilirrubinas de 3 mg/dl. Tendo por base o caso clínico descrito acima, é INCORRETO afirmar:

- A icterícia neste paciente é observada no exame físico realizado com luz solar.
- Na investigação diagnóstica deste caso clínico entre as possíveis hipóteses benignas de obstrução extra-hepática destaca-se a obstrução do colédoco por cálculos da via biliar como a mais frequente.
- O diagnóstico de síndrome de Gilbert pode ser cogitado caso apresente hiperbilirrubinemia predominantemente não conjugada; enzimas hepáticas normais e sem evidência de hemólise.
- Este paciente pode ser portador de hepatite crônica por vírus da Hepatite B, caso apresente história de icterícia de instalação lenta, associado a sintomas dispépticos, astenia, além da colúria frequentemente associada com acolia fecal e prurido.
- Caso este paciente apresente um diagnóstico de doença hemolítica, as fezes estarão com coloração normal.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC**

32 – Paciente masculino, 46 anos, assintomático, realizou exames sorológicos admissionais, pois passou em um concurso público. Os resultados foram: HBsAg: não reagente, anti-HBs: reagente, anti-HBc IgM: não reagente, anti-HBc total: reagente. Com relação a esse caso, pode-se afirmar que o paciente:

- É portador da infecção crônica pelo Vírus da Hepatite B (VHB).
- Apresenta imunidade vacinal ao VHB.
- Apresenta imunidade após infecção pelo VHB.
- Necessita realizar outros exames para confirmar a infecção VHB.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC**

33 – Homem, 51 anos, assintomático, traz resultado da sorologia anti-HCV reagente. Com relação a esse caso, pode-se afirmar que:

- É portador da infecção crônica pelo Vírus da Hepatite C (VHC).
- Apresenta imunidade após infecção pelo VHC.
- Necessita realizar outro exame para confirmar ou não a infecção atual pelo VHC.
- Há uma remota possibilidade da manutenção da infecção pelo VHC.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE MACEIÓ – AL



34 – O diagnóstico sorológico da hepatite crônica pelo vírus B é confirmado pelo achado:

- a) HBsAg –, anti-HBc +, anti-HBs +.
- b) HBsAg +, anti-HBc –, anti-HBs +.
- c) HBsAg +, anti-HBc +, anti-HBs –.
- d) HBsAg –, anti-HBc +, anti-HBs –.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO
DO AMAPÁ – AP



35 – Paciente encaminhado ao ambulatório de gastroenterologia após doação de sangue. Observou-se que tinha dosagem de anti-HBc reagente, anti-HBs reagente e HBsAg não reagente. A melhor hipótese para justificar esses resultados é:

- a) Hepatite aguda pelo vírus B.
- b) Hepatite crônica pelo vírus B.
- c) Portador assintomático do vírus B.
- d) Imunização natural pelo vírus B.
- e) Imunização contra o vírus B por vacinação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO



36 – A hepatite C:

- a) Tem, na transmissão vertical, uma importante forma de disseminação.
- b) É uma das principais etiologias das hepatites agudas fulminantes.
- c) É a principal causa de transplante hepático atualmente.
- d) É a forma importante de contaminação em profissionais de saúde, que pode ser evitada pelo uso precoce de imunoglobulina hiperimune após o acidente.

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



37 – As hiperbilirrubinemias familiares hereditárias apresentam diferentes mecanismos patogênicos. Qual destas síndromes cursa com predomínio de bilirrubina conjugada?

- a) Dubin-Johnson.
- b) Gilbert.
- c) Crigler-Najjar tipo I.
- d) Crigler-Najjar tipo II.

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



38 – J.V.S., de 22 anos, há sete dias iniciou quadro de febre não aferida, mal-estar, anorexia, náuseas e desconforto abdominal. Há dois dias, apresenta prurido, vômito e piora da dor abdominal. Refere ter percebido, nesse período, urina mais escura e olhos amarelados. No exame físico, são constatadas febre (38°), icterícia 2+ e hepatomegalia dolorosa. Nos exames colhidos, são identificados TGO: 1.006; TGP: 884; bilirrubinas totais: 09; anti-HAV IgM: reagente; anti-HAV IgG: não reagente;

HBsAg: não reagente; HBeAg: não reagente; anti-Hbe: não reagente; anti-HBc: reagente; anti-HBs: reagente; anti-HCV: não reagente. Nesse caso, qual é o diagnóstico?

- a) Hepatite A aguda, e o paciente já foi exposto ao vírus da hepatite B.
- b) Hepatite A aguda, e o paciente já foi vacinado contra o vírus da hepatite B.
- c) Hepatite B aguda, e o paciente já foi exposto ao vírus da hepatite A.
- d) Hepatite B crônica, e o paciente já foi exposto ao vírus da hepatite A.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
UDI HOSPITAL – MA



39 – Na hepatite fulminante, a complicação que mais frequentemente leva ao óbito é:

- a) Hipertensão intracraniana.
- b) Coagulopatia.
- c) Hipoglicemia.
- d) Pneumonia.
- e) Falência renal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
CLÍNICA DE CAMPO GRANDE – MS



40 – As hepatites virais são enfermidades provocadas por diferentes agentes etiológicos, acometendo primariamente o fígado, e que apresentam características epidemiológicas e clinicolaboratoriais semelhantes. Sobre as mesmas, é INCORRETO afirmar que:

- a) A distribuição das hepatites virais é universal, sendo que a magnitude dos diferentes tipos varia de região para região.
- b) A principal via de contágio do vírus da hepatite A é a fecal-oral, por contato inter-humano ou através de água e alimentos contaminados.
- c) A transmissão do vírus da hepatite B (HBV) se faz por via parenteral e, sobretudo, pela via sexual, sendo considerada uma doença sexualmente transmissível.
- d) A principal via de contágio da hepatite E é a fecal-oral.
- e) A Imunoglobulina Humana Anti-Hepatite tipo B (IGHAHB), disponível nos CRIE, é indicada somente para recém-nascidos de mãe sabidamente portadora do HBV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL SÃO JULIÃO – MS



41 – Paciente G.L.B., do sexo feminino, 28 anos, assintomática, procura atendimento médico devido a história de contato com namorado portador do Vírus Hepatite B (HBV). Refere que não sabe se recebeu a vacina da hepatite B quando era mais jovem, sendo que o médico solicita os exames desta paciente, cujos resultados foram: anti-Hbc IgM não reagente; anti-Hbs não reagente; HbsAg não reagente; HbeAg não reagente; anti-Hbe reagente; anti-Hbc total reagente. DNA-HBV (PCR quantitativo) com resultado menor que o limite mínimo detectável do aparelho utilizado na contagem. Sobre esta paciente, assinale a alternativa CORRETA que condiz com sua situação clinicolaboratorial atual:

- a) Hepatite B crônica pelo vírus mutante pré-core.
- b) Período de janela imunológica da infecção pelo HBV.
- c) Hepatite B crônica pelo vírus replicante selvagem.
- d) Hepatite B aguda (fase inicial).
- e) Hepatite B pregressa (imunidade).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANA****BEZERRA – UFRN – RN**

42 – Na diferenciação entre as hepatites virais, deve-se considerar que:

- a) Todas as hepatites virais podem evoluir para a cronicidade.
- b) A persistência do vírus da hepatite C por mais de seis meses define a cronicidade.
- c) A frequência de sintomatologia na hepatite pelo vírus A é semelhante entre os grupos etários.
- d) Os índices de endemicidade da hepatite pelo vírus B, no Brasil, são mais elevados nos grandes centros urbanos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS****RORAIMA – RR**

43 – Sobre o diagnóstico sorológico da hepatite B, é INCORRETO afirmar:

- a) O primeiro marcador a aparecer é o HBsAG, entre a 2ª e a 10ª semana após a exposição.
- b) Quando o único marcador positivo é o anti-HBsAG, trata-se de imunização adquirida por vacina.
- c) A presença do anticorpo anti-HBc IgM indica infecção aguda.
- d) A presença do HBeAG significa replicação viral.
- e) O marcador anti-HBc IgG indica cura ou vacinação prévia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC**

44 – Assinale a alternativa que responde CORRETAMENTE à pergunta. Paciente de 32 anos de idade, portador de doença de Crohn, iniciará tratamento com droga biológica, infliximabe (anti-TNF), e está preocupado pois leu na internet que a diminuição da imunidade provocada pela medicação pode reativar algumas doenças infecciosas. Em qual dos achados sorológicos abaixo não há risco de infecção ou reativação pelo vírus da hepatite B ao iniciarmos o tratamento com uma droga imunossupressora?

- a) HBsAG positivo, anti-HBs negativo, anti-HBc positivo.
- b) HBsAG negativo, anti-HBs positivo, anti-HBc positivo.
- c) HBsAG negativo, anti-HBs negativo, HBV DNA positivo.
- d) HBsAG negativo, anti-HBs positivo, anti-HBc negativo.
- e) HBsAG negativo, anti-HBs negativo, anti-HBc positivo.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL DE CIRURGIA – SE**

45 – Joãozinho procura você na UBS acompanhado de sua mãe. Ele se recupera de hepatite A, diagnóstico que você fez há 15 dias. Sobre essa infecção, assinale a alternativa que apresenta sentenças VERDADEIRAS:

- a) Não se cronifica / Existe uma forma colestática da doença, em que a icterícia pode durar mais de 10 semanas.
- b) Pode se manifestar sem icterícia / Em crianças é comum a evolução para a forma fulminante.
- c) O quadro clínico é altamente específico para a doen-



ça / Os sintomas prodrômicos normalmente desaparecem com o surgimento da icterícia.

- d) O teste de escolha para hepatite A aguda é o anti-HBc IgM / Seu agente etiológico é um vírus RNA.
- e) A biópsia hepática está indicada para o diagnóstico de hepatite A / O modo de transmissão é fecal-oral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS – TO**

46 – Paciente masculino, 34 anos, evoluindo há uma semana com náuseas, vômitos, hiporexia, astenia e icterícia. Exames laboratoriais: AST = 1.830,0 U/L (NL < 38 U/L); ALT = 2.510,0 U/L (NL < 41 U/L); bilirrubinas totais = 13,8 mg/dl (NL < 1,2 mg/dl); bilirrubina conjugada = 8,2 (NL < 0,4 mg/dl); anti-HAV total positivo; anti-HAV IgM positivo; HBsAg negativo; anti-HBc IgG positivo; anti-HBs total positivo; anti-HCV negativo; anti-HIV negativo. Assinale a alternativa mais adequada para conduta da parceira sexual do paciente:

- a) Iniciar esquema vacinal para hepatite B.
- b) Iniciar entecavir.
- c) Iniciar interferon peguilado e ribavirina.
- d) Iniciar esquema vacinal contra hepatite A e imunoglobulina anti-HAV.
- e) Nenhuma medida profilática é necessária.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

47 – Você é chamado para avaliar um recém-nascido com 2 horas de vida, cuja mãe é portadora de hepatite B. Sorologias maternas: HBsAG = positivo; HBeAG = negativo e anti-HBe = positivo. A CONDUTA EM RELAÇÃO À CRIANÇA É:

- a) Administrar imunoglobulina nas primeiras 72 horas após o nascimento.
- b) Administrar imunoglobulina e vacina para hepatite B nas primeiras 72 horas de vida.
- c) Administrar vacina para hepatite B nas primeiras 72 horas de vida.
- d) Administrar imunoglobulina e vacina para hepatite B nas primeiras 12 horas de vida.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

48 – Mulher, 25a, manicure, foi encaminhada por apresentar-se icterícia. Na investigação, foi identificada sorologia positiva para o vírus da hepatite C. É CORRETO afirmar que:

- a) O HCV é um vírus DNA com elevado potencial de cronificação, bem como evolução para hepatocarcinoma.
- b) No caso agudo sintomático não há a recomendação de tratamento antiviral.
- c) O clareamento viral espontâneo ocorre, em geral, nas primeiras 12 semanas de infecção.
- d) A resposta viral sustentada é muito baixa na infecção aguda por HCV.



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

49 – A icterícia é a coloração amarela da esclerótica e da pele, resultante do aumento das bilirrubinas séricas, podendo ser classificada em hemolítica, hiperbilirrubinemia congênita e colestática. Um paciente com histórico grave de obstrução extra-hepática terá o seguinte perfil em seu exame de fosfatase alcalina e AST:

- AST elevada, assim como a fosfatase.
- AST com pouco aumento em relação aos parâmetros normais e fosfatase elevada.
- AST muito elevada e fosfatase baixa.
- Fosfatase baixa e AST baixa.
- Apenas aumento de AST.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE – SP**

50 – Em relação à hepatite A em crianças, é INCORRETO afirmar que:

- A vacina contra hepatite A pode ser utilizada na profilaxia pós-exposição.
- A criança deve ficar afastada da creche ou escola durante as duas primeiras semanas da doença.
- Menos de 1% dos casos evolui para insuficiência hepática.
- Somente um terço das crianças abaixo dos 6 anos apresenta hepatite sintomática.
- O estado de portador ocorre em 4% dos adolescentes.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO – RJ**

51 – Em relação às medicações usadas para o tratamento do paciente HIV positivo, quais devem estar presentes no tratamento de um paciente coinfestado com hepatite B?

- Lamivudina e estavudina.
- Didanosina e tenofovir.
- Saquinavir e fosamprenavir.
- Tenofovir e lamivudina.
- Lamivudina e ritonavir.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE BELO HORIZONTE – MG**

52 – Analise as seguintes afirmativas com relação às hepatopatias crônicas da infância e assinale com V as verdadeiras e com F as falsas.

- () As crianças infectadas pelo vírus B via horizontal não apresentam, em geral, quadro clínico inicial sugestivo de infecção aguda.
- () As crianças infectadas pelo vírus B via vertical e aquelas com infecção crônica de longa duração respondem muito mal ao tratamento farmacológico.
- () A observação laboratorial de HBeAG positivo e anti-HBe negativo indica presença de vírus B mutante pré-core.
- () Os pacientes que sofreram a infecção vertical tendem a ser sintomáticos desde os primeiros anos de vida, devido à hipersensibilidade anti-HBc materna.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- V, F, V, V.
- V, F, F, V.
- F, V, V, F.
- V, V, F, F.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL MATERNIDADE THEREZINHA
DE JESUS – MG**

53 – Um médico cirurgião relata que tomou o esquema completo da vacina para hepatite B há 11 anos. Após 3 meses da vacinação realizou o anti-HBs e o resultado foi positivo (> 2.000 mUI/ml). Há 1 mês, conta que realizou novamente o exame e foi negativo (< 10 mUI/ml). Qual a conduta neste caso?

- Realizar o reforço com 1 dose da vacina para hepatite B.
- Orientar o profissional que a queda da titulação de anti-HBs não indica que ele não está imune, portanto, não necessita repetir o esquema vacinal.
- Orientar o profissional que a queda da titulação de anti-HBs indica que ele não está imune, portanto, necessita repetir o esquema vacinal.
- Repetir a sorologia e investigar estado de portador.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE – RS**

54 – Associe os tipos de vírus hepatotrópicos às situações clínicas descritas.

- Vírus da hepatite A;
- Vírus da hepatite B;
- Vírus da hepatite C;
- Vírus da hepatite E;
- Vírus Epstein-Barr.

- () Insuficiência hepática aguda em adolescente gestante;
- () Hepatocarcinoma em pré-escolar não cirrótico;
- () Elevação crônica e assintomática de transaminases em escolar com história de hemofilia.

A sequência numérica CORRETA, de cima para baixo, da coluna da direita, é:

- 2 - 4 - 1.
- 2 - 5 - 3.
- 4 - 2 - 3.
- 4 - 5 - 1.
- 5 - 2 - 4.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ERNESTO DORNELLES – RS**

55 – Ao realizar exames de rotina na empresa, o Sr. Pedro, de 48 anos, apresentou alterações nas aminotransferases, TGO/AST: 65 – normal: até 40; TGP/ALT: 88 – normal até 40. Não apresenta nenhum sintoma, nega etilismo ou uso de qualquer medicação, estando acima do peso (IMC: 29 - normal 17-25). Exames solicitados pelo médico mostraram: anti-HCV IgG: NR; HBsAG: R; anti-HBc IgM: NR; anti-HBc IgG: R; anti-HBs: NR. R: reagente; NR: não reagente. Assinale a alternativa CORRETA, em relação ao caso acima.

- Trata-se de paciente portador de hepatite C crônica, estando as alterações das aminotransferases associadas a esta infecção.
- Trata-se de paciente portador de hepatite B crônica, sendo que as aminotransferases podem ou não estar alteradas devido a esta infecção.
- Trata-se de paciente portador de hepatite B crônica, sendo que as aminotransferases estão alteradas devido a esta infecção, já que sempre estão elevadas em qualquer fase desta doença.
- Trata-se de paciente com hepatite aguda pelo vírus B, já que o HBsAG está reagente.
- Trata-se de paciente com cicatriz sorológica por contato prévio pelo vírus B ou vacinado, com imunidade para o mesmo.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR

56 – Com referência à abordagem diagnóstica nos pacientes com hepatite aguda, associe a segunda coluna em relação à primeira:

- I - HBsAG+; anti-HBc IgM+;
- II - HBsAG+; anti-HBc IgM-;
- III - HBsAG-; anti-HAV IgM+;
- IV - anti-HCV+;
- V - HBsAG-; anti-HBc IgM+.

- () Hepatite C;
- () Hepatite B aguda; HBsAG abaixo do limiar de identificação;
- () Hepatite B aguda;
- () Hepatite B crônica;
- () Hepatite A aguda.

Assinale a alternativa que corresponde à sequência CORRETA da associação.

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

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ – PR

57 – Em relação às manifestações extra-hepáticas na hepatite aguda fulminante, marque a alternativa CORRETA:

- a) O edema cerebral ocorre em menos de 40% dos casos.
- b) A coagulopatia instala-se na dependência da síntese reduzida dos fatores de coagulação. Traduz-se, sobretudo, por alargamento do tempo de protrombina, mas sempre mantém-se o tempo de tromboplastina parcial ativada em níveis normais.
- c) Frequentemente observam-se hiperglicemia, hiperpotassemia e hiponatremia entre as alterações metabólicas.
- d) Pode ocorrer pancreatite aguda hemorrágica e necrosante por provável etiologia isquêmica.
- e) As infecções raramente ocorrem, uma vez que a capacidade funcional do sistema reticuloendotelial está preservada e os níveis circulantes de opsoninas e fibronectina estão normais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL – INEP – DF

58 – Uma mulher com 47 anos de idade procura atendimento em posto de saúde com queixa de astenia. Foram solicitados exames de sangue que revelaram aumento (2,5 vezes o valor normal) nos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). A investigação inicial mostrou que a paciente encontra-se monoinfectada pelo Vírus da Hepatite C (VHC), sendo, portanto, encaminhada ao hepatologista que solicitou novos exames complementares, cujos resultados foram: RNA-VHC = 381.420 UI/ml, genótipo

viral: 1b e ultrassonografia abdominal com moderada alteração da ecogenicidade do parênquima hepático. Apresentando ainda escore de Child-Pugh igual a 4. A biópsia hepática realizada revelou fibrose discreta (F1 da classificação histológica Metavir). Com base no quadro apresentado, que fator está associado com uma pior resposta ao tratamento antiviral?

- a) Carga viral.
- b) Genótipo viral.
- c) Escore de Child-Pugh.
- d) Grau de fibrose hepática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(REVALIDA)



REVALIDA UFMT – MT

59 – Em relação à infecção pelo vírus D da hepatite, é CORRETO afirmar:

- a) A coinfeção com o vírus da hepatite B aumenta o risco de hepatite fulminante, sem alterar o risco de evolução para cirrose.
- b) Não está relacionada a um maior risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma.
- c) Os marcadores sorológicos da doença, anti-HDV IgM ou IgG e a pesquisa HDV-RNA por PCR costumam aparecer tardiamente, após 8 semanas da infecção.
- d) A febre de Lábrea é uma forma peculiar de apresentação da infecção, caracterizada por necrose hepatocelular moderada, balonização e aumento do volume dos hepatócitos, com gotas de gordura no citoplasma, circundando o núcleo (espongiócitos).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



H.U. BETTINA FERRO DE SOUZA/JOÃO BARROS BARRETO – PA

60 – Em relação aos casos de Insuficiência Hepática (IH), analise as afirmativas abaixo.

- I - As causas mais comuns de IH aguda são o acetaminofeno e as hepatites virais. Em 20% dos casos nenhuma causa é identificada;
 - II - IH fulminante é definida como a instalação aguda de alterações do estado mental e coagulopatia nas 10 a 20 semanas de manifestações iniciais de hepatopatia em indivíduos previamente sadios;
 - III - A hipertensão portal é a principal manifestação da cirrose e é estabelecida pela determinação da diferença de pressão entre a veia hepática e a veia porta (gradiente de pressão > 10 mmHg);
 - IV - A determinação do nível sanguíneo de amônia não é um teste nem sensível nem específico para a encefalopatia hepática;
 - V - Os principais micro-organismos envolvidos na peritonite espontânea bacteriana são *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa*.
- Estão CORRETAS:
- a) I, II, III, IV e V.
 - b) II, III e V, somente.
 - c) I, III e IV, somente.
 - d) III, IV e V, somente.
 - e) II, III, IV e V, somente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO
VANDERLEI – PB

61 – Sobre a Insuficiência Hepática Aguda (IHA), assinale a afirmativa ERRADA:

- O diagnóstico de IHA baseia-se na história e exame físico, além de alterações laboratoriais com alargamento do Tempo e Atividade de Protrombina (TAP), hiperbilirrubinemia e INR > OU = a 1,5.
- A dosagem do fator VIII pode auxiliar na distinção entre IHA e sepse, pois seus valores são normais na primeira e reduzidos na segunda, respectivamente.
- A hepatotoxicidade por fármacos é uma importante causa de IHA, sendo o acetaminofeno o principal medicamento causador.
- A pontuação de MELD (*Model of End Stage Liver Disease*) vai indicar os pacientes que deverão ser selecionados para transplante hepático e deve ser aplicada em todos os pacientes com IHA.
- Estes pacientes, por serem imunocomprometidos, com frequência desenvolvem infecções por estafilococos, estreptococos, Gram-negativos e fungos como a *Candida albicans*.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC

62 – Assinale a alternativa CORRETA. O fator de risco mais potente para o desenvolvimento do hepatocarcinoma é:

- Hemocromatose.
- Infecção pelo vírus da hepatite C.
- Etilismo.
- Ingestão de aflatoxinas.
- HBeAG do vírus da hepatite B positivo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC

63 – Assinale a alternativa que apresenta a interpretação clinicossorológica CORRETA nas hepatites virais:

- HBsAG-/anti-HBc total+/anti-HBs- = contato prévio com o vírus da hepatite B.
- HBsAG-/anti-HBc total+/anti-HBs+ = imunidade artificial (vacina para hepatite B).
- HBsAG+/HBeAG+/anti-HBc+/anti-HBe-/anti-HBs- = portador inativo da hepatite B.
- Anti-HCV+ = portador do vírus da hepatite C.

e) HBsAG-/anti-HBc total-/anti-HBe-/HBeAG-/anti-HBs+ = imunidade natural pós-infecção por hepatite B.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE
SANTA CATARINA – SC

64 – Paciente masculino, 20 anos, estudante, usuário de cocaína injetável, vem à consulta por apresentar icterícia há 4 dias. Nega doenças prévias, mas refere ter apresentado febre, artralgia, cefaleia, coriza e dor de garganta há 2 semanas, com resolução espontânea do quadro. A principal hipótese diagnóstica é:

- Colecistite.
- Colangite.
- Hepatite viral aguda.
- Coledocolitíase.
- Hepatite crônica agudizada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO JOSÉ DE CRICIÚMA – SC

65 – Para investigação de icterícia obstrutiva, o exame mais indicado atualmente é:

- Colangiografia transparieto-hepática.
- Colangiografia transcística.
- Colangiorressonância.
- Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL
DE CIRURGIA – SE

66 – Um médico residente de clínica médica com 25 anos é picado com uma agulha oca durante um procedimento em um paciente sabidamente com infecção por vírus de hepatite B e C, mas que é HIV negativo. Os estudos laboratoriais do estudante incluem sorologia: HBsAG negativo, anticorpo anti-HBs positivo e anti-HBc IgG negativo. Assinale a alternativa verdadeira em relação à situação de hepatite B do residente:

- Vacinação prévia com vacina contra hepatite B.
- Infecção aguda pelo vírus de hepatite B.
- Infecção prévia pelo vírus de hepatite B.
- O residente foi vacinado contra hepatite B, mas não está imunizado.
- O residente apresenta hepatite B crônica e deve ser tratado imediatamente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIRG – TO

67 – Sobre a hepatite do tipo A (HVA), responda:

I - O quadro clínico inicial é o mesmo de qualquer doença viral com sinais e sintomas muitas vezes inespecíficos;

II - A icterícia está presente em todos os pacientes durante o período de estado da doença;

III - O tratamento deve ser apenas sintomático e de suporte, sendo o repouso fundamental.

- a) Somente a III é verdadeira.
b) Todas são falsas.
c) Somente I e III são verdadeiras.
d) Somente II e III são verdadeiras.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



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

68 – Indivíduo de 23 anos, assintomático, teve sua doação de sangue recusada pelo Hemocentro devido aos seguintes resultados de exames: HBsAG-; anti-HBcAG IgG+; anti-HBsAG+. Assinale a alternativa que melhor analisa o perfil sorológico do paciente e a conduta tomada pelo Hemocentro.

- a) Hepatite B prévia e resolvida. A doação foi recusada por razão de natureza epidemiológica.
b) Portador crônico do vírus B. A doação foi recusada para prevenir a transmissão dessa doença para o receptor.
c) Hepatite B aguda em resolução. A doação foi recusada para prevenir a transmissão dessa doença para o receptor.
d) Vacinação prévia contra hepatite B. A doação não deveria ter sido recusada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



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

69 – Homem, 30 anos de idade. HMA: assintomático, comparece ao atendimento em UBS para orientações devido a anti-HCV positivo realizado em exames prévios à doação de sangue. ES: AST = 28 U/L; ALT = 24 U/L. A orientação mais adequada no momento da primeira consulta é:

- a) O anti-HCV positivo significa que a infecção pelo vírus da hepatite C está resolvida.
b) O anti-HCV positivo significa infecção crônica, mas não necessita de tratamento no momento.
c) O anti-HCV é um exame de triagem e a confirmação é feita pela pesquisa do RNA-HCV.
d) O anti-HCV significa que o indivíduo é portador crônico e indica tratamento específico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

70 – Mulher de 32 anos chega à unidade de saúde com queixas de náuseas, vômitos e icterícia. Ao exame, apresenta dor à palpação do fígado, hepatimetria de 14 cm e traube livre. Seus exames: TGO = 420; TGP = 320; bilirrubina total = 4,7; bilirrubina direta = 3,1; hemograma com leucocitose com predomínio de linfócitos. Sorologia:

HBsAG negativo; anti-HBs positivo; anti-HBe positivo; anti-HCV positivo; IgG anti-HAV positiva; IgM anti-HAV negativa. Essa paciente apresenta hepatite:

- a) A aguda.
b) C aguda.
c) B aguda.
d) B crônica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ

71 – Em um paciente portador de hepatite B crônica, o marcador sorológico cuja detecção sugere redução ou ausência de replicação viral é o:

- a) HBeAG.
b) HBsAG.
c) Anti-HBe.
d) Anti-HBc.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO DE PSIQUIATRIA DA UFRJ – RJ

72 – Antônio, 24 anos de idade, realizou 2 tatuagens há 3 anos atrás. Após ver cartaz educativo em posto de saúde sobre transmissão de hepatites, ficou preocupado e resolveu agendar consulta para realização de exames, de forma que ficasse tranquilo quanto ao seu estado de saúde. Após avaliação dos resultados de exames, caracterize a situação de Antônio:

Marcadores para hepatite	Resultado
IgG para hepatite A	+
IgM para hepatite A	-
Anti-HCV	-
Anti-HBs	+
Anti-Hbc total	+
HBsAg	-

- a) Antônio é portador do vírus da hepatite B.
b) Antônio tem imunidade pela vacina da hepatite B e proteção para hepatite A.
c) Antônio tem infecção recente pelo vírus da hepatite B e é suscetível à hepatite A.
d) Antônio tem imunidade por infecção passada para hepatite B e proteção para hepatite A.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ

73 – As hepatites virais assumem formas clínicas extremamente variáveis, assim como apresentam uma ampla gama de complicações. Entre as raras complicações destas hepatites virais, incluem-se:

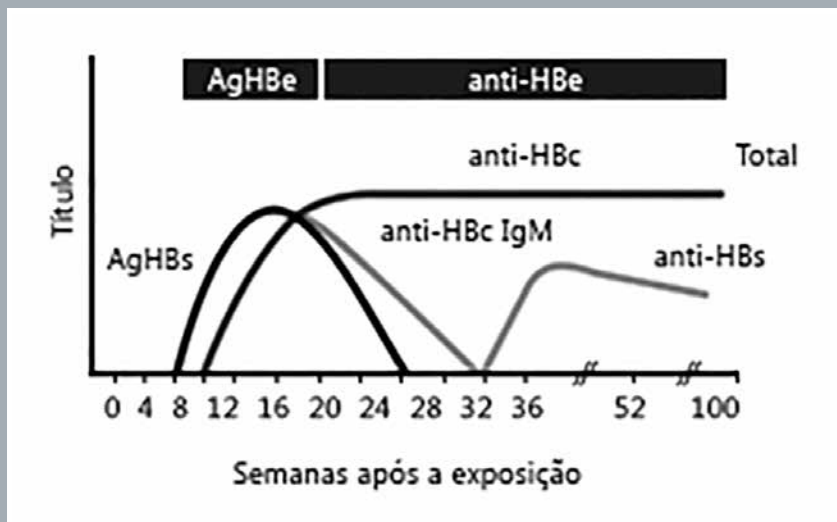
- a) Miocardite, pneumonia atípica e mielite transversa.
b) Pancreatite, anemia hemolítica e pansinusite.
c) Encefalite, trombocitose e pneumonia eosinofílica.
d) Miosite, anemia hemolítica e mielite transversa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE – RS

74 – Adolescente de 14 anos se consultou por história de dor abdominal moderada, náuseas e urina escura. Referiu consumir ocasionalmente bebidas alcoólicas e praticar relações sexuais sem proteção. Negou uso de drogas ilícitas ou de medicamentos. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, levemente icterico e com hepatomegalia. Na triagem para infecção por vírus hepatotrópico, foi diagnosticada hepatite por vírus B. O seguimento sorológico do paciente está demonstrado no gráfico abaixo.



Transcorridas 36 semanas de acompanhamento, pode-se dizer que o paciente:

- Apresenta hepatite B crônica, fase não replicativa e está imunizado.
- Apresenta hepatite B crônica, fase replicativa e não está imunizado.
- Apresenta hepatite B crônica, fase replicativa e está imunizado.
- Apresentou hepatite B aguda e não está imunizado.
- Apresentou hepatite B aguda e está imunizado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO
FRANCISCO DE PAULA – RS

75 – Criança de 5 anos chega ao posto de saúde trazida pela mãe, sendo proveniente da zona rural de Pelotas, com queixa de “olhos amarelados” e “urina escura” há 3 dias. Ao exame, encontra-se icterica e com hepatomegalia. Há mais dois colegas de aula com quadro semelhante. Você pensa em:

- Dengue e hospitaliza para investigação.
- Obstrução biliar por áscaris e pede uma colangiopancreatografia.
- Hepatite A e pede transaminases, bilirrubinas totais e frações e anti-HAV IgM.
- Hepatite B e pede HBsAG.
- Hepatite C e pede anti-HCV + biópsia hepática.



1 COMENTÁRIO Veja bem: o primeiro exame a ser solicitado perante um quadro de icterícia de padrão colestático (alteração predominante no hepatograma: elevação das enzimas canaliculares, em detrimento das enzimas hepatocelulares) é a **USG de vias biliares**, que define se a icterícia é “cirúrgica” (obstrutiva) ou “clínica” (não obstrutiva). Tal exame ainda consegue definir se a obstrução é intra ou extra-hepática (pelo padrão de dilatação da árvore biliar)! Posteriormente, refinando a investigação etiológica,

deve-se solicitar um exame mais detalhado da anatomia biliar, que atualmente tem sido a colangio-RM, pelo fato de se tratar de exame não invasivo e sem necessidade de administrar contraste (a própria bile estagnada no interior da árvore biliar serve como contraste na RNM). Logo, atenção para o que está sendo especificamente perguntado: “melhor exame para avaliação de icterícia OBSTRUTIVA” (isto é, ele já define que se trata de icterícia cirúrgica). Resposta certa: C.



2 COMENTÁRIO A luz natural do sol é muito melhor para evidenciar a icterícia ao exame físico do que a luz artificial, principalmente a luz fria das lâmpadas comumente utilizadas nos serviços hospitalares. Tal assertiva é ainda mais verdadeira para as icterícias discretas, como deve ser o caso do nosso paciente, cuja bilirrubina sérica está um pouco acima do limiar para o surgimento de icterícia, que é 2,5 mg/dl (A correta). A coledocolitíase é a principal etiologia de obstrução biliar extra-hepática BENIGNA (B correta). A síndrome de Gilbert é um distúrbio bastante comum (prevalência de 7% na população caucasiana) caracterizado por um defeito na captação da bilirrubina pelos hepatócitos, gerando graus discretos de hiperbilirrubinemia geralmente à custa de um predomínio da fração indireta. O restante do hepatograma — bem como o hemograma — desses indivíduos é absolutamente normal (C correta). A hipocolia ou

acolia fecal (diminuição ou perda da coloração escura característica das fezes, respectivamente, que passam a ter um aspecto brancacento descrito como “massa de vidraceiro”) são achados característicos da síndrome de colestase (obstrução biliar levando a uma diminuição da secreção de bile no lúmen intestinal). Quando o paciente está icterico por conta de uma doença hemolítica, as fezes, por definição, têm que manter sua coloração habitual, pois a secreção de bile no intestino está preservada (E correta). Enfim, as hepatites virais crônicas, como a hepatite B, são doenças que promovem icterícia com padrão “hepatocelular”, isto é, sinais e sintomas de lesão dos hepatócitos, e não com um padrão “colestático” (sinais e sintomas de obstrução biliar). Como vimos, o achado de acolia fecal é característico da colestase grave, falando contra a hipótese de hepatite B crônica isolada. Resposta certa: D.



3 COMENTÁRIO O primeiro marcador a aparecer no sangue na hepatite B aguda é o HBsAG (1-10 semanas após o contágio), surgindo o anti-HBc IgM após 1-2 semanas. Esses dois marcadores sorológicos, em conjunto, selam o diagnóstico de hepatite B aguda. Letra A e C CORRETAS. O HBeAG é produzido quando há intensa replicação

viral, indicando doença ativa e alta infectividade. Letra D CORRETA. A presença de anti-HBs indica imunidade contra o vírus B. Saberemos se essa imunidade é natural ou adquirida por vacinação por meio da dosagem de anti-HBc IgG, que se positivo indica contato prévio com o vírus (cicatriz sorológica). Letra B CORRETA e E INCORRETA.



4 COMENTÁRIO Algumas síndromes vasculíticas podem estar associadas a certos tipos específicos de infecção. Por exemplo: sabe-se que uma parcela significativa dos portadores de *poliarterite nodosa* apresenta HBsAG positivo, geralmente em um contexto de elevadas taxas de replicação do vírus da hepatite B (algumas fontes mais recentes falam em 17% dos pacientes, enquanto outras, mais antigas, colocam a associação em torno de 30%). O mecanismo desta associação é o seguinte: o corpo produz anticorpos contra os antígenos virais circulantes, o que acaba levando à formação de complexos antígeno-anticorpo que se depositam na parede vascular (dos vasos de

médio calibre) acarretando inflamação. A hepatite C, por outro lado, se associa à produção de crioglobulinas em 5-15% dos pacientes. Sabemos que existem 3 tipos de crioglobulinemia, e aquela associada à hepatite C crônica é a tipo II (crioglobulinemia “mista”: presença de IgM com atividade de fator reumatoide IgG policlonal). Alguns portadores de crioglobulinemia desenvolvem *vasculite crioglobulinêmica*, principalmente tratando-se da crioglobulinemia tipo II. Logo, diante do diagnóstico de crioglobulinemia/vasculite crioglobulinêmica, hoje em dia, é considerado MANDATÓRIA a pesquisa de infecção pelo HCV. A taxa de positividade nos portadores de vasculite beira os 95%. Resposta certa: A.



5 COMENTÁRIO A hepatite viral que predomina na infância e adolescência e é endêmica em nosso meio é a **hepatite A**, cuja transmissão é *orofecal*. Em nosso meio, a hepatite B é rara nesta faixa etária, devido à ampla cobertura atual da vacinação, bem como às condutas perante a criança verticalmente exposta (vacinação + imunoglobu-

lina hiperimune nas primeiras 12h de vida - lembrando que casos de alto risco (ex.: HBeAg positivo ou elevada carga viral na mãe) também se beneficiam do uso de *tenofovir* pela gestante durante o terceiro trimestre). A hepatite C incide com mais frequência em adultos, não havendo “pico” na faixa etária pediátrica/adolescente. Resposta certa: A.



6 COMENTÁRIO A atual vacina recombinante contra o vírus da hepatite B é extremamente eficaz, fornecendo proteção em 95% das vezes. Desse modo, a verificação do surgimento de imunidade (pela dosagem dos títulos de anti-HBs 1-2 meses após completar o esquema de 3 doses) não é recomendada de rotina, exceto para certos subgrupos especiais com risco de exposição repetida ao vírus B, como profissionais de saúde, pacientes em hemodiálise, parceiros sexuais de indivíduos infectados e filhos nascidos de mães HBsAG (+). A ausência de resposta sorológica (título de anti-HBs < 10) INDICA O REFORÇO VACINAL, repetindo-se o esquema de 3 doses (e repetindo-se também, 1-2 meses depois, a verificação do título de anti-HBs). Caso novamente não haja resposta, é preciso pesquisar a presença de

INFECÇÃO na pessoa, solicitando-se o HBsAG no soro. Nosso amigo aqui foi vacinado e apresentou uma resposta satisfatória. Logo, ele foi devidamente imunizado contra o HBV. Sabemos que a imunidade vacinal é *duradoura*, já tendo sido demonstrado, até o momento, que ela dura pelo menos 22 anos (isto é, as primeiras pessoas que receberam a vacina continuam imunes ao vírus). Contudo, sabe-se que os TÍTULOS PODEM DECAIR COM O TEMPO, o que não necessariamente significa que a pessoa perdeu a imunidade. A vacina cria uma “memória imunológica” e, em face de uma eventual exposição ao vírus, os títulos protetores são prontamente retomados, evitando a infecção. Logo, não é necessário repetir a vacina em quem já teve, em algum momento, demonstração da resposta sorológica protetora. Resposta certa: B.



7 COMENTÁRIO A vacina contra hepatite B é uma vacina recombinante que contém apenas o HBsAg. Logo, o único anticorpo induzido pela vacinação é o anti-HBs, que é justamente o anticorpo “protetor”, aquele

capaz de evitar a infecção. Nosso residente está de parabéns, pois antes de passar na prova completou corretamente seu esquema vacinal e está protegido contra essa doença! Resposta certa: A.



8 COMENTÁRIO O HBsAG (+) revela a presença do vírus B no organismo. Como o anti-HBc IgM (marcador de infecção aguda) é (-), trata-se provavelmente de infecção CRÔNICA. Ora, sabemos que a infecção pelo vírus B pode ser assintomática e não causar elevação das aminotransferases. Em um caso como o do nosso paciente, outra explicação possível para as alterações do hepatograma seria a

NASH (esteato-hepatite não alcoólica), haja vista que se trata de indivíduo com sobrepeso (a NASH é uma das complicações descritas na síndrome metabólica). Como dirimir esta dúvida? Somente através da biópsia hepática. Com ela, poderemos concluir que a hepatopatia atual é secundária somente à hepatite B, somente à NASH ou por efeito da combinação de ambas. Sendo assim, resposta certa: B.



9 COMENTÁRIO Icterícia assintomática à custa de discreto aumento da bilirrubina INDIRETA (não ultrapassando 5 mg/dl), sem qualquer outra alteração de exame físico ou laboratório (afastada a possibilidade de hemólise), representa um quadro clínico altamente sugestivo daquele que é o principal distúrbio genético do metabolismo das bilirrubinas (prevalência em torno de 7% da população caucasiana): a famosa **síndrome de Gilbert**. A icterícia, no Gilbert, costuma ser desencadeada por jejum prolongado, esforços físicos intensos ou quadros infecciosos quaisquer, sendo geralmente de curta duração e resolução espontânea (após alimentação, repouso ou cura da infecção). Logo, vamos

marcar aqui a letra B. Só para relembrar: na síndrome de Crigler-Najjar há uma deficiência mais profunda da glicuronil transferase, gerando icterícia mais intensa, com aumento de bilirrubina indireta tipicamente bem acima de 5 mg/dl. Além do mais, no Crigler-Najjar a icterícia já se manifesta após o nascimento e tende a ser progressiva, sem resolução espontânea. Existem dois subtipos de Crigler-Najjar: tipo 1 (ausência da enzima = necessidade de transplante hepático para sobreviver) e tipo 2 (deficiência moderada a grave da enzima = necessidade de fenobarbital para induzir a síntese da enzima e consequente metabolização da bilirrubina para controle da icterícia). Resposta certa: B.



10 COMENTÁRIO O edema cerebral com hipertensão intracraniana é a manifestação mais temida da encefalopatia hepática e determina maior morbidade nos casos de insuficiência hepática aguda. Pode ocorrer em mais de 50% dos casos e suas consequências — hipertensão intracraniana e herniação cerebral — são as causas mais comuns de morte na insuficiência hepática aguda. Acredita-se que neurotoxinas provenientes do tubo digestivo (que não foram metabolizadas pelo fígado doente) são capazes de causar lesão nos astrócitos (gerando edema tipo citotóxico) e nas células endoteliais e membrana basal dos vasos cerebrais (gerando edema tipo vasogênico). Embora a lactulona seja a base que fundamenta o tratamento da encefalopatia hepática crônica, ela é menos eficaz em pacientes com encefalopatia aguda, e o papel dos antibióticos, como a neomicina, é desconhecido. No entanto, é válida uma tentativa com lactulose 30 ml duas a quatro vezes ao dia, ajustada para atingir duas a três evacuações ao dia, e o medicamento pode precisar ser administrado por sonda nasogástrica ou por enema retal - alternativa D ADEQUADA. Aqueles com encefalopatia nos estágios 3 e 4 devem ser intubados. A cabeça do paciente deve ser mantida em uma posição neutra, evitando a flexão

ou rotação do pescoço, posições que poderiam reduzir o retorno venoso - alternativa B ADEQUADA. A cabeça deve também ser mantida elevada entre 20 a 30 graus acima do coração para aumentar o retorno venoso. Uma elevação excessiva da cabeça pode reduzir a PPC (Pressão de Perfusão Cerebral) e a maioria das referências não indica mais uma elevação excessiva maior que 30° - alternativa A INCORRETA. Podem ser instalados sensores extradurais para monitoramento da pressão intracraniana e identificação de edema cerebral iminente, com meta de manutenção da pressão intracraniana abaixo de 20 mmHg e a PPC acima de 70 mmHg. O tratamento então é feito com manitol, de acordo com a PIC (0,5 a 1 g/kg por infusão intravenosa durante cinco minutos e apenas se a osmolaridade sérica estiver abaixo de 320 mOsm/L). Doses repetidas de manitol podem ser necessárias para tratar aumentos recorrentes da PIC - alternativa C ADEQUADA. Outras terapias úteis incluem preservar o paciente de estímulos externos ao máximo possível, controlar a agitação e administrar hiperventilação moderada para manter a pressão parcial de dióxido de carbono entre 25 e 30 mmHg. Uma PIC persistentemente superior a 40 mmHg, refratária ao tratamento, contraindica o transplante de fígado.



11 COMENTÁRIO A presença de elevada replicação do vírus B na gestante (HBeAg positivo ou HBV-DNA > 1.000.000 UI/ml) se relaciona de forma direta com o risco de transmissão vertical, e não com a chance de cronificação da doença (A errada). A letra B não tem lógica, concorda? O vírus da hepatite D não produz antígeno de superfície! Na realidade, ele precisa do vírus B justamente para “pegar emprestado” o HBsAg, o antígeno de superfície do HBV. E claro que a presença do vírus B se associa a risco de transmissão vertical (B errada). O vírus

da hepatite E tem chance aumentada de causar hepatite fulminante nas gestantes (~ 20%). Contudo, a transmissão vertical não é um problema nessa doença, principalmente nesses casos (C errada). Enfim, sabemos que a imensa maioria dos casos de transmissão vertical das hepatites virais B e C ocorrem no período periparto, e não durante o restante da gestação (via transplacentária). Não obstante, a via transplacentária se torna mais provável na vigência de coinfeção com o HIV, por mecanismos pouco compreendidos. Resposta certa: D.



12 COMENTÁRIO O tratamento do genótipo 1 do HCV, na atualidade, tem como primeira escolha a combinação de sofosbuvir + simeprevir por 12 semanas. Ambos os medicamentos são feitos pela via oral, uma vez ao dia. Como opção, temos a possibilidade de fazer sofosbuvir + daclatasvir, mas também por 12 semanas (logo, letra D errada). Lembre-se de que telaprevir e boceprevir foram abolidos do protocolo terapêutico. Resposta certa: B.



13 COMENTÁRIO A questão traz um caso de hepatite A aguda (lesão hepatocelular anti-HAV IgM positivo) em um paciente que já teve hepatite B no passado e se curou (HBsAg negativo, anti-HBc IgG positivo, anti-HBs). Vamos lembrar alguns conceitos básicos? Para fechar o diagnóstico de hepatite A aguda basta o anti-HAV IgM positivo. O HBsAg é o marcador da presença do vírus B no corpo do paciente, mesmo que em estado latente (logo, não há indícios de que o paciente esteja infectado); o anti-HBc IgG é uma “cicatriz sorológica” que reflete contato prévio com o vírus selvagem, esteja o vírus ainda presente ou não; e o anti-HBs é o marcador de cura da hepatite B, refletindo também imunidade contra essa doença. Pois bem, o que fazer com a parceria sexual do paciente? Ora, se faz 1 semana que o paciente apresenta sintomas, isso quer dizer que, no mínimo, faz 3 semanas que ele está eliminando o vírus e colocando seus contatos sob risco de adquirir a doença (caso, é claro, esses contatos sejam suscetíveis ao vírus A). Não se esqueça que a eliminação viral começa 2 semanas antes do início dos

sintomas, persistindo por pelo menos mais 1 semana após o surgimento da icterícia. Indica-se profilaxia para contactantes com risco de contrair a doença nas primeiras 2 semanas após o contato. Para a maioria das situações é indicada uma dose da vacina anti-HAV. Para situações específicas (ex.: maior risco de doença grave, ou maior probabilidade de falha da vacina), indica-se “imunização passiva”, com o emprego de imunoglobulina humana comum. Dentro deste último grupo citamos: (1) idade < 1 ano ou > 40 anos; (2) imunodepressão por doença ou iatrogênica; (3) contraindicação à vacina. Logo, como deu para perceber, precisamos de mais informações sobre o contato sexual (características demográficas dessa pessoa, e um detalhamento mais apurado do contato, incluindo datas de ocorrência) a fim de poder traçar a melhor conduta. Considerando que esse contato pode ter ocorrido há mais de 2 semanas, diríamos que nenhuma medida profilática seria aplicável neste momento. Questão que ao nosso ver não tem uma resposta certa, e merecia ser anulada! A banca deu como gabarito a letra D.



14 COMENTÁRIO O anti-HCV positivo indica a presença de anticorpos no soro do paciente que reagem contra antígenos do vírus C. Logo, existem 3 possibilidades que justificam este resultado: (1) o paciente teve hepatite C e foi curado, permanecendo com uma “cicatriz sorológica”, (2) o paciente tem hepatite C atual, aguda ou crônica e (3) o resultado é “falso-positivo”, devido à existência de outros anticorpos que apre-

sentam reação cruzada contra antígenos do vírus C. Assim, recomenda-se que todo portador de anti-HCV positivo seja submetido à pesquisa de RNA viral pela técnica de PCR (o método de escolha é o PCR quantitativo, que fornece a “carga viral”). Somente através da dosagem do HCV-RNA é que poderemos ter certeza se o paciente está ou não infectado pelo vírus C neste momento. Resposta certa: C.



15 COMENTÁRIO A questão quer saber qual alternativa NÃO traz uma causa de hiperbilirrubinemia à custa de bilirrubina DIRETA (“conjugada”). As principais causas de aumento de bilirrubina direta incluem as desordens “colestáticas” e “hepatocelulares”, por exemplo: colangiocarcinoma e coledocolitíase (colestase extra-hepática);

hepatites virais, alcoólicas e por drogas, doença infiltrativa (lesão hepatocelular). A *síndrome de Gilbert* é causa de aumento de bilirrubina INDIRETA, devido a uma deficiência parcial leve da enzima glicuronil transferase, culminando em um lento processo de conjugação das bilirrubinas indiretas. Resposta: letra D.



16 COMENTÁRIO Sem o anti-HBs positivo a paciente não pode ser considerada “imune” ao vírus B. Sem anti-HBc IgM positivo não dá para dar um diagnóstico de hepatite B “aguda”. A não detecção do HBsAg e do HBV-DNA não nos permite afirmar que o vírus está com certeza dentro do corpo da paciente, assim como a ausência do HBeAg (ainda mais frente à positividade do anti-HBe) não nos permite dizer que o vírus está em fase “replicativa”. O mutante pré-core é o vírus B que continua replicativo (HBV-DNA

elevado) apesar do HBeAg negativo e do anti-HBe positivo. Ora, por exclusão, a única opção possível de resposta aqui é a letra B: de fato a paciente pode estar em vias de soroconverter (HBsAg negativo, HBV-DNA indetectável e anti-HBs positivo). Talvez o anti-HBs venha a positivar nos próximos dias ou semanas. Lembre-se de que quando um adulto > 20 anos adquire a infecção, é muito provável que ele obtenha a cura espontânea. Logo, provavelmente este é o caso da nossa paciente! Resposta certa: B.



17 COMENTÁRIO As coinfeções B e D aumentam o risco de hepatite fulminante em curto prazo, mas, naqueles que não desenvolvem esta complicação, o risco de cirrose hepática (de forma crônica) também fica bastante aumentado. Como há risco aumentado de cirrose, aumenta também o risco das complicações da cirrose, como CHC e hipertensão porta. A pesquisa do HDV-RNA por PCR positiva ocorre precocemente logo após a infecção. A positividade do anti-HDV IgM é que demora um pouco mais (cerca de 4 semanas). Um dos nomes pelos quais a hepatite D aguda sobreposta a uma hepatite B crônica é conhecida em nosso meio é febre negra de Lábrea, pelo fato dessa entidade ter sido inicialmente descrita na cidade de Lábrea (Amazonas), nas margens do rio Purus.

Na década de 80, diversos casos desta patologia foram identificados, o que causou grande alarde já que não se conhecia o vírus D naquela altura. O que chamava atenção era o aspecto histopatológico do fígado desses doentes: a presença de células em mórula (agrupamentos hepatócitos abarrotados de esteatose) era uma característica habitualmente não encontrada nas demais hepatites virais, o que inicialmente levou os estudiosos a suspeitarem de uma doença diferente das hepatites virais. No entanto, era curioso que todos os portadores da febre negra de Lábrea eram soropositivos para hepatite B. Hoje sabemos que o vírus D é um vírus hepatotrópico “defectivo”, na medida em que ele depende da maquinaria enzimática do vírus B para poder se reproduzir. Resposta certa: D.



18 COMENTÁRIO A imensa maioria dos pacientes com hepatite C aguda cursa de maneira assintomática ou com sintomas inespecíficos, sendo a transmissão mais comum através do uso de drogas injetáveis e transfusão

de hemoderivados. Apesar de a infecção aguda ser muito branda, 50-85% dos pacientes irão evoluir para hepatite crônica, e, destes, 5-30% vão cursar com cirrose hepática em um período de 20-30 anos. Alternativa B correta.



19 COMENTÁRIO O HCV é um vírus de RNA (A errada). Nos dias de hoje, nas infecções agudas, recomenda-se tratamento antiviral, com expectativa de cura em torno de 98% (B errada). A maioria dos pacientes que adquire a infecção pelo vírus C se torna cronicamente infectada (80%), porém, não podemos dizer que a

ocorrência de RVS espontânea seja exatamente “baixa”: cerca de 20% das pessoas evoluem com esse desfecho (D errada). Enfim, o clareamento viral espontâneo costuma coincidir com o aparecimento dos anticorpos anti-HCV, o que se dá, em média, dentro de 8-12 semanas da infecção inicial. Resposta certa: C.



20 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas descritos, aliados ao perfil laboratorial observado (grande aumento das aminotransferases com pouco aumento das enzimas canaliculares), apontam para um padrão de lesão “hepatocelular”, ou seja, *lesão necroinflamatória afetando predominantemente os hepatócitos* (o parênquima hepático propriamente dito). Logo, sem dúvida estamos diante de um caso de **hepatite aguda**. Quando as aminotransferases aumentam > 10x o LSN, três hipóteses diagnósticas sobressaem: (1) hepatite viral aguda, (2) hepatite tóxica aguda, (3) hepatite isquêmica aguda. A hepatite isquêmica aguda é observada em um contexto muito específico: pacientes em estado crítico, evoluindo com choque circulatório e disfunção isquêmica multiorgânica. Logo, podemos afastar tal hipótese neste caso. A hepatite tóxica aguda, a princípio, não pode ser afastada, devendo ser cuidadosamente investigada por meio de uma história clínica detalhada. Não obstante, estatisticamente falando, uma hepatite viral aguda seria a nossa principal hipótese diagnóstica para o caso em tela, haja vista a inexistência de exposição toxicomedicamentosa no enunciado. Na prática, as etiologias mais prováveis seriam os vírus A ou B (com destaque para este último, que em adultos costuma ser adquirido pela via sexual), que são aqueles

que têm maior chance de provocarem um quadro de hepatite aguda tão exuberante (a hepatite aguda pelo vírus C geralmente é oligo/assintomática; a hepatite aguda pelo vírus D só acontece em regiões endêmicas — como a bacia Amazônica — e em pacientes coinfectados pelo vírus B; a hepatite aguda pelo vírus E é rara em nosso meio). O hemograma também “dá uma ajudinha”: apesar de não ser suficiente para firmar o diagnóstico, a presença de neutropenia e, principalmente, *linfopenia*, é bastante condizente com a hipótese de hepatite viral aguda. Pois bem, como a síndrome clínica das hepatites virais agudas é estereotipada e idêntica para as diferentes etiologias, o diagnóstico só pode ser definitivamente confirmado por meio da demonstração sorológica de marcadores virais específicos. Os principais para as hepatites virais AGUDAS são: (1) HEPATITE A = anti-HAV IgM(+); (2) HEPATITE B = HBsAg e anti-HBc IgM(+); (3) HEPATITE C = anti-HCV(+). O anti-HBs positivo denota imunidade (vacinal ou infecção prévia) contra o vírus B. A presença isolada de anti-HAV IgG(+), com IgM(-), denota infecção passada ou vacinação para o vírus A. Logo, a única opção que faz sentido é a letra C, na qual está descrito o perfil sorológico de um paciente com hepatite B aguda isolada. Resposta certa: C.



21 COMENTÁRIO Nem toda hepatite viral crônica (ex.: hepatite A). Quando uma hepatite dura 6 ou mais meses, arbitrariamente define-se a hepatite como CRÔNICA. Crianças têm maior chance de apresentar infecção aguda assintomática pelo vírus A do que os adultos. Os índices de endemicidade pelo vírus B, no Brasil, são mais elevados na região norte, fora dos

grandes centros urbanos. Apesar da maioria dos casos de hepatite B no Brasil serem notificados no Sudeste e Sul, a “endemicidade” parece ser maior no Norte. Dito de outro modo, o número absoluto de casos é maior no Sudeste e Sul, pois a população é maior nessas regiões, porém, a relação entre casos e número de pessoas (endemicidade) é maior no Norte. Resposta certa: B.



22 COMENTÁRIO Um paciente que apresenta anti-HCV positivo deve ser submetido à dosagem do HCV RNA pela técnica de PCR para afastarmos um anti-HCV falso-positivo. Lembrando que a hepatite C é a forma de hepatite crônica que mais cronifica (80-90%). Gabarito: letra C.



23 COMENTÁRIO A conduta básica PARA O RECÉM-NASCIDO perante uma potencial exposição vertical ao vírus B (mãe HBsAg) consiste na administração da vacina recombinante contra o HBV junto com a imunoglobulina hiperimmune (HBIG) nas primeiras 12h de vida (idealmente ainda na sala de parto e em grupamentos musculares diferentes). Quando a mãe é HBeAg ou tem carga viral elevada ($> 1.000.000$ UI/ml), devemos fazer também TENOFOVIR a partir da semana 28 de gestação, mesmo que a mãe

não possua — de outro modo — indicação de tratamento. Se este for o caso, o TDF poderá ser suspenso 30 dias após o parto. Se a mãe possuir indicação de tratamento da hepatite B, este poderá ser feito desde o início da gestação (e mantido após o parto) com TDF. Perceba que o enunciado não faz menção à carga viral da mãe, que deveria ter sido dosada (haja vista que o HBeAg foi negativo. Se o HBeAg tivesse sido positivo não seria necessário dosar carga viral). De qualquer modo, melhor resposta: D.



24 COMENTÁRIO Ninguém duvida que estamos diante de um clássico episódio de hepatite aguda, daqueles “de livro”, com diversas alterações clínicas e laboratoriais típicas desta condição. Contudo, a banca quer um pouco mais: saber qual seria o diagnóstico etiológico. E para nos ajudar, fornece os seguintes resultados de exames complementares: HBsAG positivo; anti-HBc IgM positivo; HBeAG positivo; anti-HBe negativo; anti-HBs negativo; anti-HAV total positivo; anti-HCV negativo; FAN negativo; anticorpo antimúsculo liso 1:80. Vamos às opções fornecidas: vírus C raramente causa hepatite aguda. E a hepatite autoimune muito menos. O padrão, em ambas as condições, é a hepatite crônica insidiosa. *Mas e esse antimúsculo liso, não indica hepatite autoimune?* Pessoal, é comum encontrarmos uma variedade de autoanticorpos durante a fase da hepatite aguda, entre eles antimúsculo liso, fator reumatoide, FAN, anti-LKM1, anti-LKM3. Logo, não podemos achar que estamos diante de um caso de HAI “só” por causa do antimúsculo liso. Hepatite medicamentosa com 1 g/dia de paracetamol também não faz sentido, é uma dose baixa (bem abaixo

do valor mínimo de 4 g/dia, que é quando geralmente “começam” a ocorrer casos de hepatotoxicidade pelo paracetamol). Logo, ficaremos entre os vírus A e B. Então, o que os exames fornecidos nos sugerem? O laboratório é característico de **hepatite B aguda em fase replicativa** (HBsAG positivo, anti-HBc IgM positivo, HBeAG positivo, anti-HBe negativo, anti-HBs negativo). Um paciente que apresente esses resultados de exames COM CERTEZA apresenta hepatite B aguda. Não há dúvida quanto a isso. A resposta da questão está dada. Mas e o anti-HAV total positivo? Este exame confundiu muitos alunos na hora da prova. Não indica nada, pois pode ser IgM ou IgG. E não deveríamos pedir outro exame para sabermos se é IgM ou IgG? A não ser que suspeitássemos que ele apresenta hepatite aguda pelos vírus A e B ao mesmo tempo, uma vez que, em relação ao vírus B, já temos certeza que ele apresenta hepatite B aguda. Ou seja, seria uma raridade da raridade que o anti-HAV IgM viesse positivo. Logo, o que é esse anti-HAV total positivo? Muito provavelmente IgG, indicando contato prévio com o vírus A (doença ou vacinação). Melhor resposta, portanto, opção B.



25 COMENTÁRIO A hepatite causada pelo vírus “A” nunca se cronifica e raramente culmina em hepatite fulminante. Essa hepatite possui várias formas de apresentação, como: 1 - Assintomática; 2 - Sintomática clássica (prodrômica icterica convalescença); 3 - Coles-tática; 4 - Recidivante (2 ou mais episódios de hepatite dentro de 2-3 meses); 5 - Fulminante. Como a maioria dos casos apresenta-se na forma assintomática ou simulando um quadro gripal (com ausência de icterícia),

estes acabam não sendo diagnosticados. Com o início da fase icterica, geralmente ocorre redução dos sintomas prodrômicos, porém alguns pacientes podem apresentar perda ponderal que se estende à fase icterica. Letra A CORRETA, B e C INCORRETAS. A hepatite A é causada por um vírus RNA e o principal marcador diagnóstico da doença é o anti-HAV IgM, não sendo indicada biópsia hepática. A transmissão da doença faz-se principalmente pela via fecal-oral. Letra D e E INCORRETAS.



26 COMENTÁRIO Os vírus hepatotrópicos estão presentes em todas as regiões do globo, porém, seu impacto sobre determinada população varia conforme diversas características locais, particularmente o nível socioeconômico e a estrutura de saneamento básico (A CORRETA). Os vírus das hepatites A e E são os únicos cuja transmissão se dá primariamente pela via fecal-oral, através da ingestão de água e alimentos contaminados com fezes de um indivíduo doente. São, portanto, os tipos mais associados às más condições de higiene e

saneamento (B e D CORRETAS). Já o vírus da hepatite B é um vírus de transmissão primariamente parenteral, sendo adquirido, na maioria dos casos, pela via sexual (C CORRETA). Enfim, a imunoglobulina hiperimune anti-HBV é indicada para recém-nascidos de mães sabidamente HBsAg, porém, existem outras indicações de imunização passiva por este hemoderivado, como é o caso do profissional de saúde não vacinado que sofre acidente perfurocortante grave com paciente sabidamente HBsAg. Resposta certa: E.



27 COMENTÁRIO Diante do achado de anti-HBs reagente e HbsAg não reagente estamos diante de um paciente com imunidade contra o vírus B. Para saber se essa imunidade é adquirida por meio de vacinação ou natural após infecção prévia, recorreremos ao anti-HBc, que se positivo demonstra contato prévio com o vírus. O fato de o anti-HBc IgM estar negativo corrobora o fato de a infecção já estar curada. Gabarito: letra C.



28 COMENTÁRIO Duas drogas antivirais possuem atividade tanto contra o HIV quanto contra o HBV: *lamivudina* (3TC) e *tenofovir* (TDF). Vale lembrar que, atualmente, o esquema ARV inicial de escolha no paciente virgem de tratamento é a combinação de TDF + 3TC + EFV, que é justamente o mesmo esquema recomendado para os pacientes coinfectados HBV/HIV. Resposta certa: D.



29 COMENTÁRIO Vamos estabelecer a sequência CORRETA entre os tipos de vírus e as principais manifestações clínicas: • Insuficiência hepática aguda em adolescente gestante e o vírus da Hepatite E (HEV), de transmissão fecal-oral: esta via de transmissão favorece a disseminação da infecção nos países em desenvolvimento, onde a contaminação dos reservatórios de água mantém a cadeia de transmissão da doença. A transmissão interpessoal não é comum. A doença é autolimitada e pode apresentar formas clínicas graves, principalmente em gestantes. Essa forma de hepatite viral é mais comum em países na Ásia e África, principalmente na Índia. • Hepatocarcinoma em pré-escolar não cirrótico. Uma particularidade da infecção pelo vírus da hepatite B é a possibilidade

de evolução para câncer hepático, independentemente da ocorrência de cirrose, fato considerado pré-requisito nos casos de surgimento de carcinoma hepatocelular nas demais infecções virais crônicas, como a hepatite C. • Elevação crônica e assintomática das aminotransferases hepáticas em escolar com história de hemofilia. Sabe-se que hemofílicos necessitam periodicamente de hemoderivados, e isto os coloca como grupo de risco para aquisição de infecções de transmissão parenteral, tais como hepatite B, C, HIV, dentre outros. Considerando-se que a principal forma de transmissão do vírus da hepatite C é parenteral (< 1% tem transmissão sexual) predominantemente, e que 70-85% cronificam, a pesquisa sorológica destes pacientes para o vírus C é mandatória. Resposta: letra C.



30 COMENTÁRIO Sabemos que em condições que levam à COLESTASE (tanto intra-hepática como extra-hepática) observamos um importante aumento de determinadas enzimas, as quais seriam: fosfatase alcalina, 5-nucleotidase e gamaglutamil transpeptidase.

Contudo, além da elevação destas enzimas, as aminotransferases (que refletem dano hepatocelular) podem cursar com discreto aumento secundário à lesão pelo gradiente de pressão causado pela obstrução. Alternativa B CORRETA.



31 COMENTÁRIO Paciente com teste ELISA positivo para vírus C é encaminhada a serviço de referência. A primeira conduta é confirmar o diagnóstico, tendo em vista a possibilidade de falso-positivo ou a rara

cura espontânea (o ELISA anti-HCV, uma vez positivo, assim permanece, mesmo na ausência de doença). Para tanto, realizamos carga viral ou PCR quantitativo para o vírus C. Resposta: D.



32 COMENTÁRIO Na época do concurso, a recomendação vigente no calendário vacinal do SUS era de que a vacina para hepatite A estaria indicada para crianças com idade entre 12 e 23 meses, devendo ser ministrado dose única da mesma dentro do referido

período. Atualmente, porém, a recomendação oficial é a de que esta vacina seja ministrada, em dose única, entre 15 e 23 meses. Logo, o gabarito oficial foi a letra C, mas agora trata-se de uma questão desatualizada e sem resposta certa.



33 COMENTÁRIO Crianças são muito mais *imunotolerantes* ao vírus B, o que significa que quando a infecção acontece nesta faixa etária (independentemente da via de aquisição), a probabilidade de surgirem sintomas agudos é mínima, assumindo a infecção, na maioria das vezes, um curso crônico (pois não é montada uma resposta imunológica efetiva contra o vírus) - afirmativa I verdadeira. Como a base do tratamento da hepatite B crônica é o estímulo a resposta imunológica (pelo uso do interferon), a resposta tera-

pêutica em crianças, pelos motivos já explicados, costuma ser inferior à dos adultos - afirmativa II verdadeira. Mutantes pré-core são cepas do HBV que conseguem se replicar a despeito da presença do anti-HBe. Como existe anti-HBe, não há como existir HBeAG positivo. O que evidencia a presença do mutante pré-core, por conseguinte, é a presença de níveis elevados de HBV-DNA em um paciente anti-HBe positivo - afirmativa III falsa. Enfim, já vimos a explicação que desmente a afirmativa IV. Resposta certa: D.



34 COMENTÁRIO Sabemos que indivíduos vacinados contra a hepatite B desenvolvem, como ÚNICO marcador sorológico, um anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus B, sendo este chamado de anti-HBs (letra A correta). Em presença de vírus infectando um doente, temos a positividade do antígeno de superfície, o HBsAG (letra B incorreta). Infecção PRÉVIA pelo vírus B seria marcada pela ausência do HBsAG, positividade do anti-HBc e anti-HBs

(ou seja, tive contato prévio — anti-HBc IgG positivo, mas consegui a cura espontânea — anti-HBs positivo), por isto, letra C INCORRETA. Se o paciente foi vacinado e desenvolve imunidade, seu marcador sorológico, como já discutido, seria o anti-HBs (letra D incorreta). Hepatite B crônica é marcada pela positividade do HBsAG e do anti-HBc IgG, que não é o caso do nosso doente (letra E incorreta). Portanto, resposta correta: letra A.



35 COMENTÁRIO Temos dois tipos de bilirrubina: (1) Direta e (2) Indireta. A primeira é aquela que já foi metabolizada dentro do hepatócito pela enzima glicuronil transferase e a segunda é aquela que ainda não entrou no hepatócito. Todas as opções, exceto a letra D, são causas de hiperbilirrubinemia à custa da fração indireta (letra A = aumento na produção; letra B = queda no transporte plasmático, fazendo aumentar a fração

livre de bilirrubina indireta; letras C e E = dificuldade para a entrada da bilirrubina indireta no hepatócito). A *síndrome de Rotor* é uma desordem genética em que canais na superfície biliar da membrana hepatocitária têm dificuldade para excretar a bilirrubina direta (conjugada) para o interior do canalículo biliar, levando ao seu refluxo para o sangue e, conseqüentemente, hiperbilirrubinemia direta. Resposta certa: D.



36 COMENTÁRIO O HBsAg positivo indica a presença do vírus B no corpo do paciente. O anti-HBs negativo mostra que o paciente não conseguiu eliminar o vírus, a despeito de ter suprimido sua replicação (anti-HBe positivo, ausência do HBeAg no sangue). Um anti-HBc positivo, sem maiores especificações (IgG ou IgM?), se refere ao “anti-HBc total”, ou seja, dosagem de ambas as classes de anticorpos sem diferenciação. Assim, não poderíamos pensar em hepatite B aguda, pois para tanto deveríamos especificar a presença de um anti-HBc IgM positivo. Ora, uma sorologia negativa para

o vírus C essencialmente descarta essa doença e uma IgG anti-HAV reagentes revela apenas que o paciente já teve contato prévio com este vírus que não promove hepatopatia crônica (ou então que ele foi devidamente vacinado). Como existe aumento de aminotransferase (ALT “tocada”), podemos deduzir que o vírus B, presente em seu corpo, está causando agressão hepatocelular, a despeito do fato de não se proliferar mais com elevadas taxas replicativas. Logo, trata-se provavelmente de uma “hepatite B crônica ativa”, sendo necessário avaliar a carga viral através da dosagem de HBV-DNA quantitativo. Resposta certa: A.



37 COMENTÁRIO Questão sobre a gama GT! Analisando as alternativas: a) Embora a importância clínica da gamaglutamil transferase esteja ligada às doenças do fígado e das vias biliares, sua maior concentração é encontrada no tecido renal (INCORRETA). b) Diversos estudos recentes mostram que existe associação da elevação da GGT com as diversas morbidades da síndrome metabólica

(CORRETA). c) A presença de um hepatograma alterado, com elevação tanto da FA como da GGT, nos faz pensar em doenças com predomínio colestático, como coledocolitíase e colangite esclerosante (CORRETA). d) A isoenzima GGT II costuma estar presente em níveis elevados em pacientes com carcinoma hepatocelular, auxiliando no diagnóstico desta neoplasia. Resposta: letra A.



38 COMENTÁRIO Exposição de mucosas (como as conjuntivas) ao sangue representa acidente biológico com alto risco de doenças hemotransmissíveis. Logo, está indicado definir o perfil sorológico do paciente-fonte, de modo a subsidiar a decisão de instituir ou não profilaxia no paciente-vítima. No caso em tela, temos uma paciente-fonte com diagnóstico firmado de hepatite B aguda (HBsAg e anti-HBc IgM positivos) que, a princípio, pode ou não ser portador de hepatite C (o anti-HCV positivo precisa ser confirmado por um HCV-RNA detectável) e também do HIV (o anti-HIV positivo precisa ser confirmado por um HIV-RNA detectável). Logo, está indicada a profilaxia, enquanto se prossegue com a investigação laboratorial do paciente-fonte! Em relação ao vírus B, verificamos inicialmente se o paciente é vacinado. Profissionais de saúde têm indicação de dosar os títulos de anti-HBs após vaci-

nação completa (3 doses), de modo a identificar os “não respondedores” (pacientes que após vacinação completa permanecem com títulos de anti-HBs < 10 mUI/ml, o que, para todos os fins práticos, deve ser entendido como *susceptibilidade* à infecção). Nossa paciente, portanto, é suscetível, e por isso sua profilaxia deve consistir de imunização ativa (repetição do esquema com 3 doses da vacina) e passiva (imunoglobulina hiperimune contra o vírus B, a IGHAHB). Em relação ao HIV, está indicada a TARV com três drogas por 28 dias. Em relação ao vírus C, não há nenhuma quimioprofilaxia específica até o momento. Não obstante, a conduta é acompanhar a evolução sorológica do paciente-vítima, de modo a avaliar a necessidade de tratamento precoce em caso de infecção (o que aumenta a chance de cura da hepatite C). Desse modo, a melhor resposta para o caso em tela é a letra D.



39 COMENTÁRIO Náuseas, vômitos e icterícia, em um paciente com hepatomegalia (hepatimetria > 12 cm) “dolorosa”, indicam a existência de uma hepatite aguda, diagnóstico facilmente corroborado pela demonstração laboratorial de aumento nos marcadores de necrose hepatocelular (AST e ALT). As hepatites agudas são comumente causadas por vírus hepatotrópicos, como HAV, HBV e HCV. Para o diagnóstico de hepatite aguda A, é preciso ter o marcador anti-HAV IgM positivo. Apenas com um anti-HAV IgG positivo temos uma “cicatriz sorológica”, isto é, um indício laboratorial de infecção prévia curada pelo HAV. O anti-HBs indica imunidade contra o vírus B. Ele aparece em quem foi corretamente vacinado contra esse agente (anti-HBs isolado), ou em quem teve contato prévio com o vírus “selvagem” e foi curado, isto é, também pode representar uma cicatriz sorológica. Nesta última circunstância, o anti-HBs se acompanha de outros anticorpos contra antígenos do vírus selvagem, como o anti-HBc IgG ou o anti-HBe. Logo, nossa paciente também já teve contato (e foi curada) com o HBV. Sobra então a hipótese de hepa-

tite C aguda. Sabemos que comumente a infecção pelo vírus C é assintomática, sendo o diagnóstico feito apenas na fase crônica (ex.: em exames de rotina ou durante doação de sangue). No entanto, em cerca de 20% dos casos aparecem sintomas na fase aguda, o que permite um diagnóstico mais precoce da infecção (lembre-se de que quanto mais precoce for o início do tratamento, maior a chance de cura - logo, toda hepatite C aguda deve ser tratada). Pois bem, em 80% das vezes, o início dos sintomas é posterior ao surgimento do anti-HCV. Sendo assim, o anti-HCV positivo desta paciente PODE representar uma hepatite C aguda. Dizemos “pode” porque o diagnóstico de infecção pelo vírus C ainda não está totalmente confirmado: é preciso complementar o anti-HCV positivo através da dosagem do HCV-RNA quantitativo no soro. Demonstrando a presença de anticorpos anti-HCV e demonstrando também que o paciente tem “carga viral” deste vírus, confirma-se o diagnóstico de infecção ativa pelo HCV e, em um contexto apropriado como este, pode-se assumir que o quadro atual representa uma hepatite C aguda. Resposta certa: B.

**40 COMENTÁRIO** Vamos analisar as alternativas.

A) Por mais que a infecção prévia pelo HBV caracterize-se, do ponto de vista sorológico, pela presença de um HBsAG negativo, um anti-HBs e um anti-HBc IgG positivo, sabemos que quando a infecção se deu muitos anos antes, o anti-HBs pode permanecer em títulos indetectáveis, o que daria uma positividade isolada para o anti-HBc IgG (alternativa A correta). B) A imunidade adquirida por intermédio da vacinação gera uma positividade isolada do anti-HBs (alternativa B incorreta). C) Se o HBeAG

é positivo, significa que temos REPLICAÇÃO VIRAL. Logo, o paciente não pode ser considerado um portador inativo (alternativa C incorreta). D) Um teste ELISA anti-HCV positivo não permite a distinção entre infecção aguda/ infecção crônica recente de uma infecção prévia que curou-se espontaneamente (alternativa D incorreta). E) Este é um perfil sorológico compatível com imunidade adquirida por vacinação; caso estivéssemos diante de um paciente com passado de infecção, o anti-HBc total deveria estar positivo (alternativa E incorreta). Resposta: letra A.



41 COMENTÁRIO As manifestações extra-hepáticas das hepatites virais são alterações clínicas ou laboratoriais, em outros órgãos ou sistemas que não o fígado, podendo ocorrer no curso de uma hepatite viral, durante os períodos de incubação, de atividade da doença em si ou de convalescença, sendo mais prevalentes nas hepatites que tendem a cronificar, sobretudo nas ocasionadas pelo vírus C. Dentre estas manifestações, temos:

- Artrites;
- Crioglobulinemia, plaquetopenia;

- Linfomas;
- Porfíria cutânea tarda;
- Poliarterite nodosa;
- Glomerulonefrites;
- Líquen plano.

As manifestações como polirradiculoneurites, mielite, encefalite, tireoidite, **diabetes mellitus**, miocardite e pneumonia atípica compreendem raríssimas complicações, muitas vezes descritas em relatos de casos isolados na literatura. Logo, gabarito: letra “A”.



42 COMENTÁRIO Anti-HBc IgG não reagente indica que não houve infecção prévia pelo HBV e o anti-HBs reagente é resultante de vacinação prévia contra o vírus. A positividade de anti-HBs e a ausência de HBsAg falam contra infecção aguda pelo vírus, traduzindo imunidade. Resposta: letra A.



43 COMENTÁRIO As duas definições mais aceitas para a síndrome de *Insuficiência Hepática Fulminante* (IHF) são: (1) Surgimento de encefalopatia dentro de 8 semanas após o início dos sintomas, em pacientes não hepatopatas prévios. (2) Surgimento de encefalopatia dentro de 2 semanas após o início da icterícia, em pacientes hepatopatas prévios. Ora, não há menção à existência de hepatopatia prévia em nossa doente, no entanto, é evidente que ela se enquadra dentro da primeira definição que citamos, concorda? Alteração do sensório *flapping* (= encefalopatia) aparecendo EM CONJUNTO com icterícia e alterações laboratoriais indicativas de dano hepatocelular agudo (hiperbilirrubinemia intensa, aminotransferases muito acima de 10x o LSN, sinais de *deficit* sintético importante, como prolongamento do TAP/INR). Qual é a causa da IHF nesta paciente? Simplesmente não sabemos. Poderia ser,

por exemplo, uma reação *idiossincrásica* (imprevisível) a algum medicamento recém-introduzido, porém, vale lembrar que em até 20-40% dos casos uma investigação extensa não chega a nenhuma conclusão diagnóstica. O fato é que, reconhecendo a presença desta gravíssima entidade mórbida, mesmo sem identificar a etiologia, uma importante conduta deve ser tomada: *toda IHF deve ser avaliada quanto à necessidade de transplante hepático de urgência, pois esta é a única intervenção comprovadamente capaz de prolongar a sobrevida do paciente.* Como fazer esta avaliação? Excelente pergunta. O prognóstico da IHF é amplamente variável e controverso na literatura, mudando, inclusive, em função da exata etiologia do quadro. Não obstante, na prática médica atual a maioria dos autores recomenda adotar os critérios do *King's College*, os quais são expostos na tabela a seguir.

Pacientes com IHF secundária ao paracetamol

- pH na admissão < 7,3 ou...
- Lactato arterial > 3,5 mEq/L 4h após ressuscitação volêmica ou...
- Lactato arterial > 3,0 mEq/L 12h após ressuscitação volêmica ou...
- INR ≥ 6,5 (tempo de protrombina > 100s) + Cr > 3,4 mg/dl + encefalopatia grau III ou IV

IHF não associada ao paracetamol

INR > 6,5 (tempo de protrombina > 100s) ou 3 dos parâmetros seguintes:

- Etiologia: reação idiossincrásica a uma droga, hepatite viral não A, não B, hepatite de causa desconhecida, hepatite por halotano;
- Idade < 10 e > 40 anos;
- Intervalo icterícia-EH > 7 dias;
- Bilirrubina total > 17,5 mg/dl;
- INR > 3,5 (tempo de protrombina > 50s).

Assumindo que nossa paciente não está intoxicada pelo paracetamol (já que o enunciado não menciona o uso desta medicação), constata-se que ela preenche critérios para o transplante precoce. O significado da presença desses critérios — conforme demonstrado na casuística do grupo de hepatologia do *King's College* — é que a chance de morrer é muito maior do que a chance de sobreviver se um transplante hepático não for realizado com urgência. Logo, nossa paciente tem

indicação de transplante por apresentar uma IHF de mau prognóstico, o que a coloca como “urgência zero”, isto é, ela vai para o primeiro lugar da fila de transplante, independente do MELD. Vale lembrar que o escore MELD estima o risco de morte ao longo dos próximos meses, isto é, este escore não se presta para avaliar o risco de uma IHF (logo, ele define a ordem na fila do transplante apenas para os portadores de cirrose hepática crônica). Resposta certa: D.



44 COMENTÁRIO O marcador que denota a presença do vírus B no corpo é o HBsAg. O marcador que confirma que a infecção é AGUDA é o anti-HBc IgM. Na fase aguda, em geral, o vírus está em fase replicativa, por isso é frequente que o HBeAg também seja positivo. Resposta certa: C.



45 COMENTÁRIO A presença de anti-HAV IgM positivo e IgG negativo indica que esse paciente apresenta hepatite A aguda. O fato de ele apresentar anti-Hbs e anti-Hbc reagentes indica imunidade natural

adquirida por meio de contato prévio com o vírus B. Se essa imunidade tivesse sido adquirida por meio de vacinação o paciente somente apresentaria anti-HBs positivo. Resposta certa: A.



46 COMENTÁRIO A entrada do vírus A da hepatite em um organismo humano, quando sintomática, é seguida de um quadro que se inicia como o de qualquer outra infecção viral, ou síndrome gripal, com febre, mialgia, prostração, náuseas, diarreia (assertiva I correta). Na maioria dos casos, a hepatite A evolui em sua forma anictérica e só se descobre que o indi-

víduo teve contato com o vírus quando se verifica uma sorologia anti-HAV IgG positiva (assertiva II incorreta). O tratamento para a hepatite A deve ser sempre de suporte, pois não há antiviral específico contra esse vírus. Recomenda-se fortemente o repouso do doente, o que acelera a sua melhora clínica (assertiva III correta). Resposta, portanto, letra C.



47 COMENTÁRIO Questão sobre marcadores sorológicos nas hepatites virais. Vamos lá! O grande marcador sorológico de hepatite C é o anti-HCV. O marcador de hepatite B *aguda* é o anti-HBc IgM (o anti-HBc IgG reflete contato prévio com o vírus B, sem que esse contato tenha sido recente). Algumas vezes o HBsAG é negativo em um portador de anti-HBc IgM, o que significa que a resposta imune do hospedeiro

foi eficiente em controlar a replicação viral. O mais comum na hepatite B aguda é que se encontre tanto o anti-HBc IgM quanto o HBsAG. Na hepatite B crônica (replicação viral persistindo por > 6 meses) espera-se um HBsAG positivo, com anti-HBc IgG positivo. Na hepatite A aguda, temos o anti-HAV IgM positivo (o anti-HAV IgG positivo só aparece após a cura ou vacinação). Resposta certa: D.



48 COMENTÁRIO A hepatite A é uma doença viral aguda, com manifestações clínicas variadas. O quadro clínico é mais intenso à medida que aumenta a idade do paciente. Ao contrário da infecção nos adultos, nas crianças a doença pelo vírus da hepatite A é geralmente assintomática e praticamente todas se recuperam da infecção sem sequelas. A transmissão é fecal-oral, sendo a contaminação de água e alimentos com fezes o mais importante meio de propagação. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a hepatite A apresenta incidência maior nos primeiros anos de vida até a adolescência e os estudos

sorológicos demonstram que boa parte dos adultos jovens já apresentam anticorpos contra o vírus A. Em relação às medidas de controle, quando a infecção ocorrer em criança, devemos orientar sua ausência temporária da creche, pré-escola ou escola, durante as primeiras duas semanas da doença. E a vacina anti-hepatite A pode ser utilizada como medida de profilaxia pós-exposição em crianças acima de 12 meses. Esta medida apresenta boa resposta no controle de surtos e epidemias. O vírus da hepatite A não está associado à doença hepática crônica, viremia persistente ou um estado de portador. Resposta: letra E.



49 COMENTÁRIO A paciente deve apresentar HBsAg positivo, uma vez que apresenta infecção crônica pelo HBV; pacientes com mutação pré-core apresentam replicação viral, porém há falha na expressão do HBeAg, que é negativo, e anti-HBe apresenta-se positivo. Nesse caso, a replicação do vírus é demonstrada por altos níveis de DNA-HBV no soro. Resposta: letra E.



50 COMENTÁRIO O *principal* fator relacionado à probabilidade de resposta ao tratamento na hepatite C crônica é tradicionalmente o **genótipo viral**, sendo que as infecções pelo genótipo 1 são justamente aquelas de PIOR prognóstico. Por este motivo, a resposta da questão foi a letra B. Cumpre ressaltar que, desde o final de 2015, quando foi lançado o novo protocolo terapêutico da hepatite C (com introdução de novos esquemas

farmacológicos), a importância do genótipo como preditor de RVS ao tratamento diminuiu sobremaneira. É claro que o genótipo ainda influi na seleção do tratamento, porém, todos os genótipos passaram a ter uma resposta muito melhor, obtendo-se a cura na imensa maioria dos pacientes. Feita esta “nova” consideração, que não poderia ter sido feita na época do concurso, pois tais conceitos ainda não eram vigentes, “melhor” resposta: B.



51 COMENTÁRIO ALT e AST são marcadores de lesão necroinflamatória hepatocelular, tanto *aguda* quanto *crônica*. Logo, A e B erradas e C certa. Vale lembrar que a relação AST/ALT pode sugerir hepatopatia crônica quando > 2 , porém existe uma exceção a essa regra que é a hepatite alcoólica aguda, em que a relação também é > 2 . Logo, resposta certa: C.



52 COMENTÁRIO A hepatite B crônica é caracterizada pela persistência de HbsAg no sangue por mais de 6 meses, assim como por anti-Hbs não reagente. Anti-HBc total positivo indica contato com o vírus, o IgM

indica infecção aguda e o IgG pode indicar infecção crônica ou já curada. Para diferenciar olhamos anti-HBs que é negativo na infecção crônica e positivo na infecção curada.



53 COMENTÁRIO Vamos de baixo para cima. As plaquetas são produzidas na medula óssea e retiradas da circulação sistêmica pelo baço. Logo, a diminuição de suas contagens no sangue periférico pode ser devida a uma doença hematológica, ou então a algum processo que acelere sua destruição esplênica - a função “sintética” hepática não tem nada a ver com isso (E errada). Transaminases, ou aminotransferases, são enzimas presentes no citoplasma dos hepatócitos, logo, constituem importantes marcadores de *necrose hepatocelular*, sem relação direta com a “função sintética” hepática propriamente dita (D errada). Gamaglutamil Transferase (GGT) é uma enzima presente na superfície das células que revestem o interior das vias biliares, motivo pelo qual ela é englobada (junto com a fosfatase alcalina) no conceito de “enzimas canaliculares”. O aumento dos níveis séricos de ambas, por conseguinte, reflete lesão das vias biliares, e não uma queda na capacidade sintética do fígado (C e B erradas). Enfim, a albumina é a

principal proteína do plasma. Ela é sintetizada *exclusivamente* no fígado, pelos hepatócitos. Logo, seus níveis séricos sempre se reduzem em situações de queda da função sintética hepática (como acontece de forma estereotipada em qualquer dano hepático grave), podendo ser usados para avaliar diretamente tal função! É claro que a hipoalbuminemia não é causada APENAS pelas hepatopatias. Existem diversas outras etiologias possíveis, como síndrome nefrótica (perda urinária de albumina), enteropatias perdedoras de proteínas (perda fecal de albumina) e infecções/inflamações crônicas (a albumina é um “marcador de fase aguda negativo”, isto é, seus níveis séricos se REDUZEM diante do aumento sistêmico de citocinas pró-inflamatórias). Não obstante, a despeito de outras possíveis etiologias, num contexto CLINICO-LABORATORIAL E EPIDEMIOLOGICO de hepatopatia (afastadas as demais condições), a queda dos níveis de albumina se torna um marcador confiável de redução da função sintética hepatocelular. Resposta certa: A.



54 COMENTÁRIO O gráfico nos mostra a clássica evolução dos marcadores sorológicos do vírus B no paciente que foi infectado pelo vírus selvagem e obteve cura espontânea da infecção. O grande marcador da presença do HBV no corpo é o HBsAG. Este, inclusive, é o primeiro marcador sorológico que positiva na infecção aguda. O aumento no título de HBsAG, em geral, coincide com o aumento no HBeAG, este último sendo o grande marcador de intensa replicação viral. Quando o organismo reconhece a presença do vírus B, diversos anticorpos direcionados contra antígenos virais são produzidos. O anticorpo que se associa ao quadro de hepatite B aguda, definindo seu diagnóstico, é o anti-HBc IgM (o HBcAG não é secretado na circulação, mas pode ser encontrado por imunofluorescência no citoplasma dos hepatócitos infectados). Indivíduos cujo sistema imune é capaz de montar uma resposta eficaz contra o vírus B, promovendo a imunoeliminação deste agente, desenvolvem posteriormente os anticorpos anti-

-HBe (que interrompe a replicação viral descontrolada) e anti-HBs (que demarca a CURA da infecção, com eliminação completa do vírus). O aparecimento do anti-HBe se acompanha do desaparecimento do HBeAG, assim como o anti-HBs faz sumir o HBsAG. Passada a fase aguda da infecção — tenha o doente se livrado dela ou não, isto é, tenha ele se curado ou se tornado um portador crônico do vírus B — o anti-HBc IgM tem seus níveis reduzidos dando lugar ao anti-HBc IgG, que permanece como “cicatriz sorológica” da infecção. Assim, o anti-HBc IgG terá níveis séricos estáveis no sangue do paciente, tenha ele se curado ou não. Só mais uma observação: quem tem anti-HBs, por ter conseguido eliminar o vírus B, se tornou IMUNE à reinfeção. Tal fato foi aproveitado no desenvolvimento da vacina contra o HBV: a vacina contém apenas HBsAG recombinante, e a produção de anti-HBs que ela estimula no corpo do indivíduo resulta em proteção contra a primoinfecção pelo HBV. Resposta certa: E.



55 COMENTÁRIO A hepatite aguda fulminante é normalmente definida como a instalação de achados de insuficiência hepática grave (encefalopatia, INR alargado) dentro de até 8 semanas do início dos sintomas de hepatite (ex.: icterícia), em um paciente sem doença hepática prévia significativa. Contudo, por ser uma condição multissistêmica, não se restringe apenas ao fígado. É justamente sobre as manifestações extra-hepáticas que a questão se concentra. Vamos às alternativas: A - INCORRETA. O edema cerebral pode estar presente em uma proporção maior (50-80% dos pacientes com encefalopatia grau IV), sendo aventado por alguns autores como o principal mecanismo de óbito, via herniação cerebral. B - INCORRETA. O principal parâmetro para avaliação de disfunção hepática aguda

é o INR pela relação com a via extrínseca e o fator V. No entanto, a síntese de todos está prejudicada e as vias são interligadas. Portanto, em casos de disfunção grave, encontramos o alargamento de ambas as provas de coagulação. C - INCORRETA. Observamos como alterações metabólicas principais: HIPOglicemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, HIPOcalemia, acidose ou alcalose. D - CORRETA. Nesse contexto, a pancreatite pode ocorrer por lesão pelo mesmo agente (exemplo: hepatite B) ou por inflamação sistêmica (SIRS) com alterações hemodinâmicas e hipoperfusão orgânica. E - INCORRETA. As infecções são comuns e alguns autores inclusive defendem a pesquisa diária e sistemática delas. A fisiopatologia está relacionada, sobretudo, à redução da produção das proteínas do complemento.



56 COMENTÁRIO Para pensarmos em dengue, temos que ter febre com menos de 7 dias de duração acompanhada de pelo menos 2 dos seguintes: cefaleia, dor retro-ocular, mialgia, artralgia, exantema, em um paciente que resida ou tenha estado em área de transmissão autóctone da doença nos últimos 15 dias. Logo, o caso aqui descrito não é “suspeito” de dengue e, de qualquer forma, não internaríamos uma suspeita de dengue somente para investigação diagnóstica (existem indicações objetivas para a internação na dengue, que seriam a presença dos sinais de alarme, da febre hemorrágica ou da síndrome do choque da dengue) - (A errada). Na obstrução biliar por *áscaris*, o quadro é de colangite aguda obstrutiva. Esperaríamos febre, dor em quadrante superior direito e icterícia (tríade de Charcot) acompa-

nhada por hipotensão arterial e rebaixamento do sensório (que junto à tríade de Charcot compõem a “pêntade de Reynolds”) - (B errada). A hepatite B é uma doença de transmissão parenteral e sexual, isto é, tem pouca probabilidade de ser transmitida entre coleguinhas de classe com 5 anos de idade - (D errada). O mesmo pode ser dito a respeito da hepatite C - (E errada). Ora, a hepatite A é uma doença de transmissão orofecal com elevado potencial de causar surtos comunitários, particularmente em crianças (seu grupo mais suscetível), e particularmente em microagrupamentos, como as turmas de colégio. Para confirmar tal hipótese, primeiramente devemos solicitar marcadores de dano hepático agudo, como aminotransferases e bilirrubinas, além do grande marcador sorológico de hepatite A aguda: o anti-HAV IgM. Resposta certa: C.



57 COMENTÁRIO As drogas recém-incorporadas ao protocolo terapêutico da hepatite C no Brasil são o *daclatasvir*, o *sofosbuvir* e o *simeprevir*. Sofosbuvir é um análogo nucleotídeo inibidor da RNA polimerase viral; simeprevir é um inibidor de protease; e daclatasvir é um inibidor da NS-5A, uma das enzimas “não estruturais” do HCV. Trata-se de medicações com potente ação supres-

sora viral, apresentando poucos efeitos colaterais e posologia extremamente confortável (todas precisam apenas de uma tomada diária). Telaprevir e boceprevir foram abandonados pelas novas recomendações. Sirolimo e tacrolimo são imunossuppressores, que idealmente devem ser evitados na presença de infecções crônicas como a hepatite C. Resposta certa: A.



58 COMENTÁRIO Quando o vírus B está em fase replicativa ele secreta o antígeno “E”, também chamado de HBeAG. Enquanto durar a fase de intensa replicação viral, encontraremos o HBeAG em altos títulos no soro do paciente. O fim da fase de intensa replicação (e maior transmissibilidade por parte do paciente) é marcado pelo surgimento do anti-HBe, que suprime

a circulação do antígeno “E”. Logo, a negatificação do HBeAG concomitante ao aparecimento do anti-HBe precede a cura espontânea da infecção ou, em pacientes que se tornam portadores crônicos, demarca a entrada em uma fase de baixa taxa replicativa, baixa viremia e, conseqüentemente, menor probabilidade de transmissão viral. Resposta certa: C.



59 COMENTÁRIO As principais etiologias de IHA, na prática, são as hepatites virais (principalmente em países pobres) e a toxicidade medicamentosa (principalmente em países ricos), sendo o paracetamol a medicação mais comumente associada (afirmativa I verdadeira). Uma das definições mais aceitas de IHA é o surgimento de encefalopatia hepática nas primeiras 8 semanas após o início da icterícia (afirmativa II falsa). A afirmativa III é conceitual. A afirmativa IV é verdadeira, pois apesar de se acreditar que os níveis de amoniemia sejam importantes para a gênese dos

quadros de encefalopatia hepática, muitos doentes com encefalopatia apresentam níveis normais de amônia, bem como muitos doentes com níveis elevados de amônia não apresentam encefalopatia. Dito de outro modo, o verdadeiro papel dos níveis de amoniemia no diagnóstico e manuseio da encefalopatia hepática ainda não foi adequadamente definido na literatura. A *Pseudomonas aeruginosa* não é um patógeno comumente envolvido na peritonite bacteriana espontânea - no cirrótico, depois das enterobactérias Gram-negativas, sobressai o pneumococo. Resposta certa: C.



60 COMENTÁRIO A forma como ocorreu a transmissão da hepatite C é desconhecida em cerca da metade dos casos. O restante dos pacientes adquiriu o vírus, na maioria das vezes, por via parenteral, como por transfusão sanguínea e uso de drogas intravenosas. Raramente, a transmissão deu-se por via sexual, vertical ou familiar. Letra A INCORRETA. A hepatite fulminante pelo vírus C é raríssima. Na maioria das vezes, pelo menos em países ocidentais, sua princi-

pal etiologias são a intoxicação por paracetamol (nos EUA e Reino Unido), e por vírus (comumente o HBV) nas demais regiões. Letra B INCORRETA. A hepatite C crônica é a principal indicação de transplante hepático, atualmente. Letra C CORRETA. Não existe, até então, vacina ou imunoglobulina contra a hepatite C, sendo as medidas de proteção gerais (por exemplo: triagem dos doadores de sangue) a forma de prevenção da infecção. Letra D INCORRETA. Resposta certa: C.



61 COMENTÁRIO As síndromes que cursam com predomínio de bilirrubina direta (conjugada) são a síndrome de Dubin-Johnson e a de Rotor. Já as síndromes de Gilbert e Crigler-Najjar cursam com predomínio de bilirrubina indireta. Na síndrome de Dubin-Johnson há um defeito na excreção da bilirrubina (que já foi conjugada), já na síndrome de Rotor o defeito é no armazenamento da bilirrubina direta

que retorna ao sangue antes de ser excretada. Ambas não necessitam de tratamento. Na síndrome de Gilbert há um defeito parcial leve da glicuronil transferase, ou seja, o processo de conjugação ocorre, mas de forma lenta. Na síndrome de Crigler-Najjar há uma deficiência completa da enzima glicuronil transferase no tipo I e diminuição parcial na quantidade da enzima no tipo II. Resposta certa: A.



62 COMENTÁRIO Todas as opções citadas representam potenciais causas de óbito em pacientes com insuficiência hepática aguda, porém, a causa mais comum, estatisticamente falando, é sem dúvida a Hipertensão Intracraniana (HIC) secundária ao edema cerebral, o que gera herniação cerebral. Resposta certa: A.



63 COMENTÁRIO Um conceito extremamente importante a respeito da conduta perante a insuficiência hepática aguda é: o MELD — escore atualmente utilizado para organizar a fila de transplante de hepatopatas CRÔNICOS — não foi estudado especificamente para a população de portadores de hepatopatias graves

AGUDAS, logo, não serve para definir a indicação de transplante ortotópico de fígado nestes doentes. Para a IHA, preconizam-se os tradicionais critérios do *King's College* de Londres, desenvolvidos especialmente para esta situação. As demais opções são conceituais e verdadeiras. Resposta certa: D.



64 COMENTÁRIO Sem dúvidas, a resposta é o vírus B, devido a sua capacidade singular de desenvolver o hepatocarcinoma sem ocorrer cirrose antes, em especial nos pacientes que possuem indicadores de replicação viral elevados (HBeAG positivo). Em geral, 75% dos CHC

estão relacionados com infecção viral por VHB (50-55%) e/ou HCV (25%). A hemocromatose é também uma das causas de cirrose hepática e, conseqüentemente, hepatocarcinoma, mas com relação muito menor do que os vírus B e C. Gabarito: letra E.



65 COMENTÁRIO A alternativa que demonstra achados sorológicos onde não há risco de infecção ou reativação da hepatite B pelo uso da droga imunossupressora será aquela que NÃO revelar hepatite B curada ou infecção ativa pela hepatite B, respectivamente. A letra A traz uma hepatite B ativa e a letra B revela hepatite B curada. A letra C, apesar do HBsAG negativo, traz HBV DNA positivo, indicando infecção ativa pelo vírus; o HBsAG pode estar negativo porque o paciente pode estar passando pela “janela imunológica”, onde no final da fase icterica o HBsAG apresenta-se em níveis inde-

tectáveis ou ausentes. Esse achado também pode ser explicado por níveis muito baixos de HBsAG, abaixo dos níveis necessários para a detecção pelo exame. A letra D revela imunidade contra a hepatite B adquirida por meio de vacinação, uma vez que anti-HBc, que traduz contato com o vírus, está negativo. Na letra E, o anti-HBc positivo traduz contato com o vírus, podendo estar o paciente com infecção ativa (já explicado os motivos de HBsAG negativo) ou hepatite B curada, com níveis indetectáveis de anti-HBs. Assim, a alternativa que responde a questão é a letra D.



66 COMENTÁRIO Diante de um achado de anti-HBs reagente e HbsAg não reagente sabemos que o paciente apresenta imunidade contra o vírus B. Porém, para saber se essa imunidade é natural ou adquirida por

meio de vacinação, recorreremos ao anti-HBc, que se positivo demonstra contato prévio com o vírus, uma vez que permanece positivo no sangue indefinidamente como uma cicatriz sorológica. Resposta: letra D.



67 COMENTÁRIO Após o contágio, o HBsAg pode ser detectado no soro dentro de poucas semanas, antes mesmo da manifestação de qualquer sintomatologia. Assim, quando o paciente desenvolve os primeiros

sintomas inespecíficos da fase prodrômica, já é possível o diagnóstico sorológico da hepatite B. O anti-HBc IgM é marcador de hepatite B AGUDA, enquanto que o IgG marca a CRÔNICA. Gabarito: opção C.



68 COMENTÁRIO Questão simples e direta. Um paciente usuário de drogas que se apresenta com icterícia de instalação aguda e relato de pródromos há 2 semanas é, muito provavelmente, portador de hepatite viral aguda. Considerando a história pessoal (provável uso de seringas compartilhadas) e a apresentação aguda da patologia,

o mais provável é que estejamos diante de um caso de hepatite B aguda, já que a hepatite C, que também é transmissível através da via parenteral, geralmente não causa quadro agudo, apenas crônico. O diagnóstico de hepatite B aguda deve ser confirmado com a positividade do HBsAG e do anti-HBc-IgM. Resposta certa: C.



69 COMENTÁRIO Este paciente possui dois anticorpos direcionados contra o vírus da hepatite B: (1) anti-HBs e (2) anti-HBc. O anti-HBs representa o anticorpo “protetor”, isto é, indica a cura de uma infecção passada ou vacinação eficaz. Lembre-se de que a vacina contém apenas HBsAG recombinante (o HBsAG é o “alvo” do anti-HBs), logo, quem foi corretamente vacinado só apresenta o anti-HBs, sendo os demais marcadores negativos. Assim, certamente nosso paciente não foi vacinado, e sim CURADO de uma hepatite B prévia. Ora, mas se ele está CURADO, porque sua doação foi recusada? Vamos entender! O HBV é adquirido pelas mesmas vias de transmissão do HCV e do HIV. Por este motivo, podemos afirmar que existe um vínculo epidemiológico entre essas 3 importantes viroses, já que elas compartilham dos mesmos fatores de risco. Dito de outro modo, quem teve hepatite B, em algum momento, tem grande chance de também ter sido exposto ao HCV e

ao HIV. Lembre-se de que os exames de rastreio para infecções virais nas bolsas de sangue não são 100% sensíveis nem 100% específicos. Desse modo, ainda que nos dias de hoje a probabilidade de um *screening* “falso-negativo” para essas doenças seja EXTREAMENTE BAIXA, tal evento não pode ser integralmente eliminado. Uma das estratégias que compõem a “barreira de proteção” para os receptores de hemoderivados é descartar toda e qualquer doação originária de um paciente que foi sabidamente exposto ao risco de adquirir viroses hemotransmissíveis. Por conseguinte, mesmo que a hepatite B do doador tenha sido espontaneamente curada (e a sua doação não seja capaz de transmitir hepatite B para o receptor), por conta do risco compartilhado com as demais viroses que citamos, em vista das imperfeições dos métodos diagnósticos atualmente disponíveis, opta-se por não transfundir aquele sangue. Resposta certa: A.



70 COMENTÁRIO Neste caso, a presença do anti-HBs significa imunidade contra o HBV. Quando isoladamente positivo, a imunidade se deu por vacina. Quando associado à positividade do anti-HBc, como no enunciado em questão, significa infecção prévia. Quanto ao HAV, a presença do anti-HAV IgG significa imunidade vacinal ou por infecção prévia. Resposta: D.

Marcadores para hepatite	Resultado
IgG para hepatite A	+
IgM para hepatite A	-
Anti-HCV	-
Anti-HBs	+
Anti-Hbc total	+
HBsAg	-



71 COMENTÁRIO A hepatite pelo HAV apresenta distribuição mundial. A principal via de contágio é a fecal-oral, por contato inter-humano ou por água e alimentos contaminados. A disseminação está relacionada às condições de saneamento básico, nível socioeconômico da população, grau de educação sanitária e condições de higiene da população. Em regiões menos desenvolvidas as pessoas são expostas ao HAV em idades precoces, apresentando formas subclínicas ou anictéricas em crianças em idade pré-escolar. A transmissão poderá ocorrer 15 dias antes dos sintomas até sete dias após o início da icterícia. A transmissão sexual da hepatite A pode ocorrer com a prática sexual oral-anal, embora isso seja raro. A hepatite A pode ser prevenida através da utilização da vacina específica contra o vírus A1. Entretanto, a melhor

estratégia de prevenção desta hepatite inclui a melhoria das condições de vida, com adequação do saneamento básico e medidas educacionais de higiene. A doença pode ocorrer de forma esporádica ou em surtos e, devido à maioria dos casos cursarem sem icterícia e com sinais e sintomas pouco específicos, pode passar, na maioria das vezes, despercebida, favorecendo a não identificação da fonte de infecção. Nos pacientes sintomáticos, o período de doença se caracteriza pela presença de colúria, hipocolia fecal e icterícia. A frequência da manifestação icterica aumenta de acordo com a faixa etária, variando de 5 a 10% em menores de seis anos e chegando até 70-80% nos adultos. O prognóstico é excelente em quase todos os casos, sem deixar sequelas. Assim, a afirmativa está correta. Resposta: A.

**23 QUESTÃO**

GABARITO UERJ: *Tempo de protrombina, INR, albuminemia, glicemia.*

.....

72 COMENTÁRIO O anti-HAV IgM positivo confirma o diagnóstico de *hepatite A aguda* num contexto apropriado. Atualmente, sabemos que a vacina para hepatite A faz parte do calendário vacinal básico do SUS (desde janeiro de 2016 recomenda-se a administração de dose única aos 15 meses de vida). Todavia, quando essa menina — hoje com 9 anos — tinha 1 ano de idade, a vacina ainda não estava indicada no calendário vacinal básico disponível na rede pública, pois foi uma aquisição recente. Logo, não devemos estranhar o diagnóstico atual. Seja como for, a questão está perguntando que exames laboratoriais denotariam GRAVIDADE DA DISFUNÇÃO HEPÁTICA, isto é, que exames mensuram a “função hepática” propriamente

dita? O fígado é um órgão dotado de múltiplas funções imprescindíveis à vida, mas aquela que pode ser facilmente avaliada pelo laboratório, inclusive com exames geralmente solicitados de rotina, é a função SINTÉTICA. Quase todas as proteínas do plasma (principal exceção: imunoglobulinas) são sintetizadas pelos hepatócitos, o que inclui a albumina e os fatores de coagulação. Faz parte da função sintética hepática, também, a manutenção da glicemia de jejum, o que é levado a cabo pela glicogenólise e, posteriormente, pela gliconeogênese. Desse modo, dentre os exames que o enunciado cita, aqueles que poderiam servir como parâmetros da função sintética hepática são: *glicemia, albuminemia* e o *TAP/INR*.



73 COMENTÁRIO A profilaxia pós-exposição à hepatite A está indicada até 14 dias (2 semanas) após a exposição. Ela pode ser realizada com vacina ou imunoglobulina padrão (imunoglobulina humana normal), porém nos pacientes com mais de 1 ano até 40 anos de idade a vacina é preferida. A imunoglobulina deve ser admi-

nistrada nos seguintes casos: crianças com menos de 1 ano de idade ou indivíduos com > 40 anos, imunodeprimidos, portadores de doenças crônicas ou naqueles com contraindicação à vacina. Como o paciente em tela tem menos de 1 ano e possui indicação de profilaxia, resposta certa: B.



74 COMENTÁRIO Todas as hepatites virais podem causar o mesmo quadro sindrômico agudo de lesão hepatocelular, isto é, clinicamente não é possível distinguir a etiologia. Somente exames laboratoriais (sorologia ou biologia molecular) conseguem identificar o exato agente causal. Este paciente, pelos seus fatores de risco, pode ter tanto uma hepatite B quanto uma hepatite C. Não é

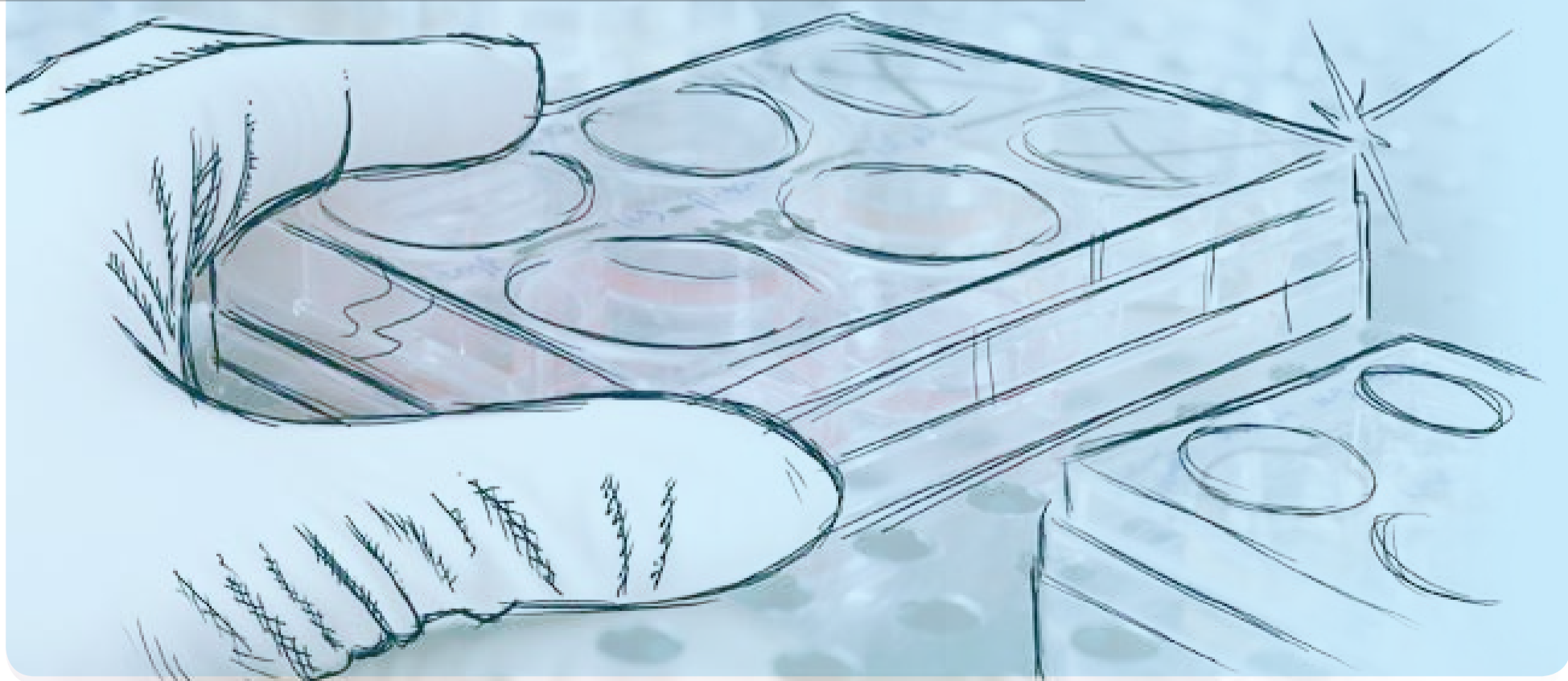
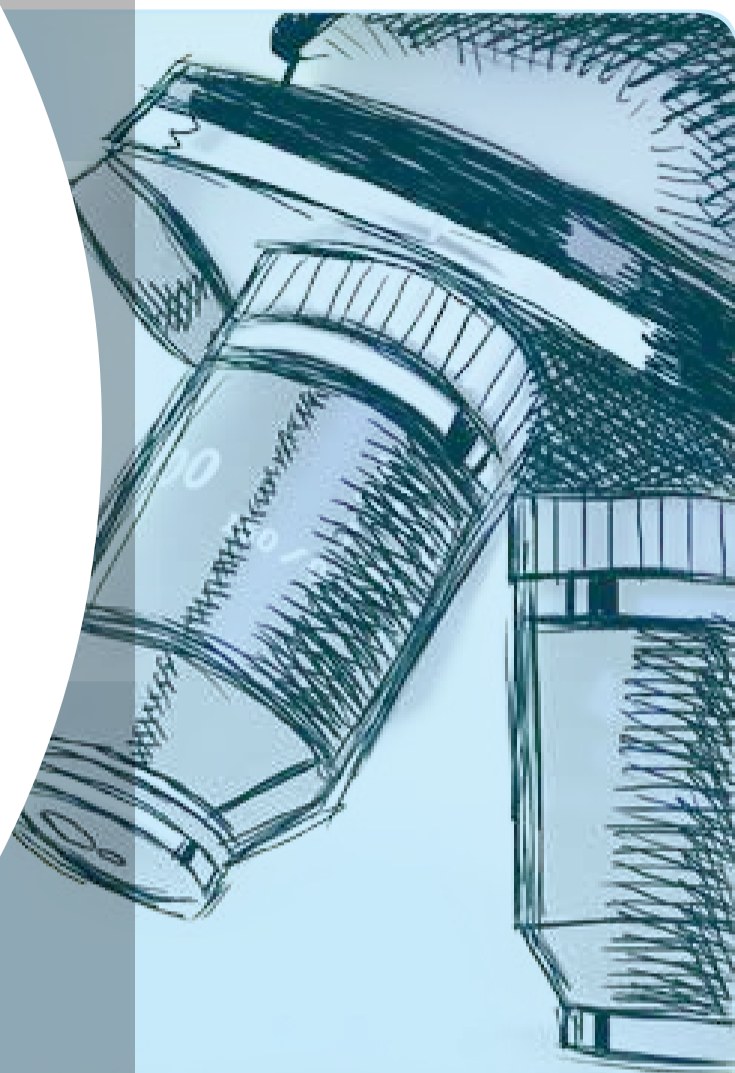
impossível que ele tenha uma hepatite E, mas é muito pouco provável, já que se trata de infecção endêmica na Índia e no Sudeste Asiático. Todavia, a letra C está errada porque o conceito nela expresso não é verdadeiro: o vírus E infecta qualquer pessoa — o que acontece é que ele provoca doença mais grave em gestantes. Logo, resposta certa: A.



75 COMENTÁRIO Vamos analisar cada alternativa. Letra A: INCORRETA. De fato a hepatite A tem transmissão fecal-oral e não cronifica, mas o período de incubação é de 4 semanas. Letra B: INCORRETA. De fato a hepatite B possui transmissão vertical, parenteral e sexual, porém seu período de incubação é bastante variável, de 30 dias a 6 meses. Além disso, as chances de cronificação em um adulto são de 1-5%, em crianças a chance é de 25-50% e em recém-nascidos de 90%. Letra C: INCORRETA. O vírus C é RNA vírus, com período de incubação de 7 semanas, sendo a transmissão parenteral (drogas e transfusão) a principal forma identificável de transmissão, lembrando que em cerca de metade dos casos não identificamos a forma de transmissão. É a hepatite que mais cronifica

(80-90%). Letra D: INCORRETA. O vírus da hepatite D é um vírus RNA incompleto que precisa ser envelopado pelo antígeno "s" do vírus B (HBsAg). Assim, a infecção pelo vírus D só existe em pacientes também infectados pelo vírus B. Na coinfeção temos a infecção simultânea pelos vírus D e B, e não aumenta o risco de cronificação. Já a superinfecção consiste na infecção pelo vírus D em pacientes já infectados pelo vírus B, havendo pior prognóstico neste caso, com maior chance de cronificação ou evolução fulminante. Letra E: CORRETA. A maioria dos casos de hepatite A não são sequer diagnosticados, já que em sua maioria são assintomáticos. Apenas a IgM anti-HAV já seria suficiente para o diagnóstico. Mas só iremos suspeitar na fase icterica, quando esta existir. Gabarito: E.

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; Hipoadosteronismo; 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? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); 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; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hipercalemia, 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; Hipoadosteronismo; 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 colestatas, 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)	- 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%);	- 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 irrissecável. 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	- 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, galactorrêia 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	- 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 meníngea.
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 hiperclorotorraquia 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 patognomônico 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 hipocalemia 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 rastreamento 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, hipocalemia, 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