

GAZETA MÉDICA DA BAHIA

A Gazeta Médica da Bahia (Gaz. méd. Bahia) [CDU: 616 051], fundada em 1866, é um órgão oficial da Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Editor

José Tavares-Neto

Conselho Editorial

Aluizio Prata

Álvaro A. Cruz

Edgard M. de Carvalho Filho

Eliane Azevêdo

Irismar Reis de Oliveira

Raymundo Paraná

Rodolfo Teixeira

Secretaria

Jundiára Paim

Diagramação

Luciana Bastianelli

Revisão

José Tavares-Neto

Correção e Impressão

Gráfica Contexto

www.contexto.com.br

Redação e Secretaria

Gazeta Médica da Bahia

Faculdade de Medicina da Bahia

Universidade Federal da Bahia

Largo do Terreiro de Jesus - Centro Histórico

40026-010 Salvador, Bahia, Brasil

Tel: (55) (71) 3321-0983

Fax: (55) (71) 3321-0383 - Ramal 203 ou 207

E-mail: gmbahia@ufba.br

<http://www.ufba.br/medicina/gmbahia>

Suporte Administrativo

Artigos submetidos para publicação, correspondência referente a separatas de artigos publicados, reclamações, mudança de endereços, “marketing”, propaganda e demais comunicados devem ser encaminhados à Redação da Gazeta Médica da Bahia, em atenção ao Editor, Prof. José Tavares-Neto.

Permissão

Copyright 2006 pertence à **Gazeta Médica da Bahia da Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA)**. Todos os direitos reservados. Salvo sob autorização oficial da GMBahia ou da FAMEB, nenhuma parte ou seção da GMBahia poderá ser reproduzida em qualquer forma ou por quaisquer meios. A autorização para fotocópia ou reprodução de qualquer material veiculado pela GMBahia deverá ser feito pela mesma ou pela FAMEB através de carta oficial, na qual deverão conter, o volume, o número e as páginas a serem autorizadas.

Periodicidade: Semestral

Tiragem: 1.000 exemplares

Assinatura Gratuita: docentes e Bibliotecas de Escolas Médicas do Brasil

Indexação: LILACS, Bibliografia Brasileira de Medicina

CAPA

Foto da fachada da Faculdade de Medicina da Bahia, Largo do Terreiro de Jesus (Salvador, BA, Brasil), de R. A. Read (cerca de 1903/1904)

GAZETA MÉDICA DA BAHIA

Volume 76 • Suplemento 1

ISSN 0016-545X

Agosto 2006

SUMÁRIO/CONTENTS

Apresentação

| | |
|------------------------------|---|
| Hepatologia do Milênio | 1 |
| <i>Raymundo Paraná</i> | |

Editorial

| | |
|---|---|
| Hepatite como Problema de Saúde Pública: O Brasil Está Atento | 2 |
| <i>Jarbas Barbosa da Silva Jr e Gerusa Maria Figueiredo</i> | |

Artigos

| | |
|------------------------------|---|
| Fisiologia Hepática | 5 |
| <i>Maria Isabel Schinoni</i> | |

| | |
|-------------------------|----|
| Bilirrubina Delta | 10 |
| <i>Vivianne Mello</i> | |

| | |
|-------------------------------|----|
| Colestase | 12 |
| <i>Angelo Alves de Mattos</i> | |

| | |
|--------------------------------------|----|
| Transporte dos Ácidos Biliares | 13 |
| <i>Gilda Porta</i> | |

| | |
|--|----|
| Diagnóstico e Tratamento da Esteato-Hepatite Não Alcoólica | 16 |
| <i>Helena Cortez-Pinto</i> | |

| | |
|---|----|
| Patogênese da Cirrose Biliar Primária e Colangite Esclerosante Primária | 19 |
| <i>Paulo Lisboa Bittencourt</i> | |

| | |
|---|----|
| Definição das Síndromes de Imbricamento | 23 |
| <i>Paulo Lisboa Bittencourt</i> | |

| | |
|--|----|
| Síndromes de Sobreposição: Cirrose Biliar Primária, Colangite Esclerosante e Hepatite Auto-Imune | 25 |
| <i>Evandro Sobroza de Mello e Venâncio Avancini Ferreira Alves</i> | |

| | |
|---|----|
| Tratamento Endoscópico da Colangite Esclerosante Primária | 29 |
| <i>Durval G. Rosa-Neto e Paulo L. Bittencourt</i> | |

| | |
|--|----|
| Abordagem Diagnóstica das Doenças Colestáticas na Infância | 31 |
| <i>Gilda Porta</i> | |

| | |
|---|----|
| Colangite Esclerosante Primária e Hepatite Autoimune na Infância | 34 |
| <i>Gilda Porta</i> | |
| Propranolol na Prevenção do Primeiro Episódio de Sangramento Digestivo por Varizes de Esôfago | 36 |
| <i>Edna Strauss</i> | |
| Rastreamento e Manejo do Colangiocarcinoma | 40 |
| <i>José Eymard M. de Medeiros-Filho</i> | |
| Encefalopatia Hepática – Atualização Terapêutica | 43 |
| <i>Edna Strauss</i> | |
| Manifestações Extra-Hepáticas da Infecção pelo Vírus da Hepatite C | 46 |
| <i>Daniel Cavalcanti e Raymundo Paraná</i> | |
| Manifestações Extra-Hepáticas da Infecção pelo Vírus da Hepatite B | 48 |
| <i>Daniel Cavalcanti e Raymundo Paraná</i> | |
| Tratamento das Hepatites C e B nos Pacientes Renais Crônicos – Revisitando a Literatura | 50 |
| <i>Gilmar A. de Souza</i> | |
| Hepatitis B: Resistência a Análogos Núcleos(t)idos | 56 |
| <i>Hugo Fainboim e Silva Paz</i> | |
| Co-Infecção HBV/HVD | 64 |
| Kelly Régia Vierira de Oliveira, Juan Miguel Villalobos Salcedo e Raymundo Paraná | |
| Co-Infecção HIV/HBV | 69 |
| Adlson Machado, Thor Dantas, Diógenes Dantas e Raymundo Paraná | |

Normas para Publicação

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Reitor

Naomar Monteiro de Almeida Filho

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Diretor

José Tavares-Neto

Vice-diretor

Modesto Jacobino

Substituto do Vice-Diretor

Fernando Carvalho

Representante no CONSEPE

Fernando Carvalho

Secretárias

Sônia Celino e Denise Sapucaia

Colegiado do Curso de Graduação em Medicina

Coordenador

Mário Castro Carneiro

Vice-Coordenador

Sumaia Boaventura André

Colegiado do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde

Coordenador

Luiz Carlos Santana Passos

Vice-Coordenadora

Helma P. Cotrim

Colegiado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental

(em convênio com o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ, Bahia)

Coordenadora

Aldina Maria Prado Barral

Vice-Coordenadora

Fabiola Cardillo

DEPARTAMENTOS

Anatomia Patológica e Medicina Legal

Chefe

Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo

Vice-Chefe

Luiz Antônio Rodrigues Freitas

Apoio Diagnóstico e Terapêutico

Chefe

Marcelo Benício dos Santos

Vice-Chefe

Luiz Erlon Araújo Rodrigues

Cirurgia

Chefe

Jehorvan Lisboa Carvalho

Vice-Chefe

Gildásio de Cerqueira Daltro

Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana

Chefe

Hilton Pina

Vice-Chefe

Jorge Luiz Sapucaia Calabrich

Medicina

Chefe

Albino Eduardo Machado Novaes

Vice-Chefe

Antonio Alberto da Silva Lopes

Medicina Preventiva

Chefe

Vera Formigli

Vice-Chefe

Marco Antonio Vasconcelos Rego

Neuropsiquiatria

Chefe

Antonio Reinaldo Rabelo

Vice-Chefe

Irismar Reis de Oliveira

Pediatria

Chefe

Déa Mascarenhas Cardoso

Vice-Chefe

Maria Betania Pereira Torales

ADMINISTRAÇÃO DO PAVILHÃO DE AULAS DA FAMEB (*campus Canela*)

Sônia Felzemburg

DIRETÓRIO ACADÊMICO DE MEDICINA (DAMED)

Coordenador

Diego Espinheira

PROFESSORES TITULARES E EMÉRITOS DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

TITULARES

Edgar Marcelino de Carvalho Filho
 Fernando M. Carvalho
 Irismar Reis de Oliveira
 Lícia Maria Oliveira Moreira
 Luciana Rodrigues Silva
 Luiz Erlon Araújo Rodrigues
 Luiz Guilherme da Costa Lyra
 Marcelo Benício dos Santos
 Manoel Barral-Netto
 Oddone Braghiroli Neto
 Reinaldo Pessoa Martinelli
 Roberto Lorens Marback

EMÉRITOS^a

Zilton de Araújo Andrade
 Aluizio Prata
 Geraldo de Sá Milton da Silveira
 Adilson Peixoto Sampaio
 Rodolfo dos Santos Teixeira
 Eliane Azevêdo
 Nelson Barros
 Orlando Figueira Sales
 Gilberto Rebouças^b
 Elsimar Coutinho^b

^a Na ordem de concessão do título pela Congregação.

^b Ainda não aprovado pelo Conselho Superior da UFBA.

DIRETORES DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

| | | | |
|-------------|---|-------------|--------------------------------------|
| 1808 – 1828 | COLEGIO MÉDICO-CIRÚRGICO DA BAHIA (sem nomeação de Diretores pelo Governo Imperial) | 1932 – 1933 | Augusto Cezar Vianna |
| 1829 – 1833 | Jozé Avellino Barboza | 1933 – 1936 | José de Aguiar Costa Pinto |
| 1832 | Lei de 03 de Outubro de 1832, da Regência Trina, em nome do Imperador D. Pedro II, altera a denominação para Faculdade de Medicina da Bahia | 1936 – 1946 | Edgard Rego Santos |
| 1833 – 1836 | Jozé Lino Coutinho | 1946 – 1950 | José Olympio da Silva* |
| 1836 – 1844 | Francisco de Paula Araujo e Almeida | 1950 – 1953 | Francisco Peixoto de Magalhães Neto* |
| 1844 – 1855 | João Francisco de Almeida | 1953 – 1955 | Eduardo Lins Ferreira Araujo* |
| 1855 – 1857 | Jonathas Abbott* | 1955 – 1960 | Hosannah de Oliveira* |
| 1857 – 1871 | João Baptista dos Anjos | 1960 – 1962 | Rodrigo Bulcão D'Argollo Ferrão |
| 1871 – 1874 | Vicente Ferreira de Magalhães* | 1962 – 1965 | Benjamim da Rocha Salles |
| 1874 – 1881 | Antonio Januario e Faria | 1965 – 1968 | Carlos Geraldo de Oliveira |
| 1881 – 1886 | Francisco Rodrigues da Silva | 1968 – 1972 | Jorge Augusto Novis |
| 1886 – 1891 | Ramiro Affonso Monteiro | 1972 – 1977 | Rodrigo Bulcão D'Argollo Ferrão |
| 1891 – 1895 | Antonio Cerqueira Pinto | 1973 – 1977 | Renato Tourinho Dantas |
| 1895 – 1898 | Antonio Pacifico Pereira | 1977 – 1980 | Plínio Garcez de Senna |
| 1898 – 1901 | José Olimpio de Azevedo | 1980 – 1984 | Newton Alves Guimarães |
| 1901 – 1908 | Alfredo Thomé de Britto | 1984 – 1988 | José Maria de Magalhães Netto |
| 1908 – 1912 | Augusto Cezar Vianna | 1988 – 1992 | Heonir de Jesus Pereira Rocha |
| 1913 – 1914 | Deocleciano Ramos | 1992 – 1996 | Thomaz Rodrigues Porto da Cruz |
| 1915 – 1930 | Augusto Cezar Vianna | 1996 – 2000 | José Antonio de Almeida Souza |
| 1931 – 1932 | Aristidis Novis | 2000 | Fernando M. Carvalho* |
| | | 2000 – 2003 | Manoel Barral-Netto |
| | | 2003 | Orlando Figueira Sales* |
| | | 2003 – | José Tavares-Neto |

(*) Diretor Interino

CORPO DOCENTE DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA, SEGUNDO A UNIDADE DEPARTAMENTAL

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E MEDICINALEGAL

- Aldina Maria Prado Barral
- Amélia Maria Ribeiro de Jesus
- Antonio Nery Alves Filho
- Aristides Chetto de Queiroz
- Daysi Maria de Alcantara Jones
- Eduardo Antonio Gonçalves Ramos
- Eduardo José Bittencourt Studart
- Helenemarie Schaer Barbosa
- Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo
- José Américo Seixas Silva
- Luciano Espinheira Fonseca Junior
- Luis Carlos Cavalcante Galvão
- Luiz Antonio Rodrigues de Freitas
- Manoel Barral-Netto
- Marco Antonio Cardoso de Almeida
- Mitermayer Galvão dos Reis
- Moysés Sadigursky
- Paulo Roberto Fontes Athanazio
- Raul Coelho Barreto Filho
- Renée Amorim dos Santos

DEPARTAMENTO DE APOIO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

- Cesar Augusto de Araújo Neto
- Hélio Braga
- Luiz Erlon Araújo Rodrigues
- Marcelo Benício dos Santos
- Rosa Vianna Dias da Silva Brim

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

- Agnaldo da Silva Fonseca
- Alfredo Rogério Carneiro Lopes
- André Barbosa Castelo Branco
- André Ney Menezes Freire
- Antonio Argolo Sampaio Filho
- Antonio Francisco Junquillo Vinhaes
- Antonio Gilson Lapa Godinho
- Antonio Marcos Ferracini
- Antonio Natalino Manta Dantas
- Carlos Alberto Paes Alves
- Cicero Fidelis Lopes
- Clotario Neptali Carrasco Cueva
- Danilo Cruz Sento Sé

- Durval Campos Kraychete
- Edirioimar Peixoto Matos
- Edson Bastos Freitas
- Edvaldo Fahel
- Epaminondas Castelo Branco Neto
- Gervásio Batista Campos
- Gildásio de Cerqueira Daltro
- Heitor Carvalho Guimarães
- Hélio Andrade Lessa
- Jayme Victal dos Santos Souza
- Jehorvan Lisboa Carvalho
- Jorge Luiz Andrade Bastos
- José Luiz Coelho
- José Neiva Eulálio
- José Siqueira de Araújo Filho
- José Valber Lima Menezes
- Juarez Araujo Andrade
- Juvenal Mascarenhas Nassari
- Leandro Publio da Silva Leite
- Luciano Santos Garrido
- Luiz Schiper
- Maria de Lourdes Lima Falcão
- Mário Castro Carreiro
- Mário Cesar Santos de Abreu
- Milton da Silva Barros
- Modesto Antonio de Oliveira Jacobino
- Nilo Cesar Leão Barreto de Souza
- Nilson Ferreira Gomes
- Normand Araujo Moura
- Oddone Braghirolli Neto
- Osório Jose de Oliveira Filho
- Paulo Afonso Batista dos Santos
- Paulo André Jesuíno dos Santos
- Pedro Hamilton Guimarães Macedo
- René Mariano de Almeida
- Roberto Lorens Marback
- Venceslau dos Reis Souza Silva
- Vilson Ulian
- Virginia Emilia Café Cardoso Pinto
- Vitor Lucio Oliveira Alves
- Wellington Alves Cavalcante

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA, OBSTETRÍCIA e REPRODUÇÃO HUMANA

- Antonio Carlos Vieira Lopes
- Carlos Augusto Santos de Menezes

- Conceição Maria Passos de Queiroz
- Denise dos Santos Barata
- Edson O'Dwyers Júnior
- Fortunato Trindade
- Hilton Pina
- Hugo da Silva Maia Filho
- Ione Cristina Barbosa
- Jorge Luiz Sapucaia Calabrich
- Maria da Purificação Paim Oliveira Burgos
- Maria Teresa Rebouças Gonçalves de Azevedo
- Nélia Maria Dourado Lima Barreto
- Nilma Antas Neves
- Olivia Lucia Nunes Costa
- Vera Lucia Rodrigues Lobo

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

- Albino Eduardo Machado Novaes
- Alcina Maria Vinhaes Bittencourt
- Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho
- Ana Cláudia Rebouças Ramalho
- André Castro Lyra
- André Luiz Peixinho
- André Vila Serra
- Antonio Alberto da Silva Lopes
- Antonio Carlos Moreira Lemos
- Antonio Raimundo Pinto de Almeida
- Argemiro D'Oliveira Junior
- Carlos Roberto Brites Alves
- Edgar Marcelino de Carvalho Filho
- Edilton Costa e Silva
- Edmundo José Nassari Câmara
- Eleonora Lima Peixinho
- Elvira Barbosa Quadros Cortes
- Ênio Ribeiro Maynard Barreto
- Fernando Antonio Glasner da Rocha Araújo
- Francisco Hora de Oliveira Fontes
- George Barreto de Oliveira
- Gilvandro de Almeida Rosa
- Helito Mascarenhas Bittencourt
- Helma Pinchemel Cotrim
- Igelmar Barreto Paes
- Iraci Lucia Costa Oliveira
- Jackson Noya Costa Lima
- Jacy Amaral Freire de Andrade
- Jorge Carvalho Guedes
- Jorge Luiz Pereira e Silva
- José Alberto Martins da Matta
- José Antonio de Almeida Souza
- José Tavares Carneiro Neto
- Leila Maria Batista Araújo
- Lísia Marcílio Rabelo
- Luis Guilherme Costa Lyra

- Luiz Carlos Santana Passos
- Margarida Célia Lima Costa Neves
- Margarida Maria Dantas Dutra
- Maria da Glória Mota Bonfim
- Maria das Dores Acioli de Lima
- Maria Ermecília Almeida Melo
- Maria Georgina Barbosa
- Maria Margarida dos Santos Britto
- Maria Zenaide Gonzaga
- Murilo Pedreira Neves Júnior
- Newton Sales Guimarães
- Octavio Henrique Messeder
- Raymundo Paraná Ferreira Filho
- Regis de Albuquerque Campos
- Reinaldo Pessoa Martinelli
- Roberto José da Silva Badaró
- Romário Teixeira Braga Filho
- Roque Aras Júnior
- Roque Pacheco de Almeida
- Tania Moraes Regis
- Tarcisio Matos de Andrade
- Thomaz Rodrigues Porto da Cruz
- Vitória Regina Pedreira de Almeida

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

- Annibal Muniz Silvany Neto
- Eduardo José Farias Borges dos Reis
- Fernando Martins Carvalho
- Lorene Louise Silva Pinto
- Marco Antônio Vasconcelos Rego
- Mônica Angelim Gomes de Lima
- Paulo Gilvane Lopes Pena
- Rita de Cássia Franco Rego
- Ronaldo Ribeiro Jacobina
- Sumaia Boaventura André
- Vera Lucia Almeida Formigli

DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA

- Ailton de Souza Melo
- Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa
- Antonio Fernando Bermudez Dreyer
- Antonio Reinaldo Rabelo
- Antonio de Souza Andrade Filho
- Arlúcia de Andrade Fauth
- Carlos Antonio Ferreira Teixeira
- Célia Nunes Silva
- Domingos Macedo Coutinho
- Irismar Reis de Oliveira
- José Cortes Rolemberg Filho
- José Marcos Pondé Fraga Lima
- Mario Ernani Ancilon Cavalcanti

- Miriam Elza Gorender Magalhães
- Rita de Cássia Saldanha de Lucena
- Roberto Miguel Correia da Silva
- Rosa Garcia Lima
- Vitoria Eugênia Ottoni de Carvalho
- Waldeck Barreto D'Almeida
- Wania Marcia Aguiar
- William Azevedo Dunninghan

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

- Angela Peixoto de Mattos
- Angelina Xavier Acosta
- Crésio de Aragao Dantas Alves
- Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho
- Déa Mascarenhas Cardozo
- Dulce Emilia Moreira C. Garcia
- Edilson Bittencourt Martins
- Edna Lucia Santos de Souza
- Hagamenon Rodrigues da Silva
- Hugo da Costa Ribeiro Junior
- Isabel Carmen Fontes da Fonseca
- Lara de Araújo Torreão
- Licia Maria Oliveira Moreira
- Luciana Rodrigues Silva
- Luís Fernando Fernandes Adan
- Luiza Amélia Cabus Moreira
- Maria Betânia Pereira Toralles
- Maria do Socorro Heitz Fontoura
- Nadya Maria Bustani Carneiro
- Silvana Fahel da Fonseca
- Solange Tavares Rubim de Pinho
- Suzy Santana Cavalcante
- Vanda Maria Mota de Miranda

APRESENTAÇÃO

Hepatologia do Milênio

O *Hepatologia do Milênio* é um evento consolidado no calendário da hepatologia, da gastroenterologia e da infectologia brasileiras. Pelo nono ano consecutivo, este projeto de educação médica continuada em atualização terapêutica nas doenças hepáticas, com ênfase nas hepatites virais, acontece em Salvador.

O modelo pedagógico do evento, baseado na prática clínica, assim como a qualidade dos convidados brasileiros e estrangeiros têm sido de fundamental importância para solidificar este ambicioso projeto de educação médica continuada. Em 2006, teremos 400 profissionais de saúde de quase todas as unidades da Federação, além de colegas de países sul-americanos, demonstrando a expansão das nossas fronteiras científicas.

Ao longo dos seus nove anos de existência, o *Hepatologia do Milênio* contribuiu decisivamente para que o tema “Hepatites Virais” ganhasse importância no cenário das endemias nacionais. A partir deste evento, vários ambulatórios públicos voltados ao atendimento de pacientes portadores de hepatite foram abertos ou aumentaram a sua capacidade de atendimento. Muitos desses estão localizados nas regiões hiperendêmicas do nosso país, inclusive na Amazônia legal.

Coordenar o *Hepatologia do Milênio* tem sido uma tarefa difícil, mas gratificante. Um desafio vivido anualmente com muita intensidade e com a satisfação do crescente sucesso, atestado pela audiência fiel, assim como pelos novos colegas que se juntam ao nosso projeto ano após ano.

Devo dividir a minha satisfação com os meus colegas do Núcleo de Estudos em Hepatites da Bahia. O trabalho em harmonia, sem competições, faz deste grupo um dos mais produtivos cientificamente no país. O sucesso e a longevidade do evento se devem também a eles: José Tavares-Neto (UFBA), Helma Cotrim (UFBA), Argemiro D’Oliveira Jr. (UFBA), Mitermayer Reis (Fiocruz), Luiz Freitas (FIOCRUZ). Especial agradecimento ao nosso Mestre Zilton Andrade, exemplo de professor e pesquisador, que em todos nós semeou a paixão pelo ensino e pela ciência.

Raymundo Paraná

*Coordenador do Evento Hepatologia do Milênio
Professor adjunto de Gastro-Hepatologia e Livre-Docente de Hepatologia Clínica da
Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil*

EDITORIAL

Hepatite como Problema de Saúde Pública: O Brasil Está Atento

Jarbas Barbosa da Silva Jr¹; Gerusa Maria Figueiredo²

¹Secretário de vigilância em saúde do Ministério da Saúde; ²Coordenadora do Programa Nacional de Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde; Brasília, DF, Brasil

Breve Histórico

As hepatites virais são antigas conhecidas da humanidade nas suas manifestações clínicas e também nos seus possíveis modos de transmissão, mesmo antes da descoberta dos seus agentes etiológicos. Isto ocorreu quando da observação empírica de casos com icterícia, e sua relação com condições ambientais ligadas ao saneamento; acontecimentos que impunham a utilização de grandes quantidades de transfusões sanguíneas, como na II Guerra Mundial; ligadas a avanços tecnológicos na medicina, como o advento das vacinas contra a varíola (século XIX) e febre amarela (século XX), que por serem produzidas à época com plasma humano, veiculavam agentes de alguns tipos de hepatites.

Somente na segunda metade do século passado, com as técnicas de microscopia eletrônica e de imunologia, e mais recentemente de biologia molecular, foram sendo identificados os agentes etiológicos das hepatites virais.

As hepatites virais, historicamente, são estudadas e acompanhadas em nosso meio, sendo o país endêmico para as hepatites A e B e classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como de alta endemicidade para a primeira e com elevada prevalência para as hepatites B e Delta (D) na região da Amazônia Legal.

Há inúmeros trabalhos pioneiros desenvolvidos a partir da década de 60 em relação à hepatites B, e para as infecções pelos vírus A e D, da década seguinte em diante, acompanhando o período de identificação dos agentes etiológicos.

Deve-se reconhecer, portanto, o esforço que vem sendo construído ao longo de décadas nas áreas de pesquisa, assistência e prevenção.

Cabe lembrar que o licenciamento da primeira vacina contra hepatite B ocorreu na década de 80 na França e Estados Unidos e que o Brasil iniciou a vacinação na Amazônia Legal já no ano de 1989 sob a forma de campanhas, logo seguida da incorporação no calendário vacinal em todos os estados da região norte e em outras áreas do país com altas taxas de prevalência. Esta estratégia culminou com a implantação da vacinação em todo o território nacional para menores de um ano, a partir de 1998, e com o objetivo de encurtar coortes de susceptíveis, até a idade de 20 anos, de 2001 em diante.

Quanto à hepatite C, por ter seu genoma clonado somente em 1989, seu melhor entendimento passa a se dar a partir da década de 90, embora já a tratássemos anteriormente com uma nosologia ainda sem identificação etiológica, mas com hipótese do modo de transmissão através de transfusão sanguínea e quadro clínico cursando com cronicidade.

A descoberta deste novo agente ocorreu em um momento em que o movimento social, incorporado como ator na Constituição de 1988 e na lei de criação do SUS, vinha em um processo de amadurecimento crescente e com vitórias expressivas na área da saúde, como no caso da aids. A demanda social, representada pelos portadores de um lado, e pelos profissionais da saúde de outro, apontavam para a necessidade da elaboração de políticas públicas que agregassem os esforços empreendidos até então.

A Responsabilidade Social do Poder Público pelo Controle das Hepatites Virais

O Ministério da Saúde, considerando a magnitude e a transcendência das hepatites virais e a necessidade de criar mecanismos para organizar, articular e integrar as ações voltadas à prevenção e ao controle dessas hepatites em todos os níveis de direção do Sistema Único de Saúde – SUS – instituiu, por intermédio da Portaria 263/GM de 05 de fevereiro de 2002, substituída pela 2.080 de 31 de outubro de 2003, o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV).

O PNHV tem trabalhado junto a todas as esferas do SUS para que ações referentes à prevenção e controle desta doença e a assistência ao portador sejam instituídas e executadas em todo o território nacional.

Pelo fato das hepatites virais se apresentarem na maior parte dos casos de forma assintomática e auto limitada, até recentemente eram os serviços de saúde de maior complexidade, como os Hospitais Universitários e de Secretarias Estaduais de Saúde, que recebiam os casos sintomáticos em sua fase aguda ou os que evoluíam de maneira mais agressiva nas formas crônica das hepatites B, B associada a D ou C.

Com a maior veiculação de informações sobre os modos de transmissão das hepatites virais, principalmente referentes ao tipo C, um número crescente de usuários que se sentiram como expostos a risco, passou a procurar os serviços de saúde e a ser identificado como portadores crônicos.

Para garantir o acesso da população ao diagnóstico e ao tratamento das hepatites B e C, quando indicado, o PNHV vem trabalhando na capacitação e estruturação dos Centros de Testagem e Aconselhamento/CTA e dos Serviços de Média Complexidade do SUS. Complementarmente, vem sendo celebrados convênios com serviços universitários, como a Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Sociedades Científicas, com o objetivo de proporcionar educação continuada e treinamentos em serviço.

No eixo temático da Epidemiologia o PNHV, em convênio com a Universidade Estadual de Pernambuco, vem realizando inquérito soro epidemiológico de base populacional de prevalência das hepatites A (VHA), B (VHB) e C (VHC) nas capitais brasileiras. A Universidade Federal da Bahia e a FIOCRUZ do estado participaram ativamente quando da realização do campo na região nordeste e é referência nacional para o inquérito na parte laboratorial.

Dados preliminares deste estudo apontam para alta circulação do vírus da hepatite A, a despeito da melhoria nas condições de saneamento; circulação viral em queda para o VHB, por referência a décadas anteriores, o que reflete a política de vacinação adotada; VHC com endemicidade intermediária pela categorização da OMS, mas que diante do tamanho da população do país aponta para a necessidade da estruturação de serviços para receber o passivo de portadores que se infectaram antes da instituição da triagem sorológica em bancos de sangue.

Ações ligadas ao eixo temático da Prevenção e da Articulação com a Sociedade Civil incluem convênios com organizações não governamentais de onze estados das cinco regiões geográficas, para implementação de ações de prevenção junto à população, de forma complementar às ações desenvolvidas pelos órgãos públicos. Ouvindo demandas deste segmento, o PNHV tem promovido capacitações direcionadas a sociedade civil na área de projetos sociais, com ênfase em controle social, conhecimento do SUS, além de outros pontos importantes, como missão institucional e captação de recursos.

Além disto, o trabalho com outras frentes, como a promoção do seminário para jornalistas – que reuniu profissionais de comunicação para debater sobre a epidemia e rendeu diversas mídias gratuitamente, e as articulações com a Frente Parlamentar das Hepatites do Congresso Nacional, têm garantido um aumento significativo de debate do assunto, que gradativamente passa a se tornar cotidiano.

A definição das políticas de saúde no país passa pela discussão e acompanhamento do Conselho Nacional de Saúde, órgão máximo de discussão e

controle social e peça importante na definição dos orçamentos e prioridades. Tal segmento tem em sua formação representação dos profissionais de saúde, dos prestadores de serviços, dos governos e dos usuários. Diante de um país continental como o nosso e diante de tantas urgências que aportam diuturnamente junto aos gestores da saúde pública, este espaço tem a responsabilidade solidária de auxiliar na equação demandas *versus* recursos.

Fisiologia Hepática

Hepatic Physiology

Maria Isabel Schinoni

Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA; Salvador, BA, Brasil. E-mail: misabelschinoni@terra.com.br

O fígado é a maior víscera do corpo humano. É responsável pela síntese e metabolismo de várias substâncias. O fígado participa não só de funções digestivas, através da síntese e secreção de sais biliares, como também é essencial na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios; no armazenamento de substâncias e na degradação e excreção de hormônios. Palavras-chave: sais biliares, função hepática, síntese hepática.

The liver is the biggest gland of the human body. It is responsible for many substances metabolism. It participates not only of digestive functions, by synthesis and secretion of biliary salt, but also is essential at carbohydrates, proteins and lipides regulation and metabolism; substances stock and degradations; and hormones excretion.

Key words: *biliary salts, hepatic function and hepatic synthesis.*

Fisiologia Hepática

O fígado é a maior víscera do corpo humano, desempenhando grande número de funções vitais à saúde do organismo. A compreensão da fisiologia hepática é fundamental para a análise dos processos patológicos que acometem o órgão.

A secreção de bile é a principal função digestiva do fígado, além disso, o fígado é essencial na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, no armazenamento de substâncias e na degradação e excreção de hormônios. Outras funções incluem a transformação e excreção de drogas, a homeostasia e o auxílio à resposta imune. Nessa apresentação, abordaremos as principais funções do fígado no controle e na regulação da homeostasia.

Metabolização de Bilirrubinas

O metabolismo da bilirrubina pode ser subdividido em captação, armazenamento, conjugação e secreção hepática, nas quais se encontram envolvidos *carries* específicos ou enzimas cujas atividades podem ser alteradas causando processos patológicos⁽⁵⁾.

A bilirrubina não conjugada (BNC) é produzida pelo catabolismo do heme da hemoglobina e de outras hemoproteínas, como o citocromo P-450. Dos 64,6 ± 10,2 nmol/kg de bilirrubinas produzidos diariamente, 75 a 80% resultam da hemoglobina liberada durante a eliminação dos glóbulos vermelhos “envelhecidos” no sistema retículo-histiocitário, especialmente no baço, de onde é posteriormente transportado para o fígado pela circulação esplênica⁽¹⁾.

A solubilização da BNC no plasma e linfa é conseguida através da formação de fortes ligações com a albumina e na bile por estabelecimento de interações fracas com os sais biliares, micelas mistas e vesículas lipídicas. Por isso, a excreção renal da BNC é limitada, devido à ligação com a albumina, razão pela qual é eliminada, sobretudo pelo fígado⁽⁵⁾.

Nos hepatócitos, a BNC é convertida em formas conjugadas, através de ligações principalmente ao ácido glucurônico, podendo originar monoglucuronídeos e diglucuronídeos de bilirrubina⁽³⁾. Transportada através dos canalículos, a BNC (mas não a bilirrubina conjugada) aparenta ser reabsorvida na árvore biliar. Portanto, para que haja uma excreção da bilirrubina pela bile é indispensável a sua biotransformação em conjugadas. Assim, a BNC constitui mais de 96% da bilirrubina total

do plasma, mas encontra-se em menos de 3% na bile normal⁽⁵⁾.

A conjugação de compostos fracamente polares e pouco solúveis em água pelo hepatócito constitui um dos processos de biotransformação crucial para a sua detoxicação e posterior secreção para a bile⁽²⁾. A eliminação dessas substâncias pelas fezes e urina é igualmente possível graças a processos semelhantes existentes nos enterócitos e no epitélio do túbulo renal⁽¹⁾. A conjugação da bilirrubina com os resíduos glicosídicos faz-se pela ação da bilirrubina-UDP-glucuronosil-transferase, e embora majoritária no fígado, também ocorre nas células dos túbulos renais e enterócitos⁽⁶⁾.

A secreção biliar é mediada por mecanismos de transporte ativo e é um processo com grande capacidade de concentração^(21,22). O transporte contra um gradiente químico desfavorável (concentração) requer um processo ativo, cuja energia é fornecida principalmente pela hidrólise de ATP. Alterações nas funções destes transportadores resultam em patologias, como a doença de Wilson, síndrome colestática familiar benigna, síndrome Dubin-Johnson e fibrose cística.

Entre as várias causas de icterícia clínica e/ou colestase situam-se resultantes de alterações das funções dos *carries*, proteínas de transferência e enzimas envolvidas no transporte da bilirrubina e da bile, decorrente de deficiência genética, neonatal ou adquirida⁽⁵⁾.

Quando a produção de bilirrubina é elevada e se atinge o máximo da capacidade de ligação do pigmento pela albumina, a bilirrubina em excesso sai da circulação e dirige-se para uma grande variedade de tecidos, entre os quais os localizados no fígado, rins, pulmões, coração, glândulas supra-renais e cérebro. Concentrações elevadas de bilirrubina depositam-se na pele e escleróticas, fazendo com que a determinação da bilirrubina sérica não reflita a concentração do composto acumulado⁽⁵⁾.

Recentemente, além de se ter verificado que existe acumulação intracelular de BNC em células mononucleares⁽¹¹⁾, observou-se que a bilirrubina inibia não só a atividade *killer* natural, mas também a resposta proliferativa e a atividade citolítica dos linfócitos, fatos

que podem estar implicados na diminuição da resposta imunológica e a suscetibilidade à infecção manifestada por doentes com icterícia e recém-nascidos hiperbilirrubinêmicos^(12,13). Esta atividade citotóxica encontra-se diretamente relacionada com a concentração de bilirrubina e com o valor da razão molar de bilirrubina/albumina⁽²⁰⁾.

Regulação do Metabolismo dos Carboidratos, Lipídios e Proteínas

O fígado e o músculo esquelético constituem os principais locais de estoque de glicogênio. Quando a glicemia está elevada, o fígado sintetiza glicogênio. Quando a glicemia cai, o fígado utiliza o glicogênio armazenado para sintetizar glicose (glicogenólise), atuando para manter os níveis glicêmicos relativamente constante. O fígado também é o órgão mais importante para a gliconeogênese (produção de glicose pela conversão de aminoácidos, lipídios ou carboidratos simples). Todos esses processos são regulados por diversos hormônios⁽¹⁷⁾.

Os hepatócitos também sintetizam e secretam lipoproteínas de densidade muito baixa que são convertidas em outras lipoproteínas séricas (lipoproteínas de densidades baixa, intermediária e alta). Essas moléculas são a principal fonte de colesterol e carboidratos para diversos tecidos do corpo. Os hepatócitos são os principais locais de origem e excreção de colesterol, uma vez que o colesterol presente na bile é a sua única rota de excreção. O fígado é o responsável pela formação de corpos cetônicos pela transformação de acetil-coenzima A em acetoacetato, β -hidroxiacetato e acetona, em determinadas situações fisiológicas e patológicas (como na cetoacidose diabética)⁽¹⁷⁾.

Durante o catabolismo protéico, aminoácidos são desaminados formando amônia. A amônia é um composto tóxico, mesmo em níveis alcançados pelo metabolismo, sendo necessária a sua conversão em uréia, realizada, principalmente, no fígado. O fígado sintetiza os aminoácidos não-essenciais e determinadas proteínas. Com exceção das γ -globulinas, o fígado produz as proteínas plasmáticas. Dentre estas proteínas, destaca-

se por sua importância clínica a albumina, cuja dosagem sérica reflete a capacidade funcional hepática. Entretanto, outros fatores também influenciam os valores da albumina sérica, como exercícios físicos, tabagismo e hábitos alimentares vegetarianos⁽¹⁰⁾.

Armazenamento de Substâncias

O fígado é o segundo local mais importante de armazenamento de ferro, estoca também diversas vitaminas, principalmente as vitaminas A, D e B₁₂ com o objetivo de proteger o corpo da ingestão insuficiente dessas vitaminas. O armazenamento excessivo de substâncias é, geralmente maléfico ao fígado, originando patologias como a hemocromatose e a doença de Wilson (por acúmulo de ferro e cobre corporais, cujo principal local de depósito é o fígado)^(7,17).

Degradação e Excreção de Hormônios

Hipogonadismo e feminilização são comumente encontrados em pacientes cirróticos devido ao aumento da atividade estrogênica⁽⁹⁾. Tais alterações são decorrentes, em parte, da queda na metabolização de esteróides pelo fígado. Os hormônios esteróides são conjugados no fígado a fim de se tornarem mais polares (hidrossolúveis), para que sejam excretados pela urina ou pela bile. Entretanto, outros fatores elevam os níveis de estrógenos séricos nos cirróticos, como a diminuição da produção hepática de globulinas carreadoras de hormônios sexuais⁽²⁴⁾. Assim, o fígado normal, além de metabolizar e, por vezes, excretar os hormônios esteróides, ele ainda é responsável pela regulação do transporte e biodisponibilização aos tecidos desses hormônios.

O fígado desempenha relevante função no metabolismo dos hormônios tireoidianos, os quais, por sua vez, são também fundamentais para o funcionamento desse órgão e o metabolismo das bilirrubinas⁽¹⁴⁾.

Transformação e Excreção de Drogas

Medicamentos e toxinas são frequentemente convertidos a formas inativas por reações que ocorrem

nos hepatócitos. Enquanto alguns medicamentos são inativados pela ação hepática, outros são ativados ou convertidos a produtos tóxicos pela transformação hepática⁽¹⁷⁾. Drogas são geralmente metabolizadas no fígado, especificamente nos retículos endoplasmáticos lisos dos hepatócitos, em duas fases: I e II. Para a maioria das drogas, a reação da fase I é uma oxidação catalizada por citocromo P-450, citocromo b5 e NADPH citocromo c reductase. As reações importantes da fase II são a conjugação com glutation e glucuronidação⁽²⁵⁾. Através dessas transformações, as drogas tornam-se mais solúveis e são excretadas pelos rins ou são eliminadas diretamente pela bile.

Hemostasia

Grande parte dos fatores pró-coagulantes e dos inibidores da coagulação é produzida nos hepatócitos⁽¹⁵⁾. Alguns destes, entretanto, necessitam de substratos para serem produzidos, caso dos fatores II, VII, IX, X, e proteínas C e S, originados na presença da vitamina K que atua como co-fator nas reações enzimáticas⁽¹⁸⁾. Apresentamos os fatores da coagulação produzidos no fígado na Tabela 1.

Tabela 1. Fatores da hemostasia produzidos no fígado.

| | |
|--------------------------|------------------------------------|
| I (Fibrinogênio) | II (Protrombina) |
| V (Lábil) | VII (Pró-convertina) |
| VIII (Anti-hemofílico A) | IX (Anti-hemofílico B) |
| X | XI |
| XII | XIII (Estabilizador da fibrina) |
| Pré-caliceína | Cininogênio de alto peso molecular |
| Proteína C | Proteína S |
| Anti-trombina III | Plasminogênio |
| Alfa-2-antiplasmina | Alfa-2-macroglobulina |

A vitamina K atua como co-fator da enzima gamaglutamilcarboxilase, que age diretamente no ácido glutâmico, constituinte desse fator de coagulação. O resultado final é que esses fatores que dependem da

vitamina K terão em sua porção aminoterminal de 10 a 12 resíduos de ácido glutâmico que, por ação da vitamina K, se transformam em ácido gamacarboxiglutâmico. Devido a isto, essa região com maior carga elétrica negativa passa a ter capacidade de se ligar a superfícies fosfolipídicas na presença de íons de Ca^{++} , ficando a porção carboxiterminal disponível para atuação através da proteólise limitada⁽⁸⁾.

O fígado também produz moléculas fibrinolíticas e diversas citocinas que influenciam nos processos de homeostase. Assim, as funções de produção dos fatores de coagulação e fibrinolíticos e de depuração da maioria destas moléculas definem o fígado como principal órgão regulador da hemostasia.

Resposta Imune

O fígado é um importante componente do sistema imune, embora não seja classificado como um órgão de função primariamente imunológica. Componentes da resposta imune inata e adaptativa estão presentes ou são sintetizados no fígado. Os hepatócitos também sintetizam componentes do complemento e proteínas reagentes de fase aguda⁽¹⁹⁾.

Além das funções de síntese, o fígado também tem uma grande população de células residentes com importantes funções imunológicas. As células de Kupffer e macrófagos tissulares altamente móveis representam 80-90% do total de células do sistema nuclear fagocítico⁽¹⁶⁾. A principal função das células de Kupffer é remover, por fagocitose, corpos estranhos, materiais particulados, como também a captação e a detoxicação de endotoxina⁽²³⁾. Outras células do sistema imune encontradas nos sinusóides hepáticos são as células NK que demonstram citotoxicidade espontânea contra células tumorais e hepatócitos infectados por vírus^(4,19,26).

O fígado, por ser um órgão altamente vascularizado, é altamente povoado por diversas células imunes durante processos infecciosos e inflamatórios sistêmicos. Tais células podem lesar o órgão no contexto da resposta imune, mesmo não sendo ele o alvo da agressão inicial. Dessa forma, o fígado constitui

um importante sítio de regulação do sistema imune o que, de certa forma o torna mais suscetível e vulnerável à resposta imune, como em processos sépticos, por exemplo.

Avaliação da Função Hepática

Tradicionalmente avalia-se a função hepática através das dosagens séricas de albumina, tempo de protrombina e, por vezes, de bilirrubinas. Diversas conclusões podem ser obtidas através de análises laboratoriais. Entretanto, mesmo na presença de graves lesões hepáticas, a função hepática, em especial as dosagens séricas dos marcadores de função hepática, pode mostrar-se inalterada⁽³⁾ (os critérios de agressão hepática são apresentados na Tabela 2). Dessa forma, a avaliação da função e lesão hepáticas não deve incluir apenas essas dosagens e deve ser sempre correlacionada com a clínica do paciente.

Tabela 2. Critérios de agressão hepática.

Aumento superior a duas vezes o valor de referência da ALT ou da bilirrubina conjugada séricas, ou

Aumento combinado da AST, fosfatase alcalina, e bilirrubina total, desde que o resultado de pelo menos uma das dosagens seja superior a duas vezes o valor de referência

Referências Bibliográficas

1. Berk PD, Moyer C. Bilirubin metabolism and the hereditary hiperbilirrubinemias. *Semin Liver Dis* 1994; 14:321-394.
2. Blanckert N, Fevery J. Physiology and pathophysiology of bilirubin metabolism. In "Hepatology. A textbook of liver disease". Zakim D, Boyer TD, Philadelphia: WB Saunders 1990; 1:254-302.
3. Borges DR. Testes hepáticos e testes de função hepática. In "Gastroenterologia e Hepatologia: diagnóstico e tratamento". Mincis M, 2ª. Edição. São Paulo: Lemos-editorial; 1998. p:565-585.
4. Bouwens L, Wisse E. Pit cells in liver. *Liver* 1992; 12:3-9.

5. Brites D, Tiribelli C. Metabolismo das bilirrubinas. In "Doenças do fígado e vias biliares". Gayotto e Alves, Savvier: São Paulo; 2001. p 69-92.
6. Burchell B. Molecular biology of the uridine diphosphate glucuronosyl transferases. In "Hepatic transport and bile secretion: physiology and pathophysiology. Tavoloni N, Berk PD, New York: Raven Press; 1993. p. 489-499.
7. Cançado E, Barbosa E, Dias M. Doença de Wilson. In "Doenças do Fígado e Vias Biliares". Gayotto e Alves, Savvier, 2a. edição. São Paulo: Savvier; 2001. 32:377-391.
8. Chamone DAF, D'Amico EA, Villaça PR. Fígado e hemostasia. In "Doenças do fígado e vias biliares". Gayotto e Alves. 1ª. Edição. São Paulo: Savvier; 2001. p :59-68.
9. Dang YJ, Du JC, Lee SD, et al. Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in postnecrotic cirrhotic men: a matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepato-Gastroenterol* 1931; 38:531-534.
10. De Feo P, Lucidi P. Liver protein synthesis in physiology and in disease states. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:47-50.
11. Haga Y, Tempero MA, Kay D, Zetterman RK. Intracellular accumulation of unconjugated bilirubin and inhibits phytohemagglutinin-induced proliferation and interleukin-2 production of human lymphocytes. *Dig Dis Sci* 1996; 1:1468-1474.
12. Haga Y, Tempero MA, Kay D, Zetterman RK. Unconjugated bilirubin inhibits in vitro major Histocompatibility complex-unrestricted cytotoxicity of human lymphocytes. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1316:29-34.
13. Haga Y, Tempero MA, Kay D, Zetterman RK. Unconjugated bilirubin inhibits in vitro cytotoxic T-lymphocyte activity of human lymphocytes. *Biochim Biophys Acta* 1996 1317:65-70.
14. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:344-350.
15. Ichinose A, Davie EW. The blood coagulation factors: their cDNAs, genes, and expression. In " Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman E, JB Lippincott, Philadelphia. 1994. p19-54.
16. Kuiper J, Brouwer A, Knook DL, et al. Kupffer and sinusoidal endothelial cells. In " Liver: Biology and Pathobiology". Aries IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Achachter DA, Shafritz DA. 4ª. Edição. New York: Raven Press; 1994. p 791-818.
17. Kutchi HC. The gastrointestinal secretion. In " Physiology". Berne RM, Levy MN. 4ª. Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p 617-647.
18. Mann KG, Gaffney D, Bovill EG. Molecular biology, biochemistry, and lifespan of plasma coagulation factors. In " Hematology". Butler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ. 5a. edição. New York: Mc Garw-Hill; 1995. 1206-1226.
19. Martins EBG. Fígado e o sistema imunológico. In "Doenças do fígado e vias biliares". Gayotto e Alves. 1a. edição. São Paulo: Savvier; 2001. p. 93-101.
20. Meisel P, Jahr H. Influence of albumin-bound bilirubin on the antibody-dependent cellular cytotoxicity of human cells in vitro. *Biol Neonate* 1991; 60:308-13.
21. Mueller M, Jansen PLM. Molecular aspects of hepatobiliary transport. *Am J Physiol* 1997; 272:G1285-1303.
22. Oude ELF, Erferink RPJ, Meijer DKF, Kuipers F, et al. Hepatobiliary secretion of organic compounds: molecular mechanisms of membrane transport. *Biochim Biophys Acta* 1995; 421:215-268.
23. Soares EC. Fígado e hormônios. In "Doenças do fígado e vias biliares". Gayotto e Alves. 1ª. Edição. São Paulo: Savvier; 2001. p 53-57.
24. Toth CA, Thomas P. Liver endocytosis and Kupffer cells. *Hepatology* 1992; 16:255-266.
25. van Bezooijen CF. Influence of age-related changes in rodent liver morphology and physiology on drug metabolism - a review. *Mech Ageing Dev* 1984; 5:1-22.
26. Vanderkerken K, Bouwens L, De NW, et al. Origin and differentiation of hepatic natural killer cells (pit cells). *Hepatology* 1993; 18:919-925.

Bilirrubina Delta

Delta Bilirrubin

Vivianne Mello

Hospital Espanhol; Salvador, BA, Brasil. E-mail: viviannemello@uol.com.br

A bilirrubina delta é uma fração da bilirrubina total ligada fortemente à albumina, que forma, junto com a fração conjugada, a chamada bilirrubina direta. Nem todos os métodos laboratoriais estão aptos a medir esta fração, e a sua não mensuração pode levar a erros de interpretação. Seu conhecimento é fundamental para a compreensão do mecanismo de excreção de bilirrubinas em processos obstrutivos biliares, e também pode ser um indicador do funcionamento hepático. **Palavras-chave:** bilirrubina delta, colestase, obstrução biliar.

Delta bilirubin is a fraction of total bilirubin strongly linked to albumin that forms with the conjugated fraction, the so called direct bilirubin. Not all methods of measurement can measure this fraction, and this may induce mistakes in interpretation. It's very important to know this fraction for comprehending the bilirubin excretion mechanism in obstructive biliar diseases, and it can also be an indicator of hepatic function.

Key words: delta bilirubin, cholestasis, biliar obstruction.

Bilirrubina Delta

Em 1966, Kuenzle, usando uma coluna de cromatografia, identificou uma quarta fração da bilirrubina, a qual ele nomeou de bilirrubina delta⁽³⁾. Em 1981, com um procedimento líquido-cromatográfico de alta performance (HPLC), Lauff re-descobriu a bilirrubina delta, determinando que esta estaria fortemente ligada à albumina. Foram então separadas 4 frações de bilirrubina: não conjugada (alfa), monoconjugada (beta), bi-conjugada (gama) e a delta, que se encontrava sempre ligada à albumina. Como as outras frações se desligaram da fração protéica associada, era evidente que a ligação desta quarta fração à proteína seria diferente⁽⁵⁾. Vários estudos mostraram que esta fração estaria presente em indivíduos com hiperbilirrubemia conjugada, mas não naqueles com hiperbilirrubinemia não conjugada exclusivamente.

Foi determinada a seguinte forma para a bilirrubina total:

Bilirrubina total = bilirrubina não conjugada + bilirrubina conjugada + Bilirrubina delta

Onde: Bilirrubina não conjugada = bilirrubina indireta, bilirrubina direta = Bilirrubina conjugada + bilirrubina delta.

A maioria dos métodos de mensuração utiliza o diazo-reagente, mensurando a bilirrubinas indireta e direta. Dessa forma, não podemos avaliar adequadamente a presença de colestase, já que a bilirrubina direta é formada pelo somatório da bilirrubina conjugada com a bilirrubina delta. Dentre os métodos de mensuração de bilirrubina disponíveis no mercado, a cromatografia líquida de alta performance (HLPC) e a química secca são os mais indicados por permitirem a diferenciação da fração delta⁽⁴⁾.

A presença da fração delta em pacientes com obstrução biliar intra ou extra-hepática, indica que a habilidade de alterar a excreção biliar associada à capacidade de conjugar a bilirrubina são condições necessárias para o aparecimento da fração ligada à albumina. A avaliação de seu comportamento após a resolução de processos obstrutivos demonstrou que a delta bilirrubina constitui uma proporção considerável da bilirrubina total (36,6%), e um rápido aumento na sua proporção pode predizer a eficácia da drenagem biliar⁽²⁾.

Já foi demonstrado que em pacientes com insuficiência hepática aguda há uma queda progressiva na fração delta, indicando que ela pode ser indicadora de uma boa capacidade de síntese hepática⁽⁶⁾.

A bilirrubina delta tem a meia-vida da albumina (19 dias). Essa meia vida é maior que a das outras frações. A porcentagem da fração delta em quadros obstrutivos parece refletir o tempo do processo, e ela pode ser responsável pela lenta resolução da icterícia após resolução da obstrução. Isso explica também o fato de que, após a resolução de um processo obstrutivo hepático, o soro pode permanecer icterico mesmo após o desaparecimento da bilirrubinúria, pois a fração ligada à albumina não é filtrada pelo glomérulo⁽⁶⁾.

Alguns estudos vêm avaliando a bilirrubina delta como um teste de função hepática e mesmo um marcador de rejeição após transplante de fígado. Em pacientes com bom funcionamento do enxerto, ela pode aumentar até 65% no 30º dia pós-transplante, enquanto que naqueles com mau funcionamento, seu aumento é menor que 40%, havendo queda progressiva nos casos que evoluíram com óbito⁽¹⁾.

São necessários outros estudos para avaliar o real papel da bilirrubina delta em doenças obstrutivas biliares e processos parenquimatosos, mas certamente este um exame de baixo custo e que pode ter muita utilidade nessas patologias.

Referências Bibliográficas

1. Cherruau B, Nguyen-Dai D, Calmus Y, et al. Évolution du rapport delta bilirubine/bilirubines conjuguées dans le sérum après transplantation hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:370-5.
2. Kozaki N, Shimizu S, Higashijima H, et al. Significance of serum delta-bilirubin in patients with obstructive jaundice. *J Surg Res* 1998;79:61-5.
3. Kuenzle C, Somerhalder M, Rutner J, and Maier C. Separation and quantitative estimation of four bilirubin fractions from serum and three bilirubin fractions from bile. *J Lab Clin Med* 1966;67:282-93.
4. Laterza O, Smith C, Wilhite T, et al. Accurate direct spectrophotometric bilirubin measurement combined with blood gas analysis. *Clinica Chimica Acta* 2002;323:115-20.
5. Lauff JJ, Kasper ME, Ambrose RT. Separation of bilirubin species in serum and bile by high-performance reversed-phase liquid chromatography. *J chromatogr* 1981;226:391-402.
6. Weiss J, Gautam A, Lauff J, et al. The clinical importance of a protein-bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. *N Eng J Med* 1983;309:147-50.

Colestase

Cholestasis

Angelo Alves de Mattos

Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre, Serviço de Gastro-Hepatologia;
Porto Alegre, RS; Brasil. E-mail: hmb@santacasa.tche.br

A colestase se caracteriza por uma diminuição do fluxo biliar normal, pode ter etiologia intra ou extra-hepática, e seu diagnóstico é feito por história clínica, exame físico, avaliação laboratorial e de imagens, e em casos necessários por biópsia hepática. O tratamento depende da etiologia.

Palavras-chave: colestase, hepatite, obstrução biliar.

Cholestasis is an alteration of the normal biliary flux, and can be extra or intra hepatic. Its diagnostics is done by clinical history, laboratorial and image examens, and when necessary, hepatic biopsy. Treatment will depends on etiology.

***Key words:** cholestasis, hepatitis, biliary obstruction.*

Colestase

A colestase é um estado caracterizado por uma diminuição do fluxo biliar normal. Clinicamente, o sintoma capital é o prurido. Laboratorialmente é traduzida por um aumento da fosfatase alcalina (usualmente em níveis superiores a três vezes o limite superior da normalidade). Morfologicamente é representada por alteração da membrana canalicular e sinusoidal, resultando em injúria aos componentes subcelulares do hepatócito.

Na década passada houve um impressionante crescimento do conhecimento da fisiologia biliar, tanto no concernente aos mecanismos de transporte normais, quanto no que diz respeito às alterações existentes, mormente no que tange aos aspectos de sua caracterização molecular.

Diversas são as complicações que podem advir da presença de um quadro colestatóico. No entanto, nesta abordagem foram pinçadas algumas, que freqüentemente ocorrem, atormentando tanto o paciente quanto o clínico, quando de seu tratamento. Assim, são enaltecidos os manejos do prurido, da dislipidemia e da doença óssea.

O prurido traz um impacto negativo na qualidade de vida do paciente. De causa desconhecida, tem com

freqüência uma terapia pouco consistente e, quando grave, pode ser, por si, uma indicação de transplante hepático.

A dislipidemia é um selo da colestase crônica, em que há aumento dos lipídios totais, envolvendo particularmente os fosfolipídios e o colesterol total. O papel prognóstico do seu manejo específico ainda permanece pouco claro.

A osteodistrofia hepática, provavelmente relacionada à osteoporose ou à osteomalácea, tem mecanismo patogênico incerto (provavelmente multifatorial) e, portanto, um approach terapêutico pouco claro. Por isso, muitas vezes é negligenciada pelo clínico, o que pode levar a sérias conseqüências na evolução da doença.

Pelas incertezas expostas, entendemos que o tratamento das manifestações da colestase seja um assunto intrigante, que, em muito, irá aguçar a inquietude intelectual dos leitores.

Transporte dos Ácidos Biliares

Biliary Salts Transportantion

Gilda Porta

Instituto da Criança, Complexo Hospital das Clínicas da USP; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: gildaporta@gmail.com

Os sais biliares são sintetizados por hepatócitos, e absorvida em sua maior parte pelos intestinos. Seu transporte é feito através de proteínas. Deficiências enzimáticas específicas podem gerar quadros colestáticos.

Palavras-chave: Sais biliares, enzimas transportadoras, colestase.

The biliary salts are synthesized by hepatocits, and absorbed in its majority by the intestines. Its transport is done by proteins. Enzymatic defects may generate cholestasis.

Key words: biliary salts, transporters enzymes, cholestasis.

Transporte dos Ácidos Biliares

Os sais biliares representam os principais solutos orgânicos da bile e são sintetizados pelos hepatócitos. A bile é iso-osmótica quando comparada ao plasma, e os sais biliares estão numa concentração maior do que 1000 vezes, ocorrendo um transporte ativo pelos hepatócitos contra um gradiente de concentração. O total de sais biliares em adultos humanos corresponde a 50-60 mmol/kg, ou seja, 3-4g, e fica estocado na vesícula biliar durante o jejum. A grande maioria dos sais biliares são reabsorvidos no intestino delgado por uma combinação de absorção sódio-independente no intestino proximal e absorção ativa sódio dependente no íleo distal. Os sais biliares absorvidos retornam ao fígado pela circulação portal e é re-secretado na bile. Esta circulação entero-hepática eficiente faz com que o pool de sais biliares circule 6-10 vezes nas 24 horas, resultando numa secreção diária de sais biliares de 20-40 gramas e excreção fecal de 0,5g. Esta perda é compensada pela síntese *de novo* dos sais biliares a partir do colesterol, o que contribui com menos de 3% dos sais biliares secretados na bile hepática. A ligação intrínseca entre a absorção intestinal dos sais biliares, a síntese dos sais biliares, a degradação do colesterol ocorre porque os sais biliares hidrofóbicos estimulam as proteínas ligadoras de sais biliares na

região ileal e inibem 7 α -hidroxilase colesterol (CYP7A1) através da ação dos receptores FRX (receptor farnesoide X) ou BAR (receptor de sais biliares). Através deste mecanismo os sais biliares podem regular a homeostase do colesterol e a circulação entero-hepática. Alterações no transporte de sais biliares resultam em doenças colestáticas de origem genética e adquirida.

O sistema de formação, secreção e reabsorção dos sais biliares têm proteínas transportadoras hepatobiliares que estão localizadas na membrana basolateral dos hepatócitos e são responsáveis pela captação dos sais biliares. Esta captação é mediada por proteínas co-transportadoras de Na⁺ dependente como taurocolato (NTCP) e por polipeptídeos sódio independentes que transportam ânions orgânicos, incluindo bilirrubina e sais biliares (OATP-A, OATPC, OATP8). Após a 1^a fase, dá-se o transporte dos sais biliares, onde proteínas transportadoras estão localizadas na membrana canalicular e são responsáveis pela secreção dos sais biliares, fosfatidilcolina, colesterol e glutatião, além da excreção de drogas e toxinas. Estas proteínas são: bomba de exportação de sais biliares (BSEP) que pertence a superfamília ATP-ligante transportadora (ABC11), translocador de fosfatidilcolina MDR3 (ABCB4), transportador de ânions orgânicos multi específicos MRP2 (ABCC2), e

transportador multi-drogas MDR1 (ABCB1). Os transportadores de anions orgânicos MRP3 (ABCC3), MRP4 (ABCC4) e MRP1 (ABCC1) têm baixa expressão em fígados normais e estão muito expressos na colestase. Tanto o MRP3 e MRP4 são capazes de transportar ácidos biliares conjugados para fora do hepatócito. Outra proteína de destaque é FIC1 (ATP8B1) que é uma translocase aminofosfolípide. A regulação destas proteínas que controlam os sais biliares é geneticamente determinada.

Na colestase há diminuição da atividade do BSEP e aumento da concentração de sais biliares intracelular. Os sais biliares servem como ligantes para FXR que forma um heterodímero com receptores XR (RXR) e se transloca ao núcleo das células. Estes heterodímeros ativam a transcrição dos genes BSEP e SHP-1. O SHP-1 antagoniza a expressão de enzimas biossintéticas de ácidos biliares como CYP7A1 e CYP8B1 e o transportador NTCP. Além disso, as células de Kupffer produzem TNF- α e interleucina β 1, durante a colestase, e via c-Jun N terminal quinase dependente (JNK), reduzem a expressão de NTCP e CYP7A1. Há também evidências de que a transcrição MRP3 mediado por

receptor de fígado homólogo (Lrh-1) aumenta a via de sinalização do TNF- α . Assim, aumentando as concentrações de sais biliares, a síntese *de novo* está reduzida, a captação está prejudicada e a secreção através da membrana canalicular basolateral está estimulada. Em consequência, as concentrações de sais biliares intracelulares permanecem controladas e limitadas.

A reabsorção dos sais biliares se dá 90 % no íleo terminal, onde há uma proteína apical transportadora sódio dependente de ácido biliar (ASBT) e uma intracelular.

O espectro de doenças causadas pelos defeitos de proteínas transportadoras ABC é bem diverso e inclui doenças hepáticas, todas geneticamente determinadas: colestases familiares progressivas, colestase recorrente intra-hepática benigna, colestase intra-hepática da gravidez, cálculos biliares intra-hepáticos, fibrose cística, adrenoleucodistrofia e síndrome de Dubin-Johnson (Tabela 1).

As colestases familiares progressivas constituem um grupo de doenças autossômicas recessivas caracterizada pelo seu início com colestase na grande maioria das vezes na primeira década de vida.

Tabela 1. Colestases genéticas.

| Doença | Gene | Proteína | Fenótipo |
|----------------------------------|-------------------|------------------------|--|
| PFIC1 | ATP8B1 ATP-ase | FIC1 tipo P | Colestase recorrente, depois persistente, diarreia, pancreatite, prurido, bile granular grosseira, GGT normal |
| Colestase recorrente benigna | ATP8B1 | FIC1 tipo P ATP-ase | Episódios recorrentes colestase, esteatorréia, perda de peso, GGT normal |
| PFIC2 | ABCB11 | BSEP | HNN, colestase progressiva, baixa estatura, prurido, proliferação de ductos biliares, fibrose portal, bile amorfa ME, fibrose portal, GGT normal |
| PFIC 3 | ABCB4 | MDR3 | Colestase, hip.portal, proliferação extensa ductos biliares, fibrose periportal, GGT elevada |
| Colestase da gravidez | ABCB4 | MDR3 | Colestase no 1º trimestre de gravidez, GGT elevada, alta perda fetal |
| HNN de cel. gigantes | AKR1D1 | 5 β redutase | Colestase intra-hepática, hepatite de céls. gigantes, GGT normal ou elevada |
| Colestase crônica intra-hepática | HSD3B7 | C27-3 β -HSD | Colestase intra-hepática, GGT normal ou elevada, ac. biliares diminuídos |

| Doença | Gene | Proteína | Fenótipo |
|---|-------------|------------------------|---|
| HNN de cel. gigantes | CYP7B1 | CYP7B1 | Colestase intra-hepática, hepatite de céls. gigantes, GGT normal ou elevada |
| S. Alagille | JAG1 | JAG1 | S. ALAGILLE |
| S. Dubin Johnson | ABCC2 | MRP2 | Icterícia com BD elevada |
| D. Wilson | ATP7B | ATP7B | Hepatite aguda, hepatite fulminante, doença neurológica, anel de Kayser Fleischer positivo |
| Hipercolanemia familiar | BAAT | BAAT | Aumento dos ac. Biliares, prurido intenso, má absorção, raquitismo, falência de crescimento, coagulopatia |
| S. Aagenaes | LCS1 | LCS1 | Colestase episódica, linfedema, GGT normal |
| Fibrose cística | CTFR | CTFR | Colestase, insuficiência respiratória, cirrose, cálculos biliares |
| Colangite esclerosante neonatal, ictiose | CLDN1 | CLDN1 | Colangite esclerosante neonatal, ictiose, leucócitos com vacúolos, e alopecia |
| Artrogripose, disfunção renal, colestase | VPS33B | VPSS33B | |
| Fibrose hepática congênita | TJP2 | Pproteína junção forte | |
| Fibrose hepática congênita | BAAT | BAAT | |
| Fibrose hepática congênita | EPHX1 | Hidrolase epoxide | |
| Doença policística renal autossômica recessiva | PKHD1 | Fibrocistina | |
| Doença policística renal autossômica dominante | PRKCSH | Hepatocistina | |
| Cirrose na infância dos índios norte americanos | CIRH1A | Cirhina | |

Diagnóstico e Tratamento da Esteato-Hepatite Não Alcoólica

Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis

Helena Cortez-Pinto

Serviço de Gastrenterologia do Hospital de Santa Maria, Centro de Nutrição e Metabolismo do Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Lisboa, Portugal. E-mail: hlcortezpinto@netcabo.pt

A esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) é parte de um espectro de doença, o fígado gordo não-alcoólico (FGNA), que vai da esteatose simples à cirrose, sendo a causa mais frequente de elevação das aminotransferases. A maioria dos doentes está assintomática. A ecografia abdominal, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética de espectroscopia podem informar sobre o grau de esteatose. A biopsia hepática é ainda o *gold standard* para estabelecer o diagnóstico. O tratamento baseia-se nas alterações do estilo de vida. Os agentes sensibilizadores à insulina como a metformina e as glitazonas parecem ser eficazes.

Palavras-chave: esteatose hepática, esteato-hepatite, síndrome metabólica.

Nonalcoholic steatohepatitis is part of a disease spectrum, nonalcoholic fatty liver disease, ranging from simple steatosis to cirrhosis, which is the most frequent cause of abnormal liver tests. The majority of patients with NAFLD/NASH are asymptomatic. Imaging studies can inform about the degree of steatosis. Liver biopsy is still the gold standard for the diagnosis of NASH. The hallmark of treatment is life-style intervention. Insulin-sensitizing agents like metformin and glitazones seem to be effective.

Key words: hepatic steatosis, esteato-hepatitis, metabolic syndrome.

A esteatose hepática tem recebido nos últimos anos uma grande atenção, o que pode ser explicado pelo fato da esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) ser cada vez mais reconhecida como uma condição que pode potencialmente levar a fibrose avançada e cirrose. Foi estimado recentemente que quase 30 milhões de indivíduos nos EUA sofrem de fígado gordo não alcoólico (FGNA) e que a cirrose associada ao FGNA pode corresponder a 14% das causas de transplante hepático⁽⁴⁾.

Diagnóstico

A maioria dos doentes com FGNA/EHNA estão assintomáticos apresentando-se por aminotransferases elevadas⁽²²⁾. Alguns doentes têm queixas de fadiga, intolerância ao exercício ou uma dor abdominal vaga e inespecífica no quadrante superior direito⁽²⁰⁾. O exame clínico pode ser normal, apesar de frequentemente existir hepatomegalia. Estigmas da síndrome

metabólica, como a obesidade centrípeta, hipertensão e *acanthosis nigricans* podem estar presentes⁽²⁰⁾.

As provas hepáticas, as aminotransferases, apesar de úteis, têm pouca sensibilidade e especificidade para estabelecer o diagnóstico de EHNA, encontrando-se todo o espectro do FGNA (incluindo a EHNA avançada e a cirrose hepática) em indivíduos com aminotransferases normais⁽²¹⁾. Para avaliar a resistência à insulina, o melhor método é provavelmente o HOMA (homeostasis model assessment), apesar de ser controverso qual o melhor *cut-off* para definir resistência à insulina.

Quanto aos estudos de imagem, a ecografia abdominal, a tomografia computadorizada ou mesmo a ressonância magnética de espectroscopia, podem informar acerca do grau de esteatose, mas dão pouca informação no que respeita à atividade necro-inflamatória e à fibrose. Conseqüentemente, a biopsia hepática é ainda o *gold standard* para estabelecer o diagnóstico de EHNA⁽²⁾, tendo sido definido em 2005

pela *NASH clinical research network* um sistema de classificação em que cada aspecto histológico é pontuado, sendo que uma soma ≥ 5 estabelece o diagnóstico de EHNA, enquanto < 3 o exclui⁽¹⁵⁾. No entanto, Ratziu et al. demonstraram que os aspectos patológicos do FGNA podem apresentar uma variabilidade marcada, potencialmente mudando o diagnóstico e o estadiamento⁽²⁴⁾. Têm sido propostos vários índices para identificar doença avançada/fibrose, nomeadamente o HAIR (hipertensão, ALT e HOMA)⁽¹²⁾ e o BAAT (índice de massa corporal, idade, ALT e triglicérides)⁽²⁵⁾. Têm também sido desenvolvidos algoritmos de marcadores bioquímicos para prever a atividade inflamatória e a fibrose hepática no FGNA⁽²⁴⁾. Na minha opinião, a biopsia hepática deve realizar-se apenas em casos seleccionados, após um período de aconselhamento dietético e de exercício, sendo sempre discutido previamente com o doente quais os benefícios da sua realização.

Tratamento

As estratégias para o tratamento da EHNA, baseiam-se na identificação e tratamento das condições metabólicas associadas como a diabetes e dislipidemia, na melhoria da resistência à insulina através do emagrecimento, exercício ou fármacos, e no uso de agentes hepatoprotectores como os anti-oxidantes para proteger o fígado⁽¹⁾.

O ponto crucial do tratamento é a alteração do estilo de vida para promover o emagrecimento, e implementar o exercício regular. De fato, um estudo piloto de 23 doentes sugeriu que as intervenções dietéticas (com aconselhamento intensivo nutricional durante um ano) são eficazes em melhorar os aspectos histológicos na EHNA⁽¹⁴⁾. Outras estratégias para emagrecimento, como a cirurgia bariátrica na obesidade mórbida, parecem ter um efeito benéfico não só nos aspectos da SM como também nos aspectos histológicos da EHNA^(3,11,18).

Os agentes sensibilizadores à insulina como a metformina e as glitazonas mostraram ser eficazes^(5,19,23). Um ensaio randomizado de metformina versus vitamina E ou dieta demonstrou melhoria bioquímica e histológica

com a metformina⁽⁵⁾. Também um estudo no modelo animal, revelou que a pioglitazona podia diminuir a esteatose e a fibrose, reduzindo também os níveis de TNF- α , TGF- β e procologénio, o que poderia ser útil nos doentes com EHNA⁽²⁶⁾.

A utilização de suplementos dietéticos ou probióticos pode também vir a ter um papel no tratamento da EHNA. De fato, Loguercio et al. num pequeno estudo não controlado em doentes com EHNA verificou melhoria nas enzimas hepáticas nos doentes tratados com probióticos⁽¹⁷⁾. Num outro estudo, verificou-se que a suplementação prolongada com ácidos gordos n-3 poli-insaturados melhorou a esteatose hepática em doentes com FGNA⁽⁷⁾.

Outro fármaco potencialmente útil é o ácido urso-desoxicólico (AUDC), que possui vários mecanismos de ação que podem ser benéficos na EHNA. No entanto, o estudo controlado com placebo de Lindor et al.⁽¹⁶⁾, em 166 doentes com EHNA tratados com a dose de 13-15 mg/Kg/dia durante 2 anos, verificou melhoria das aminotransferases e da histologia no grupo tratado, apesar desta melhoria ter sido verificada também no grupo placebo, pelo que não ficou demonstrada a sua eficácia. Recentemente, um estudo de Yokohama sugeriu que o losartan, um antagonista do receptor da angiotensina II receptor inibia a fibrose hepática através da inativação das células hepáticas estreladas na EHNA⁽¹³⁾, podendo ser útil nos doentes com hipertensão. Deve também ser feito o controlo da dislipidemia e, quando indicado terapêutica farmacológica hipolipemiante, tendo-se demonstrado que não havia risco na utilização de estatinas na EHNA⁽⁹⁾.

Existem outros fármacos cujo papel na EHNA não foi ainda investigado mas que pelas suas características poderão vir a ser ensaiados, como é o caso do Rimonabant, que é um bloqueador seletivo dos receptores dos canabinóides-1 (CB1), que mostrou recentemente reduzir o peso e o perímetro abdominal e ainda melhorar o perfil de vários fatores de risco metabólico em doentes com excesso de peso ou obesos que têm dislipidemia⁽¹⁰⁾.

Doentes com cirrose descompensada por EHNA devem ser considerados para transplantação hepática, apesar de se verificar uma alta taxa de recorrência no pós-transplante^(6,8).

Referências Bibliográficas

1. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006;82:315-22.
2. Ahmed S, Leo MA, Lieber CS. Interactions between alcohol and beta-carotene in patients with alcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1994;60:430-6.
3. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006;101:368-73.
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
5. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A Randomized Controlled Trial of Metformin versus Vitamin E or Prescriptive Diet in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-90.
6. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:686-93.
7. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1143-51.
8. Carson K, Washington MK, Treem WR, Clavien PA, Hunt CM. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis in a liver transplant recipient. *Liver Transplantation and Surgery* 1997;3:174-6.
9. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-92.
10. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
11. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647-54.
12. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
13. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Yokohama S, Tamonk K, Sato Y. Diagnostic significance of measuring TGF-B1 level and effect of alfa tocopherol in patients with NASH (Abstract). *Gastroenterology* 1997;112:A1278.
14. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-81.
15. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
16. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
17. Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2144-6.
18. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005;242:610-7; discussion 8-20.
19. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
20. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:326-35.
21. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005;15:310-5.
22. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem* 2005;38:203-17.
23. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-96.
24. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-906.
25. Ratziu V, Giral P, Charlotte F. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
26. Uto H, Nakanishi C, Ido A, Hasuike S, Kusumoto K, Abe H, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, pioglitazone, inhibits fat accumulation and fibrosis in the livers of rats fed a choline-deficient, l-amino acid-defined diet. *Hepatol Res* 2005.

Patogênese da Cirrose Biliar Primária e Colangite Esclerosante Primária

Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis

Paulo Lisboa Bittencourt

Hospital Português; Salvador, BA, Brasil. E-mail:plbbr@uol.com.br

A cirrose biliar primária (CBP) e a colangite esclerosante primária (CEP) são doenças colestáticas do fígado que exibem como característica comum lesão de células e ductos biliares mediada por linfócitos T. A CBP é uma doença colestática crônica progressiva, secundária à inflamação e destruição dos ductos biliares interlobulares, com formação de granulomas, levando à ductopenia, cirrose e insuficiência hepática. A CEP é uma hepatopatia colestática crônica, caracterizada por inflamação e fibrose de ductos biliares intra e extra-hepáticos. Acredita-se que fenômenos de auto-imunidade estejam envolvidos na patogênese destas doenças. **Palavras-chave:** cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite auto-imune.

Palavras-chave: cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, auto-imunohepatite.

Primary biliary cirrhosis and auto-immune hepatitis are cholestatic liver diseases. Both have ductal and cellular lesion mediated by T lymphocytes. The biliary primary cirrhosis is a chronic cholestatic disease that leads to granulomas formation, ductopenia and cirrhosis. Primary sclerosing cholangitis is characterized by ductal inflammation and fibrosis. Probably these diseases are mediated by autoimmunity phenomena.

Key words: primary biliary cirrhosis, sclerosing primary cholangitis, autoimmune hepatitis.

A cirrose biliar primária (CBP) e a colangite esclerosante primária (CEP) são doenças colestáticas auto-imunes do fígado que exibem como característica comum lesão de células e ductos biliares mediada por linfócitos T^(9,11). Muito embora a natureza auto-imune dessas doenças seja presuntiva, várias evidências indiretas sustentam sua caracterização como doença auto-imune, incluindo presença de: 1) predisposição genética aumentada associada aos genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC): HLA-DR e DQ e a outros genes não-MHC associados à resposta imune; 2) associação com outras doenças auto-imunes; 3) hipergamaglobulinemia as custas de IgG ou IgM; 4) auto-anticorpos circulantes anti-núcleo (AAN), anti-músculo liso (AAML), anti-mitocôndria (AAM) e anti-citoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear (p-ANCA); 5) infiltrado inflamatório no órgão (célula)-alvo de lesão composto por células T CD4 e CD8 com marcadores de ativação; 6) clones de células T reativas em sangue periférico e em parênquima hepático

que exibem atividade proliferativa frente aos epitopos de células B reconhecidos pelos auto-anticorpos circulantes; 7) resposta variável ao tratamento imunossupressor^(9,11).

A cirrose biliar primária (CBP), também conhecida como colangite destrutiva crônica não supurativa, é uma doença colestática crônica progressiva, secundária à inflamação e destruição dos ductos biliares interlobulares, com formação de granulomas, levando à ductopenia, cirrose e insuficiência hepática. A doença acomete mais frequentemente mulheres a partir da 5^a década de vida⁽⁹⁾. A prevalência estimada da doença varia de 22 a 240 casos por milhão de habitantes, sendo mais freqüente em populações de ascendência norteamericana e em familiares de primeiro grau de pacientes com CBP, onde se observa freqüência de CBP oscilando entre 1 e 6%^(1,12,13).

Maior predisposição genética à CBP foi associada ao HLA-DR8 em pacientes europeus e japoneses, codificado pelo alelo DRB1*0801 e em pacientes

britânicos ao alelo GG do gene CTLA4 e ao alelo TNF2 do gene que codifica o fator de necrose tumoral alfa (TNFA). No entanto, estas associações, embora significantes, foram observadas em apenas 20% a 50% dos pacientes com CBP estudados⁽⁸⁾. No Brasil, não foi observada nenhuma associação da doença com HLA-DR, DQ, TNFA e CTLA4⁽⁴⁾.

O anticorpo antimitocôndria (AAM) é o principal marcador sorológico da doença estando presente em 90 a 100% dos casos de CBP, a depender do método empregado para sua detecção⁽⁹⁾. Os principais antígenos-alvo do AAM são as subunidades E2 do complexo piruvato desidrogenase (PDC-E2), alfacetoglutarato desidrogenase (OGDC-E2) e alfacetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCOADC-E2), localizados no domínio lipóico da membrana interna da mitocôndria (Figura 1). O AAM reconhece um peptídeo linear comum EIETDK da PDC-E2, OGDC-E2 e BCOADC-E2, também reconhecido por linfócitos T infiltrantes (Figura 2). Empregando-se anticorpos monoclonais anti-PDC-E2, evidenciou-se por microscopia confocal aumento na expressão de PDC-E2 no epitélio biliar de pacientes com CBP⁽⁹⁾, não se sabe até o momento se essa expressão é decorrente de expressão aberrante de PDC-E2 ou de PDC-E2 anômala ou de outro antígeno (bacteriano, micobacteriano ou viral) com reatividade cruzada pra PDC-E2^(1,4,8,9-13). Esta última hipótese tem estimulado as investigações acerca da possível etiologia infecciosa da CBP, sustentada por alguns dados epidemiológicos favoráveis⁽⁷⁾. Alguns agentes

desencadeantes foram aventados, incluindo antígenos mitocondriais de bacilos Gram-negativos e Gram-positivos, enterobactérias, retrovírus e *Mycobacterium gordonae*. Um modelo hipotético sobre a patogenia da CBP é apresentado na Figura 3.

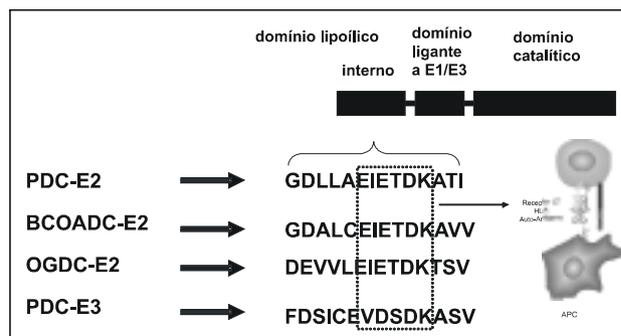
A colangite esclerosante primária (CEP) é uma hepatopatia colestática crônica, caracterizada por inflamação e fibrose de ductos biliares intra e extra-hepáticos, apresentando curso clínico variável e progressão lenta para a cirrose⁽¹¹⁾. Aproximadamente 15 a 30% dos pacientes podem desenvolver colangiocarcinoma como complicação da doença. A prevalência estimada da doença varia de 2 a 7 casos por 100.000 habitantes, sendo mais freqüente em adultos jovens do sexo masculino. A associação da CEP com doença inflamatória intestinal é observada em 70-100% dos casos. Auto-anticorpos (AAML e AAN) podem ser detectados em títulos baixos em 30% dos casos. O anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo com padrão perinuclear (pANCA) é observado em 88% dos pacientes com CEP, mas não é específico para a doença podendo também ser identificado em pacientes com DII isolada e CBP⁽¹¹⁾. Maior susceptibilidade genética a doença foi associada aos antígenos HLA-B8, DRB1*0301; DRB1*1301, HLA-DQB1*0601 e ao alelo TNF2 no Reino Unido e na Escandinávia⁽⁵⁾. No Brasil foi encontrada apenas associação com o alelo DRB1*1301 em adultos e crianças com CEP. Não foi encontrada associação com os genes TNFA, CTLA4 e MICA^(2,3).

Figura 1. Reatividade do AAM e a cirrose biliar.

| Reatividade do AAM ao Immunoblotting | | |
|--------------------------------------|----------------|---------------|
| | Peso Molecular | % reatividade |
| PDC-E2 | 70-74 | 90-95 |
| PDC-E3 (protein X) | 50-52 | 90-95 |
| PDC-E1 α | 41 | 40-60 |
| PDC-E1 β | 36 | <10 |
| OGDC-E2 | 48-52 | 65-85 |
| BCOADC-E2 | 52-56 | 50-55 |

Adaptado de Bassendine 1998

Figura 2. Epitopos reconhecidos pelo AAM na cirrose biliar primária.



Adaptado de Tanaka et al., 1999

Figura 3. Modelo hipotético sobre a patogenia da cirrose biliar primária.

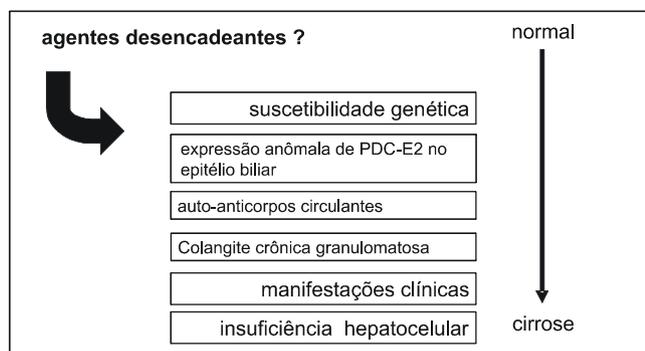


Figura 4. Patogênese da colangite esclerosante primária.

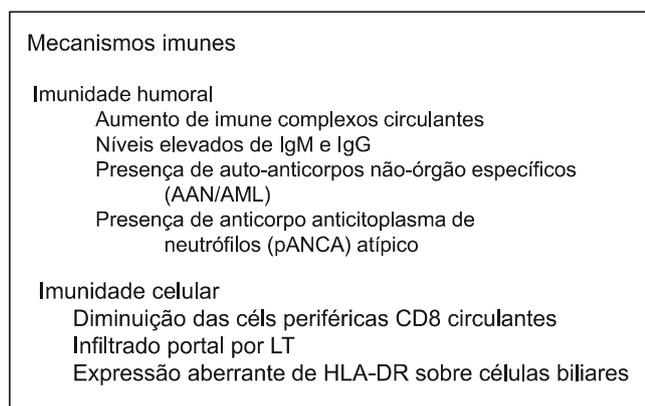
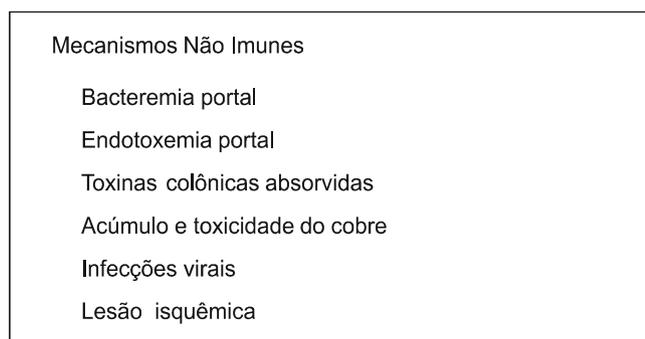


Figura 5. Patogênese da colangite esclerosante primária.



O infiltrado portal periductal observado nos pacientes com CEP é constituído por LT ativados, com fenótipo preponderantemente CD4, notando-se células CD8 nas áreas de interface. O conhecimento acerca dos possíveis auto-antígenos envolvidos no desencadeamento da doença é escasso. O envolvimento de agentes infecciosos não pode ser descartado, visto que o mesmo aspecto colangiográfico da doença pode estar associado à imunodeficiências primárias e à infecção por CMV e *Cryptosporidium* em portadores de HIV⁽¹⁻¹³⁾.

Acredita-se que mecanismos imunes (expressão aberrante de HLA-DR em células biliares e alterações imunorregulatórias) e não imunes (bacteremia e endotoxemia portal) possam estar envolvidos na patogênese da doença (Figuras 4 e 5)⁽⁹⁾.

Referências Bibliográficas

- Bittencourt PL, Farias AQ, Abrantes Lemos CP, Gonçalves LL, Gonçalves PL, Magalhães EP, Carrilho FJ, Laudanna AA, Caçado ELR. Prevalence of immune disturbances and chronic liver disease in family members of patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 873-878.
- Bittencourt PL, Marin AC, Porta G, ELR Caçado ELR, Miura IK, Carrilho FJ, Kalil J, Goldberg AC. Associação da colangite esclerosante primária com alelos do complexo principal de histocompatibilidade e do Gene CTLA-4. *GED* 2005; 24: S41.
- Bittencourt PL, Palácios SA, Cancado EL, Carrilho FJ, Porta G, Kalil J, Goldberg AC. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis in Brazil is associated with HLA-DRB1*13 but not with tumour necrosis factor alpha -308 promoter polymorphism. *Gut*. 2002; 51: 609-10
- Bittencourt PL, Palácios SA, Farias AQ, Abrantes-Lemos CP, Caçado ELR, Carrilho FJ, Laudanna AA, Kalil J, Goldberg AC. Analysis of major histocompatibility complex and CTLA-4 alleles in Brazilian patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1061-1066.
- Donaldson PT. Role of genetics in immunopathogenesis. In: Dienes HP; Leuschner U, Lohse AW, Manns MP (ed). *Autoimmune Liver Disease*. Falk Symposium 142. Dordrecht: Springer Verlag 2005; 127-139.
- Hashimoto E, Lindor KD, Homburger HA, Dickson ER, Czaja AJ, Wiesner RH, Ludwig J. Immunohistochemical characterization of hepatic lymphocytes in primary biliary cirrhosis in comparison with primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 1050-1055.

7. Haydon GH & Neuberger J. PBC: An infectious disease. *Gut* 2000; 8: 586-588
8. Jones DEJ, Donaldson PT. Genetic factors in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*, 2003; 7: 841–864.
9. Kaplan MM & Gershwin. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1261-73.
10. Mao TK & Gershwin ME. Induction and destruction phases of primary biliary cirrhosis. In: Dienes HP; Leuschner U, Lohse AW, Manns MP (ed). *Autoimmune Liver Disease. Falk Symposium 142*. Dordrecht: Springer Verlag 2005; 91-104.
11. Mendes FD, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2004 8:195–211
12. Parikh-Patel A, Gold E, Mackay IR, Gershwin ME. The geoeidemiology of primary biliary cirrhosis: Contrasts and comparisons with the spectrum of autoimmune diseases. *Clin Immunol* 1999; 91: 206-218.
13. Tanaka A, Borchers AT, Ishibashi H, Ansari AA, Keen CL, Gershwin ME. Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 96:8-15.

Definição das Síndromes de Imbricamento

Overlap Syndromes Definition

Paulo Lisboa Bittencourt

Hospital Português; Salvador, BA, Brasil. E-mail: plbbr@uol.com.br

A co-existência de características clínicas, laboratoriais e histológicas de hepatite auto-imune, colangite esclerosante primária e cirrose biliar primária em um mesmo paciente gera as chamadas síndromes de embricamento, que podem variar de acordo com a característica mais proeminente, colestase ou inflamação.

Palavras-chave: hepatite auto-imune, colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária.

The co-existency of clinical, laboratorial and histological characteristics of autoimmune hepatitis at the same patient generates the so called overlap syndromes, which vary according to the most important characteristic, cholestasis or inflammation.

Key words: autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis.

As síndromes de imbricamento entre a cirrose biliar primária (CBP) e hepatite autoimune (HAI), e HAI e colangite esclerosante primária (CEP) são caracterizadas pela coexistência de características clínicas, laboratoriais e histológicas de mais de uma doença hepática auto-imune em um mesmo paciente, que não são suficientes para confirmação ou exclusão do diagnóstico individual de CBP, CEP ou HAI^(1,2,6,7).

Não existem critérios diagnósticos universalmente aceitos para caracterização dessas formas clínicas⁽⁴⁾. Recentemente, Beuers⁽²⁾ caracterizou essas formas de imbricamento, como formas híbridas (HAI e CBP, HAI e CEP, HAI e colangite auto-imune) e formas marginais (colangite auto-imune e formas seqüenciais, nas quais ocorre evolução de uma doença para outra, envolvendo a HAI e CBP e HAI e CEP) (Tabela 1).

Alguns autores nomeiam essas síndromes de imbricamento como formas variantes⁽³⁾, incluindo pacientes com auto-imunidade associada ao vírus C, nos quais existe dúvida diagnóstica entre HAI e hepatite C. Com exceção da síndrome de imbricamento entre HAI e CEP, denominada por autores britânicos como colangite esclerosante auto-imune, a frequência dessas síndromes na prática clínica é muito baixa (Tabela 2),

sendo seu diagnóstico muitas vezes secundário ao emprego de critérios diagnósticos de HAI em pacientes com CEP e CBP.

As síndromes de imbricamento devem ser aventadas na coexistência de características clínicas, laboratoriais, radiológicas e histológicas de HAI e CBP ou HAI e CEP. Na maioria das vezes, o paciente apresenta diagnóstico de uma doença auto-imune do fígado com características adicionais de outra enfermidade hepática auto-imune. As principais situações clínicas relatadas na literatura para discussão são⁽¹⁻⁷⁾: Hepatite auto-imune com anticorpo antimitocôndria, hepatite auto-imune com lesão biliar, hepatite auto-imune com colestase, hepatite auto-imune com doença inflamatória intestinal, hepatite auto-imune sem resposta ao tratamento imunossupressor, hepatite auto-imune com alterações colangiográficas sugestivas de CEP, cirrose biliar primária sem anticorpo antimitocôndria, cirrose biliar primária sem colestase, cirrose biliar primária com atividade de interface e atividade lobular acentuadas, cirrose biliar primária com doença inflamatória intestinal, colangite esclerosante primária com granulomas, colangite esclerosante primária com colangiografia normal e colangite esclerosante primária com atividade de interface acentuada.

Tabela 1. Síndromes de embricamento das doenças auto-imune⁽³⁾.

| Híbridas | Síndromes | |
|----------|-----------|-------------|
| | Marginais | Sequenciais |
| HAI-CBP | CAI | HAI-CBP |
| HAI-CEP | | HAI-CEP |
| HAI-CAI | | |

A colangite auto-imune (CAI) foi inicialmente descrita como uma síndrome de imbricamento da CBP, caracterizada pela presença de características clínicas e laboratoriais de colestase em pacientes com quadro histológico compatível com colangite crônica granulomatosa não supurativa, na ausência de AAM (considerado o marcador sorológico da CBP). Embora alguns autores tenham considerado a CAI como uma síndrome de imbricamento de CBP e HAI pela presença de AAN e AAML circulantes e resposta bioquímica ao tratamento imunossupressor, sabe-se atualmente que a CAI é uma variante sorológica da CBP, uma vez que não existem diferenças clínicas, laboratoriais e histológicas entre CBP e CAI, observando-se em ambas o mesmo padrão

de resposta ao tratamento com ácido ursodeoxicólico. Os pacientes com CAI exibem o mesmo perfil de reatividade para o AAN, quando comparados àqueles com CBP e apresentam reatividade para o AAM, quando este auto-anticorpo é pesquisado por técnicas de mais sensíveis de ELISA e immunoblotting⁽¹⁻⁷⁾.

Referências Bibliográficas

1. Alvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2006;10:89-107.
2. Beuers U. Hepatic overlap syndromes. *Journal of Hepatology* 2005; 45:S93-S99.
3. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28:360-5.
4. Heathcote J. Diagnosis of primary biliary liver diseases, overlap syndromes and changing diagnoses. In: Dienes HP; Leuschner U, Lohse AW, Manns MP (ed). *Autoimmune Liver Disease. Falk Symposium 142*. Dordrecht: Springer Verlag, 2005; 171-182.
5. Heathcote J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*, 2002; 6: 381-396.
6. Poupon Raoul. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7:865-878.
7. Vierling JM. Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangiopathy. *Clin Liver Dis* 2004; 8:177-194.

Tabela 2. Frequência das formas variantes⁽³⁾.

| Formas variantes | HAI (n=162) | CBP (n=37) | CEP (n=26) | Total (n=225) |
|------------------|----------------|---------------|---------------|------------------|
| HAI/CBP | 8 (5%) | 7 (19%) | 0 (0%) | 15 (7%) |
| HAI/CEP | 0 (0%) | 0 (0%) | 14 (54%) | 14 (6%) |
| CAI | 11 (7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 11 (5%) |
| Total | 19 (12%) | 7 (19%) | 14 (54%) | 40 (18%) |

Síndromes de Sobreposição: Cirrose Biliar Primária, Colangite Esclerosante e Hepatite Auto-Imune

Overlap Syndromes: Biliar Primary Cirrhosis, Sclerosing Cholangitis and Auto-Immune Hepatitis

Evandro Sobroza de Mello^{1,2} e Venâncio Avancini Ferreira Alves³

¹Faculdade de Medicina da USP, ²Hospital das Clínicas - FMUSP, ³Hospital Alemão Oswaldo Cruz; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: venancio@uol.com.br

Muitas vezes a hepatite auto-imune apresenta características em conjunto com a cirrose biliar primária e a colangite esclerosante primária, são as chamadas síndromes do imbricamento. Existem aspectos peculiares a cada sobreposição, e o tratamento vai depender do predomínio de colestase ou inflamação.

Palavras-chave: hepatite auto-imune, colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária.

Many times, the auto-immune hepatitis has similarities with the primary biliary cirrhosis and the primary sclerosing cholangitis, the so called overlap syndromes. There are some aspects for each of them, and treatment will depend of what is dominant, inflammation or cholestasis.

Key words: auto immune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis.

Classicamente as doenças hepáticas auto-imunes são subdivididas conforme o predomínio de manifestações “tipo hepatíticas” (hepatites auto-imunes – HAI) ou do “tipo colestáticas” (cirrose biliar primária – CBP e colangite esclerosante primária – CEP). Entretanto, em diversos casos há algum grau de sobreposição de aspectos clínicos, bioquímicos, sorológicos ou histológicos entre as diferentes entidades. Assim, dentre os pacientes com as principais marcas de CBP, 9-12% exibem características de HAI. Reciprocamente, casos com apresentação clínico-bioquímica de HAI podem apresentar alguns marcadores de CBP, tendo, entre nós, Farias et al., 2006 encontrado Anticorpo Anti-mitocôndria (M2) em 18 (7,5%) dentre 224 casos sequenciais de HAI. Ainda que os limites “de quão imbricadas são as apresentações” não sejam de todo claros, alinhados com os recentes posicionamentos de Czaja, 2006 e Chazouilleres et al., 2006 que, havendo um padrão dominante, este deve conduzir o diagnóstico e o tratamento^(2,4,5). Discutiremos aqui as principais *síndromes variantes* (Tabela 1), que incluem pacientes com manifestações relativamente bem balanceadas de HAI e de outro tipo de doença hepática crônica (*síndromes de sobreposição*), apenas lembrando

ainda da existência de outras condições (*síndromes outlier*), com amplo predomínio de aspectos “hepatíticos” mas sem os marcadores sorológicos característicos das HAI ou de aspectos “colestáticos” mas sem a característica reatividade para anticorpos anti-mitocôndria (“colangite auto-imune”).

O desenvolvimento do sistema de codificação para o diagnóstico de HAI facilitou o reconhecimento das síndromes variantes, e em especial das síndromes de sobreposição, por destacarem a presença, simultânea ou sucessiva, de grande contraste entre os “índices positivos e negativos”, tornando estes casos habitualmente “inclassificáveis” pelo sistema (Tabela 1).

Sobreposição HAI + CBP

O diagnóstico de casos verdadeiros de sobreposição entre CBP e HAI depende do grau em que as características diagnósticas são consideradas suficientes para uma ou outra condição. Estudos de casos que primariamente tinham diagnóstico de CBP, propõem a presença de achados característicos de cada uma das duas condições (HAI e CBP) em pelo menos duas de três categorias: bioquímica, imunológica ou histológica^(2,3).

Tabela 1. Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas das síndromes variantes⁽¹⁾.

| | “Overlap”(sobreposição) | | |
|--|--|---|---|
| | HAI+CEP | HAI+CBP | HAI+VHC |
| Sexo | M=F | F | F>M |
| Relação ALT/F.Alc | Padrão misto ou colestático | Padrão misto ou hepatocelular | Padrão hepatocelular |
| AAM / M2 | - | + | - |
| AAML/AAN | + | + | + |
| AAMFR-1 | - | | Só valorizar > 1:320 |
| HLA DR3 ou DR4 ou DR13 | + | + | |
| Histologia | Hepatite de Interface Moderada / acentuada Fibrose peribiliar / Ductopenia evidentes | Lesão Biliar / Ductopenia Moderada/acentuada Hepatite de Interface Moderada/acentuada | Semelhantes às da HAI |
| Resposta a Corticóide + imunossupressor | Boa | Boa | Boa |
| UDCA | Associado com imunossupressor | Associado com imunossupressor | Não indicado |
| Interferon+ antivirais | Não indicado | Não indicado | Indicado quando imunossupressores não funcionam |

* modificado de Cançado ELR et al., 2001.

Histologicamente, a separação de uma HAI de uma CBP em fases iniciais (estádio 1 ou 2, segundo Scheuer, que sempre ressaltou a heterogeneidade do dano estrutural) pode ser muito difícil, já que, desde as descrições originais de Sherlock e Popper, a CBP sempre foi reconhecida como lesão “híbrida”, com apresentação colestática e achados histológicos incluindo marcada destruição biliar e também evidente atividade de interface. Quando essas lesões de interface (“necrose em saca-bocados”) são acentuadas e, em especial, quando as lesões necro-inflamatórias parenquimatosas se sobressaem, até com necrose confluyente, agregados plasmocitários e regeneração hepatocelular exuberante, com rosetas, há que se reconhecer o predomínio de HAI. Por outro lado, quando dominam as lesões ductais características (colangite destrutiva/lesão ductal florida) ou ductopenia franca, fica evidente o predomínio de CBP. O encontro de reação ductular é atualmente entendido como um sinal de manifestações mais graves, podendo decorrer

da própria lesão biliar, como de atividade de interface intensa decorrente da HAI um padrão regenerativo de reação ductular.

Reforçando a contribuição dos estudos histopatológicos mais detalhados para o melhor esclarecimento destes casos de “imbricamento”, recente estudo multicêntrico japonês conduzido por Zeniya et al., 2005, desenvolveu e validou um conjunto de 4 critérios histopatológicos e 3 variáveis laboratoriais compondo um modelo com elevado poder de discriminação entre estas entidades⁽⁷⁾. Nesse estudo, com achados histopatológicos muito similares ao concomitante trabalho de Farias et al.⁽⁵⁾, o conjunto de variáveis selecionados por seu poder discriminatório foi: aspartato amino transferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), anticorpo anti-mitocôndria (AMA), inflamação biliar, ductopenia, necrose confluyente de hepatócitos e regeneração hepatocelular em rosetas. Os autores japoneses aplicaram este conjunto de variáveis a um grupo de validação composto de outros

371 casos, chegando a um diagnóstico preciso em 366 casos (98,5%)⁽⁶⁾. É interessante ressaltar que, dentre um subconjunto de 38 casos encaminhado para o painel com prévio diagnóstico de “sobreposição HAI + CBP”, este conjunto de variáveis conduziu ao diagnóstico de PBC em 28 casos e de HAI em 7, persistindo 2 como “sobreposição” e apenas um “não classificável”.

Os perfis de auto-anticorpos e bioquímicos de doença mista (colestática e hepatocelular) são também de grande relevância para o diagnóstico de síndrome de sobreposição, devendo ser sempre discutidos os cut-offs próprios de cada laboratório.

Alguns pacientes com achados clínicos e laboratoriais que são típicos de HAI têm lesão ductal florida isolada (além dos achados de HAI) na biópsia hepática, sem os achados clínico-laboratoriais de doença mista. Estes achados são raros e ainda têm significado incerto, podendo permanecer clinicamente inaparentes, mas eventualmente uma síndrome de sobreposição pode se desenvolver.

A melhor compreensão do espectro destas sobreposições nos últimos anos tem trazido algumas evidências para o tratamento clínico, ainda que, muito recentemente, ao descrever a maior série submetida a um longo acompanhamento, Chazouilleres ainda reconheça a ausência de ensaios clínicos controlados nesta área, claramente requerendo esforço multicêntrico para sua execução⁽²⁾. Mesmo com tais restrições, já se reconhece que pacientes que têm achados predominantemente hepatocelulares frequentemente respondem a terapia com corticosteróides, enquanto pacientes com clínica de colestase podem ser tratados com UDCA ou uma combinação de prednisona e UDCA.

Sobreposição HAI + CEP

O diagnóstico desta síndrome de sobreposição é, na maioria das vezes, determinado pela presença de alterações colangiográficas características de CEP em paciente com outros achados clínico-laboratoriais de HAI – no entanto, alguns casos têm sido relatados de doença biliar limitada aos ductos interlobulares, com

achados, portanto, de biópsia hepática (CEP de pequenos ductos). O escore internacional para HAI, quando resulta em diagnóstico provável ou definitivo de HAI, em paciente que tem colangiografia de CEP, facilita o diagnóstico desta sobreposição.

Aproximadamente metade dos pacientes relatados na literatura sofre de doença inflamatória intestinal, com predomínio de acometimento do sexo masculino, perfil mais compatível com CEP. Usualmente, no entanto, a apresentação inicial é de HAI.

Usualmente esta forma de sobreposição é resistente ao tratamento com imunossuppressores, o que determina o uso de tratamentos empíricos com UDCA.

Em conclusão, o conhecimento atual das condições de “sobreposição” ou “imbricamento” requer abordagem integrada dos especialistas: quando os “scores” demonstram coexistência de “evidências positivas e negativas para HAI”, diante de apresentação clínica híbrida, “colestática” e “hepatítica”, além dos achados imunossorológicos e bioquímicos, é essencial a inclusão de detalhados informes de cada um dos indicadores histopatológicos de lesão hepática. Para otimizar tais conhecimentos, entretanto, é necessário o contínuo aprimoramento dos patologistas para a obtenção de menor variação inter-observadores em alguns dos principais critérios diagnósticos, bem como a valorização das altamente reconhecidas mas nem sempre praticadas sessões anatomoclínicas.

Referências Bibliográficas

1. Cançado ERL, et al. Hepatite auto-imune. In: Gayotto LCC & Alves VAF. Doenças do Fígado e das Vias Biliares. pag. 565-587.
2. Chazouilleres O, et al. Long-term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J. Hepatol* 2006;44:400-406
3. Chazouilleres O, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
4. Czaja A. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a foray across diagnostic boundaries – Editorial. *J Hepatol* 2006;44 251-252.
5. Farias A, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of anti-mitochondrial / anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J. Gastroenterol Hepatol* 2006;21:887-893.

6. Zen Y, et al. Are bile duct lesions of primary biliary cirrhosis distinguishable from those of autoimmune hepatitis and chronic viral hepatitis ? Interobserver histological agreement on trimmed bile ducts . J Gastroenterol 2005;40:164-170.
7. Zeniya A et al . Diagnosis clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. J. Gastroenterol 2005;40:1148-1154.

Tratamento Endoscópico da Colangite Esclerosante Primária

Endoscopic Treatment of Primary Esclerosing Cholangitis

Durval G. Rosa Neto¹ e Paulo L. Bittencourt²

¹Serviço de Endoscopia do Hospital Português; ²Hospital Português; Salvador, BA, Brasil.

E-mail: durval.eda@gmail.com

A colangite esclerosante primária é uma doença hepática de etiologia auto-imune, de evolução crônica que pode chegar à cirrose. O colangiocarcinoma é uma de suas complicações. Sua terapêutica ainda não está bem definida. O ácido ursodesoxicólico é a droga melhor estudada para esta patologia. A CPRE é um dos exames utilizados no diagnóstico, e pode ser terapêutica em casos específicos.

Palavras-chave: colangite esclerosante primária, colangiografia pancreática retrógrada endoscópica (CPRE) e estenose biliar.

The primary esclerosing cholangitis is an auto-immune hepatic disease that has a chronic evolution and can progress to cirrhosis. The cholangiocarcinoma is one of the possible complications. Its treatment is not yet well established. The ursodeoxycholic acid is the most studied medication for this pathology. The ERPC is diagnostic, and maybe therapeutic in some specific cases.

Key words: Primary sclerosing cholangitis, endoscopic pancreatic retrograde pancreatography, biliary stenosis.

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma hepatopatia crônica de etiologia auto-imune, caracterizada por inflamação e fibrose de ductos biliares intra e extra-hepáticos, apresentando curso clínico variável e progressão lenta para a cirrose hepática⁽¹⁾. Caracteristicamente, a maioria dos pacientes acometidos são adultos jovens, que apresentam doença inflamatória intestinal (70%-100%) e propensão para desenvolvimento de colangiocarcinoma (CCC), com prevalência cumulativa de neoplasia de vias biliares de 14% a 27% e risco estimado de 1,5% ao ano^(1,3,8).

A manifestação inicial da doença varia desde sintomas inespecíficos de fadiga, astenia e perda de peso, até quadro mais característico de colestase com icterícia, colúria, acolia fecal e ou prurido. Um terço dos pacientes podem apresentar episódios recorrentes de colangite aguda. O curso evolutivo da doença é variável e a sobrevida média após o diagnóstico é de 12 anos^(1,3,8,9).

O diagnóstico de CEP é realizado habitualmente através de colangiografia endoscópica retrógrada que demonstra a presença de múltiplas estenoses difusas na árvore biliar intra e / ou extra-hepática alternadas por segmentos normais ou dilatados. Este aspecto radiológico, na ausência de causas secundárias de colangite esclerosante (litíase, cirurgia prévia, alterações congênitas e tumores do trato biliar; colangiopatia associada à SIDA e exposição a irritantes químicos e quimioterápicos é característico da doença. A colangiografia por ressonância magnética é uma alternativa menos invasiva à CPRE, tendo sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de CEP de respectivamente 85-88% e 92-97%^(1,4,9).

Além do transplante de fígado, não existe tratamento específico satisfatório para a CEP. O tratamento de suporte é voltado para o controle do prurido, do tratamento intensivo das colangites agudas intercorrentes com antibióticos e da reposição de vitaminas lipossolúveis. O ácido ursodesoxicólico

(UDCA) tem sido utilizado com melhora clínica e bioquímica, mas sem melhora na sobrevida da doença^(1,6).

O tratamento endoscópico da colangite esclerosante primária (CEP) vem sendo aventado para pacientes com CEP portadores de estenoses dominantes, que ocorrem em cerca de 10% a 20% dos casos^(3,4,7-9). Os melhores candidatos ao tratamento são os portadores de estenoses dominantes com icterícia franca, episódios intermitentes de colangite e com piora bioquímica progressiva da colestase. Pacientes com doença hepática avançada e em lista de transplante devem ser evitados devido ao risco de deterioração clínica relacionada ao procedimento e suas potenciais complicações⁽⁹⁾. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) terapêutica não é um procedimento isento de riscos. Pancreatite aguda, colangite, hemorragia e perfuração podem ocorrer em, respectivamente, 1-7%; 1%; 0,8-2% e 0,3-0,6% dos casos. O risco de colangite aguda e de piora da colestase com deterioração clínica do paciente é particularmente maior na CEP⁽⁹⁾.

A principal controvérsia para indicação do tratamento endoscópico da CEP com estenose dominante de colédoco ou dos hepáticos é a possibilidade de CCC, cujo diagnóstico diferencial com estenose biliar benigna é extremamente difícil. A acurácia dos métodos de imagem não invasivos como CEA, CA-19.9 e citologia biliar para o diagnóstico do CCC em fase inicial é relativamente baixa. Um método que vem apresentando resultados promissores é a tomografia com emissão de positrons^(1,3,8,9).

No tratamento endoscópico da CEP, existem duas opções terapêuticas: dilatação com sonda ou balão e dilatação seguida da colocação de prótese biliar^(7,9).

Os primeiros trabalhos foram conduzidos com dilatação seguida da colocação de prótese biliar rígida de até 11 French (F). Nesses estudos, observou-se alta frequência de oclusão precoce da prótese, sendo necessária a realização de procedimentos adicionais, muitas vezes em caráter de urgência, para retirada ou troca da prótese. Estudos mais recentes priorizaram a realização de dilatação com balão isolada, em um calibre de até 24 F no ducto biliar comum e até 18 F

no ducto biliar. Mesmo na ausência de prótese biliar, mais do que um procedimento foi necessário para manutenção de via biliar patente. Dois aspectos técnicos importantes salientados foram: emprego de antibioticoterapia profilática e realização de papilotomia não muito ampla, com o intuito de diminuir a frequência de infecção bacteriana ascendente^(7,9).

Um impacto na sobrevida foi demonstrado em dois estudos que avaliaram tratamento endoscópico associado ao uso de UDCA e tratamento endoscópico isolado, nos quais a sobrevida dos pacientes avaliados foi comparada àquela prevista de acordo com modelos matemáticos^(2,8).

Referências Bibliográficas

1. Alvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2006; 10:89-107.
2. Baluyut AR, Sherman S, Leman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 308-312.
3. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R et al. Hepatic and extra hepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 6:321-327.
4. Bittencourt PL, Matos C, Deviere J, Braude P, Laethem JL Van, Delhaye M, Moine O Le, Cremer M. Magnetic Resonance Cholangiography (MRC) in Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). *Hepatology* 1996; 24:485A.
5. Cançado E, Mucenic M, Furuya Jr CK. Colangite Esclerosante. In: Sakai P, Ishioka S, Maluf Filho F (ed). *Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica – Vias Biliares e Pâncreas*. 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu 2005; 117-126.
6. Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:933-48.
7. Fogel EL, McHenry L, Sherman S, Watkins JL, Lehman GA. Therapeutic biliary endoscopy. *Endoscopy* 2005; 37(2):139-45.
8. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachy P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002; 36:151-156.
9. Stiehl, AS. Primary Sclerosing Cholangitis: The Role of Endoscopic Therapy. *Seminars in Liver Disease* 2006; 26: 62-68.

Abordagem Diagnóstica das Doenças Colestáticas na Infância

Childhood Cholestatic Diseases

Gilda Porta

Instituto da Criança, Complexo Hospital das Clínicas da USP; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: gildaporta@gmail.com

A colestase na infância pode acontecer tanto por causa intra-hepática quanto por causas extra-hepáticas. Em recém nascidos destaca a atresia de vias biliares. O diagnóstico se é feito por uma história clínica detalhada, exame físico direcionado, avaliação laboratorial, exames de imagem e eventualmente biópsia hepática.

Palavras-chave: colestase, infância, obstrução biliar.

The childhood cholestasis may be caused by intra or extra-hepatic disease. In the first 4 months of life, the biliary atresy is the most important cause. The diagnostic is done with a detailed clinical, laboratory and image exams and eventually, hepatic biopsy.

Key words: cholestasis, children, biliary obstruction.

Doenças Colestáticas na Infância

Colestase significa diminuição ou interrupção da excreção de bile por obstrução do fluxo através da árvore biliar intra ou extra-hepática, ou por alteração funcional do hepatócito. Clinicamente caracteriza-se pela tríade icterícia, colúria e hipocolia ou acolia fecal. O número de doenças associadas a colestase na infância é extenso e varia de acordo com a idade. Assim, nos primeiros meses de vida, três entidades clínico-patológicas aparecem como expressão final dos distúrbios hepatobiliares nessa faixa etária: a doença hepatocelular (hepatite neonatal *latu sensu*) e os distúrbios dos ductos biliares: intra-hepáticos (hipoplasia ou rarefação dos ductos biliares intra-hepáticos) e extra-hepáticos (atresia de vias biliares, cisto de colédoco, etc.).

Atualmente, a distribuição das causas de colestase neonatal consiste: 5% origem infecciosa (TORCH, hepatite B), 15%- causa idiopática, 10% def. α 1-antitripsina, 25% colestases familiares, 25% atresia de vias biliares, 20% doenças metabólicas.

No diagnóstico da síndrome colestática do recém-nascido e lactente, deve-se pesquisar precocemente obstrução extra-hepática ainda nas primeiras 4-6

semanas de vida (mais comum é a atresia de vias biliares).

Na investigação algumas etapas devem ser abordadas com muita atenção: avaliação clínica; história clínica, gestacional materna, familiar e transfusional; exame físico completo com avaliação do tamanho, consistência e superfície do fígado e do baço, sinais de insuficiência hepática e hipertensão portal, tipo de fácies, outras mal-formações. O toque retal é sempre obrigatório para a verificação da cor das fezes durante pelo menos 10 dias se o bebê tiver menos de um mês de vida ou por alguns dias após um mês.

Na avaliação laboratorial, numa primeira etapa é importante apenas o índice da bilirrubina total e suas frações, a coagulação (tempo de protrombina e TTPA), o hemograma com plaquetas e a ultrassonografia abdominal (para afastar cisto de colédoco). Após 24 horas com o resultado dos exames, e associada à clínica (acolia fecal persistente, fígado de tamanho aumentado e endurecido, baço pouco aumentado de tamanho) indica-se biópsia hepática, na qual o índice de sensibilidade e especificidade é cerca de 95% para o diagnóstico diferencial de obstrução de ductos biliares e das outras causas. Para uma boa interpretação do estudo anátomo-patológico, o

fragmento hepático deve ser no mínimo de 1,5 cm e conter pelo menos seis espaços-porta e o patologista deve estar habilitado para a leitura. Os achados morfológicos mais importantes no diagnóstico diferencial são, para causas intra-hepáticas: desarranjo da arquitetura hepática; necrose e edema de hepatócitos; transformação gigantocelular; e colestase intrahepática. E para causas extra-hepáticas são observadas: intensa proliferação ductal, fibrose portal e perilobular, colestase (“plug” biliares) em ductos neoformados e transformação gigantocelular.

A ultrassonografia abdominal é um exame útil para o diagnóstico de cisto de colédoco, porém não é adequado, como a biópsia hepática, para diferenciar a atresia de vias biliares por variações anatômicas no colédoco e vesícula biliar. Recentemente a pesquisa de cordão triangular pode auxiliar no diagnóstico diferencial de causas intra e extra-hepáticas.

A cintilografia de vias biliares pode ser usada utilizando-se previamente fenobarbital (funciona como colagogo). O índice de especificidade é em torno de 90%, e a sensibilidade de 50%.

A colangiografia retrógrada endoscópica é um bom exame, porém requer um profissional altamente qualificado para a sua realização, além de ser um exame caro e necessitar de aparelhos adequados para a idade.

Os testes de avaliação da função hepática, como as transaminases, a gamaglutamiltransferase (GGT), a fosfatase alcalina (FA), as bilirrubinas, e as proteínas totais e frações não nos permitem o diagnóstico diferencial entre causas extra e intra-hepáticas. Entretanto a GGT, com achados clínicos pode muitas vezes ajudar na suspeita diagnóstica de algumas doenças colestáticas intra-hepáticas, particularmente as geneticamente determinadas. A dosagem de ácidos biliares pode auxiliar muito nas doenças colestáticas familiares.

Uma vez diagnosticada, ou na forte suspeita de causa obstrutiva, deve-se imediatamente encaminhar ao cirurgião para a realização de colangiografia intra-operatória.

Afastadas as causas obstrutivas deve-se prosseguir na pesquisa das outras, citadas anteriormente. Inicialmente, sugere-se pesquisas de foco infeccioso

(cultura de urina, RX de tórax, hemocultura), sorologias, dosagem de $\alpha 1$ -AT, fenotipagem de $\alpha 1$ -AT, substâncias redutoras na urina, eletrólitos no suor, colesterol sérico. Numa segunda etapa, pesquisa-se aminoácidos na urina, ácidos orgânicos no sangue, amônia, ácidos biliares com cromatografia, T4 livre, TSH, ferro sérico, ferritina, avaliação do hipopituitarismo, RX de coluna, ossos longos, crânio, avaliação cardiológica, exame oftalmológico, mielograma, estudo enzimático, estudo genético. A biópsia hepática é também importante na suspeita das causas familiares que podem cursar com rarefação dos ductos biliares intra-hepáticos, nas doenças metabólicas (deficiência de $\alpha 1$ -AT, hemocromatose neonatal, doença de Gaucher, Niemann-Pick, Wolman, etc.). Raramente este procedimento é realizado nas doenças infecciosas, porque em geral cursam de forma benigna, com normalização das provas de função hepática após o tratamento adequado. A biópsia hepática é de fácil execução, realizado na maioria das vezes sob anestesia local ou geral, guiado pela ultrassonografia com agulha tru-cut ou Menghini.

Com o avanço da genética molecular nos últimos 10 anos, novas direções estão sendo conduzidas na doença hepática pediátrica. Assim, vários genes envolvidos nos erros inatos da função metabólica ou excretória (transporte alterado, biossíntese de ácidos biliares ou disfunção de organelas) foram descobertos. As colestases genéticas familiares intra-hepáticas constituem um grupo heterogêneo de doenças com ou sem alterações dos ductos biliares. Estas doenças são raras individualmente, mas são frequentes coletivamente. Assim, distúrbios no transporte canalicular de ácidos biliares ou fosfolípidos geram doenças que podem ser clinicamente semelhantes, como icterícia, prurido, deficiência do desenvolvimento pondero-estatural, má absorção de vitaminas lipossolúveis. A evolução é variada podendo haver melhora dos sinais clínicos e laboratoriais durante a infância, ou evoluir para cirrose biliar com sinais de hipertensão portal, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. A Figura 1 mostra as colestases familiares intra-hepáticas.

Tabela 1. Colestases familiares intra-hepáticas.

Síndrome de Alagille**Colestase intra-hepática progressiva**

Tipo 1 – D.Byler- def. da proteína ATP8B1 na membrana canalicular

Tipo 2 – def. BSEP –proteínas de membrana que exportam ac. Biliares

Tipo 3 – def. MDR3- transporte alterado de fosfolípidos

Síndrome colangite esclerosante- ictiose neonatal**Colestase da Noruega (Síndrome de Aagaard)****Colestase do Índios Norte Americanos****Colestase recorrente intra-hepática benigna****Colestase dos esquimós de Greenland****Defeitos de algumas enzimas envolvidas na síntese de ácidos biliares.**

Recentemente, algumas doenças colestáticas na primeira infância foram identificadas ainda através de estudos moleculares, como a colestase intra-hepática neonatal por deficiência de citrina, que é uma doença autossômica recessiva por deficiência de arginino succinato sintetase levando a citrulinemia. A doença é colestática e em geral evolui bem com desaparecimento da colestase ainda no final do 1º ano de vida.

Em crianças maiores, as doenças colestáticas são mais raras e inclui a colangite esclerosante primária (CEP), hepatite tóxica, hepatite autoimune, colangites pós cirurgia de Kasai, ou por cálculos ou na doença de Caroli associado ou não a colelitíase. O diagnóstico é feito sempre com abordagem de avaliação clínica, USG de abdome (nos casos de Doença de Caroli e colelitíase), colangioressonância, ou colangiografia endoscópica retrógrada.

Na colangite esclerosante, na maioria dos casos, os sintomas aparecem após um ano de idade, sendo ambos os sexos acometidos, são inespecíficos, como dor abdominal, febre. Menos de 50% dos casos iniciam com icterícia. Não é comum o prurido como sintoma inicial, ocorrendo durante a evolução da doença. A suspeita diagnóstica é feita muitas vezes com achado ocasional de hepato ou hepatoesplenomegalia, retardo de crescimento e puberdade retardada. Em outros

casos, é achado ocasional, apenas com alteração dos testes laboratoriais durante a investigação de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). O diagnóstico de certeza é feito pela colangioressonância ou colangiografia endoscópica retrógrada. Entretanto, há casos em que se suspeita e estes exames mostram árvore biliar normal. A evolução desta doença poderá mostrar mais tardiamente alterações na árvore biliar. Os achados histopatológicos podem não ser patognomônicos, dependendo da fase de comprometimento. Assim, morfológicamente pode ser encontrada necrose em saca-bocados, simulando hepatite auto-imune ou cirrose biliar primária (no adulto). Pode haver “pericolangite”, que evolutivamente desaparece deixando cicatriz em forma de “casca de cebola”. A evolução na infância é muito variada, podendo ser “benigna”, com mínimos sintomas, algumas alterações laboratoriais e não evoluir para cirrose hepática. Outros pacientes descompensam ainda na primeira infância, necessitando de transplante hepático precoce.

Colangite Esclerosante Primária e Hepatite Autoimune na Infância

Primary Sclerosing Cholangitis and Auto-Immune Hepatitis in Childhood

Gilda Porta

Instituto da Criança, Complexo Hospital das Clínicas da USP; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: gildaporta@gmail.com

Síndromes de imbricamento são doenças de origem hepatobiliares autoimunes, que incluem a hepatite auto-imune (HAI), a colangite esclerosante primária (CEP) e a cirrose biliar primária (CBP), e apesar de em incidência menor que em adultos, pode também acometer crianças.

Palavras-chave: hepatite auto-imune, colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária.

The overlap syndromes are hepato-biliar diseases that include auto-immune hepatitis, primary sclerosing cholangitis and primary biliary-cirrhosis, and, eventhough less frequently than in adults, can also happen in children.

Key words: auto-immune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis.

Em hepatologia, síndromes de imbricamento são doenças de origem hepatobiliares autoimunes, que incluem a hepatite auto-imune (HAI), a colangite esclerosante primária (CEP) e a cirrose biliar primária (CBP). Cerca de 20% de todos os pacientes apresentarão quadro clínico, bioquímico e sorológico de síndrome de imbricamento. Pode ocorrer 3 situações clínicas: 1) a co-existência de 2 doenças auto-imunes simultaneamente; 2) presença de uma característica dominante auto-imune com outros achados secundários de uma segunda doença auto-imune; 3) o aparecimento consecutivo de duas doenças auto-imunes alterando a conduta terapêutica. Em geral a co-existência de 2 doenças ocorre mais em adultos. Na faixa etária pediátrica, achados clínicos, bioquímicos e sorológicos de hepatite auto-imune podem ser encontrados na colangite esclerosante com achados típicos na colangiografia endoscópica. As formas de CEP e HAI (síndrome de imbricamento) são mais frequentes em crianças e adolescentes, apesar de ser uma entidade rara (1-8% dos pacientes com CEP). Os achados na colangiografia endoscópica mostram estenoses e dilatações de ductos biliares, com achados histológicos que sugerem hepatite autoimune. Sorologicamente há positividade em altos títulos para anticorpos anti-nucleares positivos com frequência, associados ou não

a anti-músculo liso. Não há concomitância de anti-LKM1 e síndrome de imbricamento (CEP e HAI). A etiologia é desconhecida, mesmo com a susceptibilidade genética a HLA-B8, DR3*0101, DR52a. Um estudo realizado por Gregório et al, na Inglaterra mostrou uma prevalência relativamente alta de 27% dos casos de hepatite auto-imune, com achados característicos de CEP. Por outro lado, outro estudo avaliando 114 pacientes com CEP, Boberg et al encontraram 2% com diagnóstico definitivo de HAI e 33% com provável HAI, pelo escore internacional de hepatite auto-imune. A média de idade neste estudo foi 30 anos. A síndrome de imbricamento foi mais associado em pacientes com doença inflamatória intestinal.

Em geral não há diferenças particulares entre síndrome de imbricamento HAI e CEP com CEP. Os sintomas clínicos em adultos como fadiga, icterícia, dor abdominal e infecções recorrentes podem ser semelhantes.

Já na infância, em geral os achados clínicos na são de uma hepatite aguda ou doença mais crônica como icterícia persistente associado ou não com prurido, colúria, hipocolia fecal. Febre é rara. No estudo do King's College, o seguimento de 16 anos de crianças com quadro clínico de hepatite auto-imune mostrou

que 27/55 casos evoluíram com alterações colangiográficas de colangite esclerosante. Os autores sugeriram novo termo como colangite esclerosante autoimune para caracterizar esta nova síndrome. Estes autores verificaram maior prevalência de doença inflamatória intestinal com ANCA positivo. Os achados bioquímicos mostram elevações mais discretas de aminotransferases, com grandes aumentos de GGT e fosfatase alcalina, e elevações mais discretas de gama-globulina. Gregório et al., do King's College sugerem que há um espectro contínuo de aparecimento de HAI e CEP tanto no adulto como na criança. Pacientes com HAI que evolutivamente cursam com quadro colestático e/ou resistentes a imunossuppressores deve-se pensar em síndrome de imbricamento, e a colangiografia está sempre indicada.

Propranolol na Prevenção do Primeiro Episódio de Sangramento Digestivo por Varizes de Esôfago

Propranolol for the Prevention of First Bleeding Due to Gastroesophageal Varices

Edna Strauss

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: ednastrauss@gmail.com

O conhecimento da fisiopatologia da hipertensão portal propiciou o desenvolvimento da terapia farmacológica. O propranolol é a droga mais indicada na profilaxia primária da hemorragia digestiva. É igualmente eficaz à escleroterapia. A ligadura elástica de varizes mostrou-se mais eficaz do que o propranolol em casos de pacientes com sinais de alto risco para hemorragia digestiva. Nos respondedores ao propranolol, a queda da pressão portal previne o sangramento e diminui a incidência de ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal e encefalopatia hepática, melhorando inclusive a sobrevida do paciente.

Palavras-chave: hipertensão portal, propranolol, beta-bloqueadores, profilaxia, tratamento

The knowledge of physiopathology of portal hypertension has enhanced the development of the pharmacological therapy. Propranolol has been the most used drug for primary prophylaxis of digestive hemorrhage. Propranolol is as efficient as the sclerotherapy. Endoscopic variceal ligation has been shown to be more efficient than propranolol in patients with high risk signs for digestive bleeding. In responders to propranolol, the significant drop in portal pressure prevents bleeding and besides that it also diminishes the incidence of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome and hepatic encephalopathy, improving also the survival of patients.

Key words: portal hypertension, propranolol, beta-blockers, prophylaxis, therapy.

Diferentes condições clínicas: hepáticas, pré-hepáticas e pós-hepáticas podem levar ao desenvolvimento de hipertensão portal, ou seja, aumento de pressão no sistema porta, cuja principal consequência clínica é o surgimento de varizes em tubo digestivo, particularmente no terço inferior do esôfago. A presença de varizes, como achado clínico, já é indicativa de que o gradiente de pressão entre o sistema venoso portal e o sistema venoso sistêmico é igual ou superior a 10mmHg. Quando este gradiente de pressão se eleva para 12mmHg ou mais, ocorre um aumento de pressão dentro dos vasos que se formaram na mucosa gastro-esofágica e eles podem se romper, causando hemorragia digestiva alta, que se expressa por hematêmese e/ou melena. A hipertensão portal provoca ainda uma congestão venosa em mucosa gástrica, que recebeu o nome de “gastropatia da hipertensão portal”, que pode levar a quadros de

sangramentos evidentes ou não, com desenvolvimento de anemia⁽¹¹⁾.

O tratamento da hipertensão portal, assim como em várias outras condições clínicas, tem como base os conhecimentos de sua fisiopatologia. Os primeiros tratamentos conhecidos para a hipertensão portal foram inicialmente cirúrgicos e posteriormente endoscópicos, visando desviar o sangue do sistema porta para a circulação sistêmica ou agir na circulação colateral ligando ou esclerosando as veias. Nestas duas últimas condições e em todos os tipos conhecidos de tratamento endoscópico, os níveis de gradiente pressórico entre os dois sistemas permanecem elevados. As derivações venosas cirúrgicas, que atuam efetivamente na diminuição do gradiente de pressão, retiram ou diminuem o fluxo sanguíneo que vai ao fígado, podendo levar a quadros de encefalopatia hepática⁽¹⁰⁾.

Foram os avanços no conhecimento da fisiopatologia da hipertensão portal que alavancaram as possibilidades de seu tratamento farmacológico. Inicialmente, constatou-se que tanto a resistência intra-hepática como o fluxo sanguíneo – os dois componentes que desencadeiam a síndrome – não eram dependentes apenas de alterações estruturais, como fibrose, trombose e outros elementos fixos e irremovíveis. Substâncias vasoativas diversas modulando a contração e dilatação dos vasos sanguíneos agem tanto sobre a resistência ao fluxo intra-hepático, como podem perpetuar ou atenuar a hipertensão portal agindo sobre a circulação colateral esplâncnica e sistêmica, com aumentos ou diminuições de fluxo sanguíneo. Criou-se assim, o conceito de circulação hiperdinâmica, a hipervolemia que se instala em todos os casos de hipertensão portal, mas de forma mais acentuada nos cirróticos, levando não apenas a maiores probabilidades de sangramento digestivo, mas também a várias outras complicações da hipertensão portal como ascite, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, etc.

Profilaxia com Propranolol

O propranolol é um beta-bloqueador não seletivo conhecido e utilizado há muitos anos pelos cardiologistas, com contra-indicações e efeitos colaterais bem estabelecidos. Há 25 anos, usou-se pela primeira vez esse medicamento, com a intenção de prevenir o surgimento de hemorragia digestiva alta em pacientes cirróticos⁽⁸⁾. Em estudo randomizado e cego comparou-se o uso oral de propranolol em cirróticos com varizes contra placebo em acompanhamento de um ano. Dentre os 74 pacientes incluídos no estudo, houve hemorragia digestiva alta em 50% dos casos no grupo controle e em apenas 10% no grupo tratado com propranolol, o que foi estatisticamente significativo. Vários outros trabalhos se seguiram a este, com resultados variáveis, ou seja, índices de eficácia menos evidentes. Metanálise com 11 estudos prospectivos e randomizados avaliando apenas cirróticos com varizes e uso de propranolol para prevenir o primeiro sangramento digestivo demonstrou de forma definitiva que o tratamento é eficaz⁽⁵⁾.

O propranolol foi testado também na prevenção do surgimento de varizes esofágicas nas fases iniciais da hipertensão portal (profilaxia pré-primária). Nos dois estudos clínicos randomizados comparando o surgimento de varizes com o uso de beta-bloqueadores ou placebo não foi possível demonstrar benefícios da droga. Entretanto, em outros estudos o propranolol mostrou vantagens em evitar a progressão de varizes pequenas⁽⁶⁾. As grandes vantagens da terapia farmacológica na prevenção do primeiro sangramento por hipertensão portal são: fácil acesso e manuseio, segurança da droga e ausência de intervenção endoscópica ou cirúrgica. Mas desvantagens também existem, tais como a necessidade de permanente aderência ao tratamento, as contra-indicações ao uso da droga e a grande porcentagem de não-respondedores.

Outros beta-bloqueadores não seletivos, como o nadolol e o timolol também têm sido utilizados, com a mesma eficácia do propranolol. A vantagem do nadolol é a administração única de 40 a 80mg/dia. No caso do propranolol, de custo bem mais acessível, geralmente disponibilizado na rede pública de saúde, são necessárias duas tomadas diárias e a dose é variável, dependendo de uma queda dos batimentos cardíacos em 25%, com relação aos valores basais. O ideal é que a tomada do pulso seja feita pouco antes da segunda dose diária do medicamento, para constatar se o bloqueio beta foi ou não alcançado. Iniciando-se com 20mg em duas tomadas, as doses devem ser paulatinamente aumentadas (cada dois dias) até atingir a dose de bloqueio. Em grande parte das casuísticas as médias de propranolol costumam estar entre 60mg a 80mg/dia.

Como o efeito vaso-constrictor do propranolol de diminuição de fluxo sanguíneo não é restrito à área esplâncnica, eventuais repercussões sistêmicas constituem as principais contra-indicações ao seu uso: doença pulmonar crônica obstrutiva, insuficiência cardíaca, bloqueio de ramo ou bradicardia (<60bpm). Quando a etiologia da cirrose é o alcoolismo crônico, a falta de aderência ao tratamento costuma ser freqüente. A queda do gradiente de pressão venosa, obtido com o uso da medicação precisa ser mantida

continuamente, ou seja, deixar de tomar a medicação expõe o paciente ao risco de sangramento⁽²⁾.

A única forma de controlar a eficiência do uso de beta-bloqueador em abaixar o gradiente de pressão portal é realizando sua medida, através do cateterismo intra-hepático. Diversos estudos têm constatado que são respondedores os pacientes nos quais ocorre uma queda de 20% nesse gradiente, ou naqueles em que o gradiente cai para níveis < 12mmHg. Nos diferentes grupos que realizam estas determinações, a porcentagem de respondedores situa-se entre 35 e 40% dos casos. Isto significa que mais da metade dos pacientes, mesmo em uso de propranolol, não atingiu queda suficiente de gradiente de pressão portal, que impeça a ocorrência de hemorragia digestiva. Este fato levou alguns pesquisadores a procurar outras drogas e/ou associação de drogas.

Recentemente algumas drogas como o Carvedilol, Losartan, Irbesartan foram avaliadas, sendo constatado que diminuem o gradiente de pressão venosa de forma semelhante ao propranolol. Porém, estas drogas propiciam o surgimento de importantes efeitos colaterais sistêmicos, deletérios para pacientes com cirrose⁽³⁾. Dentre as diversas associações testadas, a mais recomendada atualmente é acrescentar o mononitrato de isossorbida, nas doses iniciais de 20mg/dia, que podem ser aumentadas até 60mg/dia. Este vaso-dilatador sistêmico que age diminuindo a resistência intra-hepática, potencializa a ação do propranolol, elevando para pouco mais de 50% o percentual de respondedores⁽⁴⁾. Ele não deve ser usado isoladamente na hipertensão portal, devido à intensa vaso-dilatação sistêmica já existente, mas seus eventuais efeitos deletérios são contrabalançados pela administração simultânea do propranolol, com ação de vaso-constricção.

Embora os estudos e consensos sejam unânimes em afirmar que o padrão terapêutico para prevenir o primeiro sangramento é o uso de beta-bloqueadores não seletivos como o propranolol, esta atitude terapêutica não é adotada sistematicamente. O tratamento endoscópico, certamente eficiente na vigência da hemorragia e muitas vezes indicado também na profilaxia do re-sangramento, competindo com a

terapia farmacológica, vem atualmente avançando para o terreno da profilaxia primária. A escleroterapia endoscópica, entretanto, ainda amplamente utilizada tanto na emergência como no re-sangramento, está contra-indicada para prevenir o primeiro sangramento digestivo. Diversos estudos demonstraram de forma definitiva que seus efeitos colaterais superam seus benefícios. Por outro lado, a ligadura endoscópica das varizes vem ganhando terreno em todas as indicações, inclusive na profilaxia primária. Recentemente, dois estudos controlados comparando ligadura endoscópica com o uso de propranolol, na prevenção do primeiro sangramento, mostraram superioridade da ligadura endoscópica em pacientes com sinais clínico-endoscópicos de alto risco de HDA^(7,9). Importante frisar que estes resultados foram obtidos no grupo específico de pacientes com maiores possibilidades de sangramento, ou seja, varizes grandes, com sinais vermelhos sugestivos de ruptura em breve e/ou com sinais de insuficiência hepática, classificados como Child C. Isto não justifica sua ampla utilização em todos os pacientes com hipertensão portal e varizes de esôfago, que não se enquadram nos critérios de alto risco para sangramento digestivo.

Qual a vantagem da terapia farmacológica no tratamento da hipertensão portal? Diversos trabalhos têm demonstrado que a queda do gradiente de pressão portal, quando obtida, traz efeitos benéficos não apenas em evitar o surgimento de HDA, mas para todas as outras conseqüências clínicas da hipertensão portal. Estudo comparativo de longo prazo entre respondedores e não respondedores ao propranolol para evitar recidiva de sangramento demonstrou que nos respondedores houve menor incidência de sangramento, menor surgimento de ascite, de peritonite bacteriana espontânea, de síndrome hepatorenal e de encefalopatia hepática. Também a sobrevivência dos respondedores foi maior comparada à dos pacientes nos quais não se conseguiu a redução do gradiente de pressão portal⁽¹⁾. Neste ano de 2006, estudo semelhante para avaliar estes mesmos parâmetros quando da profilaxia primária demonstrou eficácia em termos de menor sangramento e ainda redução dos casos de peritonite bacteriana espontânea e bacteremia,

embora não se tenha obtido diferenças significativas quanto a ascite, encefalopatia hepática e sobrevida, provavelmente relacionados à menor gravidade da lesão hepática dos pacientes⁽¹²⁾.

Em conclusão, a terapia farmacológica permanece como a melhor alternativa para o tratamento da hipertensão portal. Idealisticamente, a avaliação da resposta pressórica adequada é necessária para mudança de conduta, como a associação medicamentosa ou encaminhamento dos não respondedores para outros tipos de tratamento.

Referências Bibliográficas

1. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908.
2. Bosch J, Abraldes JG. Variceal bleeding: pharmacological therapy. *Dig Dis* 2005;23:18-29.
3. Bosch JA, JG. New approaches to the therapy of portal hypertension In: Arroyo VN, M.; Forns, X.; Bataller, R.; Sanchez-Fueyo, A.; Rodes, J., ed. *Update in treatment of Liver Diseases*. Barcelona, 2005:83-91.
4. Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, Payen JL, Vinel JP. "A La Carte" treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002;36:1361-1366.
5. D'Amico GP, L, Bosch, J. The treatment of portal hypertension: a metanalytic review. *Hepatology* 1995;22:332-354.
6. Groszmann RG-T, G.; Makuch, RW et al. Multicenter randomized placebo-controlled trial of non-selective beta-blockers in the prevention of the complications of portal hypertension: final results and identification of a predictive factor. *Hepatology* 2003;38:4S1.
7. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005;128:870-881.
8. Lebrech D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med* 1981;305:1371-1374.
9. Psilopoulos D, Galanis P, Goulas S, Papanikolaou IS, Elefsiniotis I, Liatsos C, Sparos L, Mavrogiannis C. Endoscopic variceal ligation vs. propranolol for prevention of first variceal bleeding: a randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1111-1117.
10. Strauss E. Complicações da Hipertensão Portal. *GED Gastroenterol. Endoscop.* 2001;20:S14-15.
11. Strauss ER, MFGS. Hipertensão Portal: Clínica e Tratamento Farmacológico. In: Kalil NAC, J.; Strauss, E., ed. *Fígado e Vias Biliares. Clínica e Cirurgia Volume 1*. 1º ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001:139-147.
12. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:506-512.

Rastreamento e Manejo do Colangiocarcinoma

Diagnostic and Management of Cholangiocarcinoma

José Eymard M. de Medeiros-Filho

Universidade Federal da Paraíba; João Pessoa, PB, Brasil; E-mail: eymard1@uol.com.br

O colangiocarcinoma é uma neoplasia maligna de vias biliares que acontece com maior frequência em pacientes com colangite esclerosante primária. Seu diagnóstico é algumas vezes difícil, e é feito normalmente por tomografia, ressonância ou CPER. O sucesso do tratamento depende do estágio da doença no momento do diagnóstico. O transplante hepático permanece uma alternativa controversa.

Palavras-chave: colangiocarcinoma, colangite esclerosante primária, obstrução biliar.

The cholangiocarcinoma is a biliar duct cancer that happens more often in patients with primary sclerosing cholangitis. Its diagnostic is sometimes difficult, and it is done commonly by computerized tomography, magnetic resonance or ERCP. The therapeutic success depends of the disease stage at the diagnostic time. Hepatic transplant continues a controversy.

Key words: cholangiocarcinoma, primary sclerosing cholangitis, ERCP.

O colangiocarcinoma (CC) constitui-se em um significativo desafio diagnóstico e terapêutico. Apesar de sua incidência estar aumentando nas últimas décadas, o desconhecimento acerca da sua patogenia, a carência de métodos diagnósticos capazes de promover diagnóstico precoce e alternativas terapêuticas efetivas tornam o colangiocarcinoma uma neoplasia de prognóstico extremamente desfavorável.

Epidemiologia

Apesar da maior parte dos CC surgirem em indivíduos sem fatores de risco identificáveis, algumas condições clínicas estão associadas a risco elevado, como litíase intra-hepática, infecções parasitárias, anormalidades congênitas da via biliar, exposição a drogas e/ou toxinas, e colangite esclerosante primária (CEP). Nesta patologia, caracterizada por colestase progressiva decorrente de processo inflamatório crônico de ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos, com fibrose progressiva, o CC apresenta-se com um potencial risco de desenvolvimento de 10 a 20%. Entretanto, seu desenvolvimento é imprevisível com base na duração da doença, na sua intensidade ou em seus sintomas. A

precocidade no diagnóstico é improvável, com limitadas opções terapêuticas, resultados insatisfatórios com quimioterapia ou radioterapia, e evolução incerta quanto ao transplante de fígado.

Diagnóstico

Tendo em vista o pouco discernimento dos fatores de risco relacionados ao CC, bem como as lacunas relacionadas a sua etiopatogenia, inúmeras dificuldades se apresentam para definir propostas capazes de diagnosticar precocemente os casos.

Marcadores Tumoriais

O papel do CA 19-9 (*carbohydrate antigen*) tem sido sempre amplamente discutido no seguimento de pacientes portadores de CEP como estratégia de identificar subgrupos de pacientes em risco de desenvolvimento de CC ou já com tumores pequenos, incapazes de diagnóstico por imagem com métodos mais sensíveis, como tomografia computadorizada helicoidal e ressonância magnética nuclear de abdome. Entretanto, apesar de amplamente utilizado

no seguimento de pacientes com CEP, seu papel permanece controverso. Dois recentes artigos analisaram a eficácia do CA 19-9 em pacientes com CEP. Em uma série de 106 casos, 22 pacientes sem CC e 3 com CC apresentavam o marcador sérico elevado, observando-se sua redução em 71% daqueles que foram submetidos à dilatação por balão de uma estenose dominante. Outro estudo identificou em 208 casos com CEP um nível sérico mais elevado em pacientes com CC, obtendo um valor preditivo positivo de apenas 56,6%, porém com valor preditivo negativo de 99,4%.

Métodos de Imagem

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RMN) são utilizadas no diagnóstico de pacientes com icterícia em que ao exame de triagem (ultrassonografia) identifique-se imagem tumoral em parênquima hepático e/ou dilatação de via biliar. A RMN permite ainda avaliação não invasiva da via biliar, feito hoje também disponível pela colangiografia tomográfica em aparelhos helicoidais *multi-slice*, capazes de reconstrução de imagens em 3 dimensões. Entretanto, apesar da eficácia de diagnóstico destes métodos, o estágio em que as lesões são identificadas impede um tratamento eficaz, tornando-os também ineficazes como alternativa de escolha para diagnóstico precoce. Uma alternativa promissora tem sido a avaliação com tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT); entretanto, apesar da excelente sensibilidade e especificidade deste método (90 e 78%), resultados falso-positivos podem surgir em pacientes com CEP. Uma nova modalidade de avaliação por imagem, a tomografia de coerência óptica permite, através da reconstrução de imagens bi-planas seqüenciais, visualizar epitélio biliar, glândulas e estruturas teciduais biliares e hepáticas adjacentes, com potencial para identificar lesões displásicas ou alterações malignas precoces no epitélio biliar. Aguardam-se com ansiedade novos resultados de sua aplicação nesta patologia.

Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER)

Equivalente à imagem obtida por métodos não invasivos acima descritos, a CPER permite imagem com melhor definição de estenoses situadas no terço distal do colédoco. Ao identificar a área de estenose, entretanto, fica ainda sem resposta a etiologia da mesma (neoplásica ou inflamatória). Ao permitir a obtenção de material para análise por citologia esfoliativa ou biópsia guiada, a CPER auxilia a definição diagnóstica e a possibilidade de diagnóstico precoce e estadiamento adequado para tratamento radical.

Recente estudo (2005) acerca da utilidade de citologia esfoliativa da via biliar em pacientes com CEP e análise citológica do escovado permitiu identificar CC em 2 de 3 pacientes encaminhados a transplante de fígado por atipias de alto grau no escovado. Dos 31 pacientes cujo escovado não demonstravam anormalidades, 2 desenvolveram CC (nenhum dos dois apresentava estenose dominante). Uma proposta de seguimento consistiria na realização de CPER com obtenção de escovado cada 12 meses em pacientes com achados benignos, e em 6 meses naqueles com atipia focal. Pacientes com atipia de alto grau poderiam ser considerados para transplante hepático. Apesar dos resultados promissores, esta proposta ainda requer seguimento mais duradouro e reavaliação por outros centros antes de ser adotada. A adoção de outras técnicas de estudo como FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) e análise digital de imagens estão sendo consideradas. O uso de ultrassonografia intraductal em pacientes com estenose biliar sem massas identificáveis aos métodos de imagem tem permitido melhoras no diagnóstico de CC precoce. Em recente publicação de uma série de 25 casos falso-positivos à CPER, o ultrassom intraductal permitiu o adequado diagnóstico de malignidade em 88%. Esta metodologia, apesar de promissora, ainda esbarra em dificuldades de disponibilidade mesmo em centros de referência em doenças hepatobiliopancreáticas.

Tratamento

O único tratamento efetivo para o CC é o tratamento cirúrgico. Entretanto, devido ao estágio avançado na maior parte dos casos, os resultados são desanimadores. Estadiamento pré-operatório adequado e agressivo na seleção de potenciais candidatos à ressecção ampla constitui-se na alternativa mais adequada à identificação daqueles com lesão restrita, sem comprometimento linfonodal, capazes de submeter-se à ressecção ampla.

O transplante hepático é uma alternativa controversa, dependente da extensão da doença. A observação de que pacientes com diagnóstico de CC incidental em explantes apresentam sobrevidas equivalentes à de pacientes sem neoplasia torna o transplante passível de indicação naqueles com doença restrita. Entretanto, poucos pacientes são identificados nesta condição.

Tratamentos alternativos como radiofrequência, quimioembolização e terapia fotodinâmica têm sido aplicados em pacientes com massas tumorais. Porém, resultados de sobrevida são desalentadores.

A utilização de próteses biliares para alívio da obstrução biliar constitui-se em opção segura e eficaz, notadamente em pacientes com alto risco cirúrgico ou com doença já avançada. Considerando o prognóstico de sobrevida média de 5 meses após o momento do diagnóstico, esta alternativa constitui-se em opção pouco agressiva capaz de promover melhora na qualidade de vida da maior parte dos pacientes.

Encefalopatia Hepática – Atualização Terapêutica

Hepatic Encephalopathy – Therapeutic Update

Edna Strauss

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: ednastrauss@gmail.com

A encefalopatia hepática (EH) é potencialmente reversível. Os principais fatores precipitantes são hemorragia digestiva e infecções bacterianas. O tratamento dos fatores precipitantes pode reverter o quadro. Antibióticos visam reduzir a absorção da amônia e aumentar sua eliminação. A lactulose, lactitol e outros dissacarídeos não degradáveis produzem acidificação dos colons, diminuindo produção e absorção de amônia. Sua eficácia vem sendo questionada em estudos bem conduzidos. Antagonistas benzodiazepínicos e solução enriquecida com aminoácidos ramificados são tentativas terapêuticas de eficácia pouco evidente. Novas alternativas terapêuticas visam melhorar a metabolização da amônia em nível hepático.

Palavras-chave: hepatopatia crônica, encefalopatia hepática, coma hepático, amonia, tratamento, cirrose.

Hepatic encephalopathy (HE) may totally revert. The main precipitating factors are digestive bleeding and bacterial infections. Antiniotics aims at reducing the absorption of ammonia and enhance its elimination. Lactulose, lactitol and other non-absorbable disaccharides produce colon acidification, lowering the production and absorption of ammonia. Benzodiazepine antagonists, as well as enriched branched-chain amino acid solutions are therapeutic possibilities with no proven efficacy. New therapeutic alternatives aim at improving liver metabolism of ammonia.

Key words: chronic liver disease, hepatic encephalopathy, hepatic coma, ammonia, treatment, cirrhosis.

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome com sintomas neurológicos e mentais, se apresentado em diferentes graus de gravidade, sempre secundária à enfermidade hepática e frequentemente associada com hipertensão portal. Por ser um transtorno metabólico a EH é potencialmente reversível, desde que diagnosticada precocemente e corretamente tratada.

Atualmente aceita-se a classificação da Encefalopatia Hepática em 3 tipos, com sub-divisões no tipo C, o mais frequente. Tipo A: encefalopatia associada com Falência Hepática Aguda; Tipo B: encefalopatia associada com “Bypass” porto-sistêmico e Tipo C: Encefalopatia associada com Cirrose e Hipertensão Portal. A encefalopatia associada à Cirrose (tipo C) pode apresentar-se em diferentes formas clínicas: EH esporádica (precipitada, espontânea e recorrente); EH persistente: (leve, grave, tratamento-dependente) e EH Mínima. O termo

encefalopatia mínima compreende manifestações pré-clínicas, que exigem métodos especiais de diagnóstico, devendo substituir terminologia anteriormente utilizada como encefalopatia latente ou sub-clínica⁽³⁾.

A intoxicação cerebral com encefalopatia é resultante da não metabolização hepática de substâncias nitrogenadas procedentes geralmente dos intestinos. Isto pode ser devido tanto ao desvio do sangue portal, pela circulação colateral intra ou extra-hepática ou simplesmente pela ausência de capacidade metabólica causada por insuficiência hepatocelular. Embora ainda seja polêmica a fisiopatologia da encefalopatia hepática, a amônia é considerada o principal agente da intoxicação cerebral, cujas alterações metabólicas em nível cerebral levam ao aumento de volume dos astrocitos, único marcador morfológico da encefalopatia hepática. A amônia é produzida principalmente nos intestinos, mas também nos rins,

devendo ser metabolizada para ureia ou glutamina, no fígado ou ainda cérebro e músculos. Várias outras substâncias foram descritas e diferentes teorias têm sido aventadas para explicar as alterações metabólicas da encefalopatia hepática, mas aceita-se atualmente que a amônia em excesso, particularmente em nível cerebral, é a principal causadora da síndrome⁽³⁾.

O diagnóstico clínico de EH é relativamente fácil, porém subjetivo, dependente da experiência do observador para caracterizar as diferentes fases, desde o grau I com desorientação, passando para letargia, semi-estupor até o coma hepático. Dentre os principais fatores precipitantes da encefalopatia hepática estão a hemorragia digestiva e as infecções bacterianas, que se destacam como os mais graves. Detecção e adequada conduta terapêutica, variável segundo o fator precipitante, são de fundamental importância para a recuperação do paciente. Fatores precipitantes usuais em cirróticos podem ser a obstipação intestinal e a desidratação ou desequilíbrio hidro-eletrolítico causado pelo uso de diuréticos. A remoção desses fatores, em ambiente hospitalar, pode reverter o quadro de Encefalopatia, sem qualquer medicação específica⁽⁷⁾.

Terapêuticas Gerais e Específicas

As medidas gerais a serem tomadas em graus de I a 4 da encefalopatia vão desde cuidados com a dieta, restrição proteica, dando preferência a proteínas vegetais ou aminoácidos de cadeia ramificada e lavagem intestinal, concomitante ao diagnóstico e tratamento de eventuais fatores precipitantes. Nos casos de pré-coma ou coma os pacientes merecem cuidados intensivos em unidades especializadas, com atenção para a profilaxia das infecções, cuidados com vias aéreas e prevenção do edema cerebral.

Para o tratamento específico da encefalopatia hepática propriamente dita é interessante observar que houve, ao longo do tempo, abordagens dirigidas especificamente a determinados órgãos. A partir da metade do século passado surgiram medicamentos para impedir que o excesso de amônia e/ou substâncias nitrogenadas produzidas nos intestinos chegasse ao cérebro. A seguir, algumas condutas passaram a visar

o metabolismo cerebral propriamente dito e mais recentemente surgem condutas ou medicamentos dirigidos ao fígado.

Os objetivos dos medicamentos dirigidos aos intestinos são de reduzir o substrato amoniogênico intestinal, inibindo a produção de amônia e/ou reduzindo sua absorção e aumentando sua eliminação. O sulfato de neomicina e posteriormente outros antibióticos orais pouco absorvíveis passaram a ser utilizados na prática clínica, com a intenção de esterilizar os colons impedindo a formação de amônia e/ou produtos nitrogenados, tendo sido o tratamento padrão da HE por mais de 40 anos. Cápsulas com sulfato de neomicina (500mg) podem ser encontradas em farmácias de manipulação. A dose indicada é de 4 a 6 g/dia, ou seja 1g V.O. a cada 4 ou 6 horas, durante o episódio de encefalopatia. Assim que o paciente melhora a dose deve ser diminuída gradativamente, 2 gramas a cada dois dias até sua completa retirada.

Em casos crônicos, que necessitem de tratamentos prolongados não se indica o uso de neomicina devido efeitos colaterais importantes, como nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade. A associação de neomicina com lactulose não aumenta a eficácia do tratamento. A falta de sinergismo deve-se ao fato de a neomicina necessitar de pH alcalino (pH > 8) e a lactulose acidificar o colon para pH < 6. Existem apenas dois estudos na literatura comparando neomicina com placebo, não sendo encontradas diferenças significativas⁽⁷⁾. Mais recentemente, a rifaximina – antibiótico sintético relacionado à rifamicina – com baixa absorção sistêmica e ampla atividade anti-microbiana tem sido indicada por sua eficácia, superior ao uso de dissacarídeos, como o lactitol⁽⁵⁾.

Com a introdução da lactulose, nos anos 70, os dissacarídeos não degradáveis pelas enzimas digestivas como também o lactitol e a própria lactose em indivíduos lactase-deficientes, passaram a ser indicados no tratamento da encefalopatia hepática, tanto por via oral como em enemas. Promoviam acidificação dos colons - teoricamente com menor produção/absorção de amônia. A lactulose é um xarope de sabor adocicado, estando indicado utilizar 15ml duas a quatro vezes ao dia, verificando seu efeito sobre a função

intestinal. Deve-se aumentar ou diminuir a dose para alcançar a meta de duas evacuações ao dia. A lactulose pode dar efeitos colaterais como aversão ao sabor, anorexia, vômitos e dores abdominais ou ainda diarreia e ardência retal. Ela deve ser evitada em pacientes com diabetes mellitus. Em metanálise recente, do grupo Cochane, sobre a eficácia da lactulose, esta não ficou comprovada, por estudos bem controlados⁽¹⁾.

Entre as substâncias com ação no metabolismo cerebral, utilizada com sucesso em casos específicos, estão os antagonistas benzodiazepínicos, especificamente o flumazenil. Nas intoxicações medicamentosas por benzodiazepínicos ou em casos mais graves de encefalopatia grau IV, sua ação permite a recuperação da consciência em 30 a 50% dos casos, mas este efeito pode ser transitório. Se aceita que a ação de produtos endógenos, com características de atividade benzodiazepínica, é inibida pelo medicamento, justificando eventual efeito benéfico em pacientes que não ingeriram derivados benzodiazepínicos.

A falta de equilíbrio entre aminoácidos essenciais, com excesso dos aromáticos e carência daqueles de cadeia ramificada produz, em nível cerebral, a formação de falsos neurotransmissores. Este fato induziu, no final dos anos 70, a adoção de nova terapêutica para encefalopatia hepática com uma solução enriquecida com aminoácidos de cadeia ramificada. Os estudos randomizados comparativos não confirmaram sucesso terapêutico, embora em nosso trabalho a remissão completa da HE foi atingida mais rapidamente no grupo que recebeu aminoácidos de cadeia ramificada⁽⁶⁾. Atualmente, a suplementação da dieta com esse tipo de aminoácidos à longo prazo tem se mostrado eficaz em diminuir as complicações da cirrose e melhorar o estado nutricional⁽²⁾.

Na busca de novas alternativas terapêuticas, chegamos a substâncias que procuram melhorar a metabolização da amônia em nível hepático – quer pela suplementação de níveis baixos de zinco ou pela administração de 2 aminoácidos, a L-Ornitina e L – Aspartato (LOLA). Enquanto o primeiro aminoácido é substrato em nível de hepatocitos periportais na metabolização de amônia em ureia no ciclo de Krebs,

tanto L-Ornitina como L – Aspartato atuam ainda em hepatocitos perivenulares transformando amônia em glutamina⁽⁴⁾. Em alguns estudos clínicos controlados, além da diminuição dos níveis séricos de amônia, houve melhora significativa no grupo tratado em relação ao placebo. Aguardamos pesquisa nacional em andamento para confirmar eficácia deste novo medicamento.

Finalmente, o transplante hepático é certamente o tratamento definitivo não apenas para a encefalopatia, mas fundamentalmente para a doença de base, geralmente cirrose. Assim, todos os pacientes que se recuperam de encefalopatia hepática devem ser avaliados para entrar em lista de transplante hepático.

Referências Bibliográficas

1. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *Bmj* 2004; 328:1046.
2. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr* 2006; 136:295S-8S.
3. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35:716-21.
4. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17:453-462.
5. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion* 2006; 73:86-93.
6. Strauss E, Santos WR, Silva EC, Lacet CM, Capacci MLL, Bernardini P. Treatment of hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial comparing a branched chain amino acid solution to oral neomycin. *Nutritional Support Services* 1986; 6:18-21.
7. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, de Sa MF. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1992; 39:542-545.

Manifestações Extra-Hepáticas da Infecção pelo Vírus da Hepatite C

Extra-Hepatic Manifestations of Hepatitis C Virus

Daniel Cavalcanti e Raymundo Paraná

Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil. E-mail: rparana@ufba.br

A hepatite C pode se apresentar com manifestações extra-hepáticas. Doenças tireoidianas, reumatológicas e renais podem ocorrer em pacientes com hepatite C. O uso do interferon pode induzir o aparecimento destas manifestações.

Palavras chave: hepatite C, tireoidite, glomerulonefrite.

Hepatitis C may have extra-hepatic manifestations. Thireoiditis, rheumatologic disease and glomerulonephritis may possibly occur in hepatitis C patients. Interferon may induce these manifestations.

Key words: hepatitis C, thireoiditis, glomerulonephritis.

Assim como outros tipos de hepatites virais, a infecção pelo vírus da hepatite C é uma doença sistêmica. Embora a maioria das manifestações esteja relacionada ao fígado, as manifestações extra-hepáticas são mais freqüentes na infecção pelo VHC do que nas infecções por vírus da hepatite A ou B.

Distúrbios da Tireóide são anormalidades comuns em pacientes portadores de hepatite C crônica, mesmo antes do início do tratamento com interferon. Entre estes distúrbios, está o hipotireoidismo primário, presente em 3,1 a 5,5% dos pacientes, na maioria das vezes como resultado de tireoidite autoimune.

Os anticorpos antitireóide são detectados em 5,2 a 12,5% dos pacientes com hepatite C, principalmente em mulheres idosas, nas quais a tireoidite de Hashimoto é bastante comum. Tireoidite auto-imune se desenvolve, mais amiúde, em pacientes com anticorpos antitireóide preexistentes na circulação. Manifestações de auto-imunidade são mais freqüentes durante o tratamento com interferon (IFN) e podem desaparecer, ou mesmo persistir, com a suspensão da medicação.

Lichen planus (LP) é uma erupção cutânea pouco comum, de pápulas pequenas, achatadas, poligonais, violáceas e pruriginosas. O envolvimento das mucosas ocorre freqüentemente, assim como o ungueal e da genitália. O anti-HCV está presente em 10 a 38% destes pacientes.

A prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com LP varia consideravelmente a depender da região estudada (4% no nordeste da França até 62% no Japão). Estudos realizados na Grã-Bretanha falharam em demonstrar tal associação. Estudo realizada na Itália com 263 pacientes portadores de lichen planus oral e 100 pacientes do grupo controle demonstrou que 23% dos primeiros eram positivos para anticorpos do HCV comparado a 3% no segundo grupo.

O lichen planus é mais freqüente em pacientes com doença hepática mais agressiva. O mecanismo pelo qual o VHC associa-se com o lichen planus não está claro, mas é maior a probabilidade de que seja mediado imunologicamente do que diretamente causado pelo próprio vírus, haja visto os numerosos relatos de exacerbação do Lichen durante o tratamento com interferon.

Crioglobulinemia é um distúrbio linfoproliferativo que ocorre em associação com uma variedade de infecções e doenças sistêmicas e que pode levar a deposição de complexos imunes circulantes em vasos sanguíneos de médio e pequeno calibres. Estes imunocomplexos têm a peculiaridade de se precipitarem em baixas temperaturas. Apresenta-se pela tríade clássica: púrpura palpável, artralgia e fadiga, podendo acometer múltiplos órgãos. Evidências recentes sugerem uma forte correlação entre infecção pelo VHC e

crioglobulinemia. O anti-VHC é encontrado em 42 a 54% e o ARN-VHC em mais de 84% dos pacientes com crioglobulinemia tipo II. Ambos foram detectados em crioprecipitados, soro, sobrenadante e no endotélio vascular de biópsia de pele de pacientes com vasculite.

Crioglobulinas são encontradas em 19 a 54% dos pacientes com hepatite C, particularmente nos cirróticos, com sintomas ocorrendo em 25% destes e mais comumente em pacientes com altas viremias. O genótipo viral não demonstrou possuir importância para o prognóstico. O tratamento com interferon mostrou-se capaz de reduzir e até mesmo eliminar as crioglobulinas da circulação, melhora das lesões cutâneas e dos sintomas, além de redução do ARN viral. A melhora clínica nem sempre está associada com a resposta antiviral, e vice-versa. No entanto, a persistente negativização do RNA-HCV e normalização da ALT são associadas com negativização sustentada das crioglobulinas, mas recidivas tardias de viremia com o ressurgimento da crioglobulinemia são comuns.

A infecção pelo VHC tem sido associada com glomerulonefrite membranoproliferativa (GMP) e síndrome nefrótica. A associação com glomerulonefrite (GN) é bem maior na presença de crioglobulinemia, com 98 a 100% dos pacientes apresentando anticorpos anti-VHC. O ARN do VHC e o anticorpo anti-VHC têm sido encontrados tanto em complexos imunes, quanto em crioprecipitados de pacientes com GMP e proteinúria de faixa nefrótica, assim como nos glomérulos destes.

O tratamento com interferon reduz a proteinúria em paralelo à queda da viremia. No entanto, a função renal não retorna à normalidade e a recidiva da viremia e da GMP é comum com a interrupção do tratamento. Sugere-se que altas doses de IFN são mais efetivas para estes pacientes.

Artralgia está presente em torno de 50% dos pacientes com hepatite C crônica e crioglobulinemia, uma prevalência similar àquela encontrada em pacientes com CME e sorologia ignorada com relação ao VHC. Possui um caráter, geralmente, intermitente. Manifestações reumatológicas e marcadores de autoimunidade são comuns na hepatite C crônica e um grande número de quadros reumatológicos têm sido reconhecidos em conjunto à infecção pelo HCV, dentre

estes, polimiosite, dermatomiosite, Síndrome de Behcet, Síndrome antifosfolípido e fibromialgia, mesmo na ausência de CME.

Em um estudo realizado em Israel com 90 pacientes infectados pelo HCV, 31% referiram sintomas musculoesqueléticos, com baixa associação com CME (11%). Artralgia e altos títulos de fator reumatóide são comuns em pacientes com hepatite C crônica e CME. O envolvimento das articulações é frequentemente não-migratório e simétrico. As áreas de acometimento mais comum são os tornozelos, pulsos, cotovelos e pododáctilos. Ocasionalmente, pacientes são tratados para artrite reumatóide antes do diagnóstico de hepatite C. Não há evidência de sinovite ou deposição de complexos imunes nas articulações. Assim, a causa dos sintomas articulares permanece obscura.

O tratamento com interferon leva à melhora do quadro clínico em alguns casos, presumidamente como resultado da diminuição da carga viral e das crioglobulinas séricas. São necessários mais estudos acerca do resultado positivo da adição de ribavirina nestes casos. Em outros pacientes, devido ao efeito adverso do interferon, pode ocorrer piora do quadro, com intensificação da artralgia e mialgia. Foi observada resposta aos anti-inflamatórios não esteróides, aos corticóides orais em baixas doses e à hidroxicloriguina.

Referências Bibliográficas

1. Buskila D, Shnaider A, Neumann L: Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 28:107-113, 1998.
2. Dispenzieri A. Cryoglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(6): 1315-49.
3. Jackson JM. Hepatitis C and skin. *Dermatol Clin* 2002; 20(3): 449-58.
4. Jones AM. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Dermatol Clin* 2002; 20(2): 233-47, vi.
5. Mehta S. Extrahepatic manifestation of infection with hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2001; 5(4): 979-1008.
6. Mignogna MD, Muzio LL, Favia G, et al: Oral lichen planus and HCV infection: A clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 37:575-578, 1998.
7. Olivieri I. Hepatitis C virus and Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29(1); 111.

Manifestações Extra-Hepáticas da Infecção pelo Vírus da Hepatite B

Extra-Hepatic Manifestations of Hepatitis B Virus

Daniel Cavalcanti e Raymundo Paraná

Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil. E-mail: rparana@ufba.br

A hepatite B pode cursar com manifestações extra-hepáticas, como glomerulonefrite e vasculites. A formação de imuno-complexos está ligada ao aparecimento de algumas destas manifestações. O prognóstico depende do tipo de acometimento e da resposta terapêutica.

Palavras-chave: hepatite B, glomerulonefrite, vasculite.

Hepatitis B can have extra-hepatic manifestations, like glomerulonephritis and vasculitis. The antigen-antibody complex is related to some of these manifestations. Prognosis depends of multiple factors.

Key words: hepatitis B, glomerulonephritis, vasculitis.

Manifestações extra-hepáticas ocorrem em aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV). Muitas delas são mediadas por complexos imunes circulantes, no entanto, a natureza exata destes complexos imunes e sua patogênese permanecem obscuras.

Entre as principais manifestações extra-hepáticas do VHB estão: glomerulonefrite, vasculites (crioglobulinemia mista essencial, poliarterite nodosa) e Síndrome de Gianotti-Crosti.

A Glomerulonefrite relacionada ao HBV é encontrada mais amiúde em crianças do sexo masculino e em áreas onde a infecção é endêmica. Sua prevalência é desconhecida. Diversos tipos de lesão glomerular foram descritos, sendo a glomerulonefrite membranosa e a glomerulonefrite membranoproliferativa as mais encontradas. A apresentação mais comum é através de síndrome nefrótica, com os pacientes apresentando pequeno risco desenvolvimento de insuficiência renal.

História prévia de doença hepática é incomum. A doença hepática tende a ser mais moderada em pacientes com glomerulonefrite.

O prognóstico parece favorável, pois, após 2 anos de doença, 85% estarão em remissão e, 95% o farão após 5 anos.

Este padrão benigno não é observado em adultos, onde a doença possui um caráter lento, mas quase que inexoravelmente progressivo. O diagnóstico é baseado na sorologia para o HBV, na presença de glomerulonefrite por imuno-complexos encontrados em biópsia renal. Ademais, pode haver presença de depósitos de um ou mais antígenos relacionados ao HBV nos glomérulos revelados por estudos de imunohistoquímica.

O padrão sorológico mais comumente observado é o de positividade para HBsAg, HbeAg. Corticóides são inefetivos e podem potencializar a infecção. Frequentemente, mas nem sempre, a resolução ocorre com a soroconversão AgHBe/Anti HBe. Deste modo, o Interferon mostrou-se efetivo na indução de remissão da doença renal associada ao VHB. Cerca de 30% dos pacientes progridem para falência renal e em torno de 10% necessitarão de diálise caso não tenham diminuição da replicação viral.

Crioglobulinemia mista essencial é uma doença sistêmica que envolve a deposição de imunocomplexos circulantes, principalmente, em vasos sanguíneos de pequeno calibre. Atualmente são descritos 3 tipos de crioglobulinemias: no tipo I as crioglobulinas consistem em uma única imunoglobulina monoclonal e há associação com doenças malignas imunoproliferativas;

nos tipos II e III as crioglobulinas são mistas, sendo IgG policlonal e IgM monoclonal (fator reumatóide) no tipo II, e IgG e fator reumatóide policlonais no tipo III. A maioria das crioglobulinemias tipo II e III são classificadas como essenciais. As crioglobulinemias mistas secundárias, predominantemente do tipo III, ocorrem em doenças infecciosas, auto-imunes e em doenças crônicas do fígado. A crioglobulinemia mista secundária tipo II ocorre principalmente em associação com doenças malignas do sistema imune.

A crioglobulinemia mista essencial tipo II (CME) é caracterizada por sintomas sistêmicos, apresentando a tríade clássica de púrpura palpável, artrite e fadiga. Pode acometer o sistema neurológico, com manifestações de neuropatia periférica. Nos rins pode causar glomerulonefrite.

A prevalência de CME em paciente portadores de doença hepática crônica é alta (41,5%), sendo maior entre infectados pelo VHC do que pelo VHB, 54,3% e 15%, respectivamente. Relatos de terapia da CME associada à infecção crônica pelo VHB são limitados, mas foram relatados casos de resposta ao tratamento com interferon-alfa em paciente com doença crônica por VHB associada à púrpura vasculítica.

Poliarterite Nodosa (PAN) é uma das síndromes extra-hepáticas mais graves associada com a infecção crônica pelo VHB. Em torno de 30 a 70% dos pacientes com PAN estão infectados pelo VHB. Acredita-se que a lesão vascular seja desencadeada por imunocomplexos envolvendo antígenos virais e anticorpos contra o VHB. Vasos sanguíneos de médio e pequeno calibre são acometidos. Não há evidências da relação entre a gravidade da vasculite e a intensidade da doença hepática. A vasculite afeta vasos sanguíneos de todos os calibres e de múltiplos órgãos, incluindo coração, rins, sistema gastrointestinal, músculo-esquelético, neurológico e pele.

A patogênese permanece incerta e a detecção de complexos imunes contendo HbsAg/Anti HBs é bastante inconsistente. A doença possui um curso altamente variável. A mortalidade é significativa, apesar da terapia com corticosteróides e imunossupressores (ciclofosfamida) associada à plasmaférese (em torno de 20 a 45%).

Sabe-se que que corticosteróide e terapia imunossupressora possuem efeitos deletérios sobre a doença hepática subjacente pelo aumento causado na replicação viral. Além do risco adicional de exacerbação da hepatite após a suspensão destes agentes. Recentemente a terapia combinada de antivirais e plasmaférese tem demonstrado eficácia.

Síndrome de Gianotti-Crosti é fortemente associada a presença de AgHBs no em crianças, particularmente, nas menores de 4 anos de idade. Antígenos virais e complexos imunes provavelmente exercem papel na sua patogênese.

O quadro clínico é constituído de lesões cutâneas maculopapulares, eritematosas e simétricas sobre a face, região glútea, membros e, ocasionalmente, no tronco. A erupção das lesões dura 2 a 3 dias, mas a dermatite permanece por 15 a 20 dias. As mucosas e as superfícies antecubitais e poplíteas são poupadas. É comum a ocorrência de linfadenopatia axilar e inguinal.

Referências Bibliográficas

1. Brown TJ. An overview of sexually transmitted diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(5 Pt 1): 661-77; quiz 678-80
2. Gocke, DJ. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Am J Med Sci* 1975;270:49-52.
3. Jones AM. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Dermatol Clin* 2002; 20(2): 233-47, vi.

Tratamento das Hepatites C e B nos Pacientes Renais Crônicos – Revisitando a Literatura

Treatment of B and C Hepatitis in Chronic Renal Patients – Revisiting the Literature

Gilmar A. de Souza

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Serviço de Gastroenterologia; Hospital Universitário Onofre Lopes; Natal, RN, Brasil. E-mail: gas@digicom.br

Pacientes com insuficiência renal crônica têm risco aumentado de infecções pelos VHB e VHC. Lamivudina continua sendo uma importante alternativa terapêutica. O interferon tem papel principal no tratamento destas infecções, contudo é necessário que seja usado antes do transplante. Interferon peguilado apresenta absorção e distribuição diferentes em pacientes renais estáveis e com função renal normal. Alguns estudos demonstraram a segurança e eficácia do interferon peguilado com resposta sustentada maior que 50%. Contudo, uma maior casuística ainda é necessária para consolidar nossa opinião neste assunto.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, vírus da hepatite B e vírus da hepatite C.

Patients with chronic renal insufficiency have increased risk for the infections by VHB and VHC. Lamivudine continues being important therapeutic option. The interferon has the main paper in the treatment of these infections; however there is need of being offered before the transplant. Pegylated interferon presents absorption and different distribution in patient renal stable and with normal renal function. Some few reports have demonstrated the safety and effectiveness of the pegylated interferon of sustained response superiors at 50%. However, there is need of trials with larger casuistics for consolidating our consolidates opinion on this subject.

Key words: chronic renal insufficiency, hepatitis B virus, hepatitis C virus.

As hepatites virais C e B representam importante problema de saúde pública, com taxas de prevalência e incidência variáveis, nas diversas áreas geográficas do mundo. Não obstante significativos avanços alcançados no tratamento medicamentoso de ambas as enfermidades, com a introdução no arsenal terapêutico de vários novos medicamentos, o tratamento destas viroses ainda é um desafio para investigadores e a comunidade de profissionais que tratam tais pacientes. Os pacientes renais crônicos, quando infectados, se constituem em populações especiais, necessitando de orientação distinta, pela sua própria condição clínica. A condição de renal crônico torna o manejo terapêutico mais complexo, exigindo dos profissionais assistentes uma atenção redobrada, no que se refere à escolha adequada dos medicamentos e a tolerabilidade destes no curso do tratamento. As hepatites C e B crônicas são importante causa de morbimortalidade na população de pacientes renais crônicos,

mesmo com a difusão do conhecimento das medidas de prevenção universalmente aceitas e recomendadas⁽¹⁾. Neste sentido, com vistas ao entendimento do tema, vários estudos de história natural têm sido realizados em pacientes em diálise e aguardando transplante, bem como em transplantados. Assim, conforme frisado, o manuseio destes pacientes renais com hepatite crônica C ou B permanece um tema palpitante, inserido em área de controvérsias.

Hepatite C

A prevalência de anti-HCV tem permanecido elevada, a despeito do efetivo controle da qualidade de produtos do sangue; o que faz supor que a transmissão dentro das unidades de diálise seja responsável pela manutenção da alta prevalência nesta população.

Fatores de risco para hepatite C em pacientes em diálise incluem história de abuso de drogas, transplante

renal prévio, múltiplas transfusões e marcadores prévios de hepatite B. A história natural da infecção pelo vírus C em pacientes renais é difícil de definir por conta do curso indolente que se estende por décadas. E estes pacientes, em geral, têm curta expectativa de vida. A mortalidade de pacientes renais em hemodiálise com cirrose foi 35% maior do que em não cirróticos em estudo prospectivo realizado por Fabrizi et al., em 2004⁽⁴⁾. Nakashima et al., mostraram que pacientes anti-HCV positivos tinham maior risco relativo de óbito e que 5,5% destes apresentavam carcinoma hepatocelular e 8,8% cirrose⁽⁹⁾. Os dados publicados sobre a avaliação histológica em pacientes renais crônicos, em diálise são escassos. Um estudo, realizado em 37 pacientes candidatos a transplante renal verificou que havia atividade inflamatória leve e moderada em todos os pacientes, fibrose em ponte em 8% e cirrose em 24%. Este mesmo estudo não encontrou relação entre severidade da lesão hepática e carga viral, genótipo, ou nível de aminotransferases⁽⁴⁾. Sterling et al.⁽¹³⁾, realizaram biópsias em 50 pacientes e encontraram fibrose em ponte ou cirrose em 22%. Natov et al, estudando o papel do genótipo e carga viral em 224 pacientes renais crônicos em hemodiálise, verificaram que 90% destes estavam infectados com um único genótipo, 9% com 2 genótipos e 1% com 3 genótipos⁽¹⁰⁾. Verificaram ainda, que entre 180 pacientes que concluíram a coorte, 48% haviam realizado o transplante e 37% haviam falecido durante o follow-up. O genótipo não estava associado à sobrevida. A infecção pelo vírus C é a principal causa de doença hepática após o transplante renal, entretanto os pacientes renais portadores de anti-HCV positivos devem ser considerados para transplante renal, pois este procedimento não está associado a maior mortalidade quando comparado a diálise, nos primeiros 10 anos. Não obstante, transplantados renais portadores de anti-HCV têm um risco de morte maior em relação aos transplantados não infectados. Assim é importante identificar pacientes com doença hepática avançada, como hepatite crônica e cirrose, pois estes pacientes apresentam maior risco de morte por insuficiência hepática se transplantados. Além do mais, o tratamento com interferon é contra-indicado em

pacientes após o transplante renal, pois é capaz de desencadear episódios de rejeição aguda. Desta maneira, a presença de marcadores de replicação viral (HCV RNA positivo) é indicativa de biópsia hepática. Preconiza-se pelo menos duas dosagens de HCV-RNA, com intervalo de 3 meses entre elas, para considerar o paciente como não replicador e considerá-lo para o transplante, pois a presença de HCV-RNA também pode ser oscilante. Esta medida deve-se ao fato de que a hepatite aguda pelo vírus C após o transplante se constitui uma condição de alta morbimortalidade, que se manifesta no primeiro ano após o transplante como insuficiência hepática colestática rapidamente progressiva.

Em pacientes em diálise, mesmo com enzimas normais, a biópsia hepática pode revelar hepatite crônica. Da mesma forma, não existe uma correlação entre viremia e histopatologia nesses pacientes. Nos que apresentem evidência clínica ou laboratorial (pancitopenia, tempo de protrombina alargado e hipoalbuminemia) de cirrose e hipertensão portal não necessitam realizar biópsia. Evidências clínicas ou laboratoriais de cirrose ou hipertensão portal têm indicação de transplante duplo de fígado e rim.

O interferon (INF) permanece sendo o principal tratamento para a infecção crônica pelo vírus C. Vários ensaios controlados, com diferentes regimes terapêuticos têm sido publicados. Taxas de resposta bioquímica e virológica variam de 0 a 67% e 15 a 64%, respectivamente. Melhora histológica tem sido demonstrada em ensaio clínico controlado para redução da atividade histológica. Taxas de resposta com INF em monoterapia, avaliadas por resposta viral sustentada, paradoxalmente parecem ser mais elevada do que em pacientes não urêmicos.

Em nosso meio, Rocha et al., estudaram prospectivamente o efeito do IFN alfa em monoterapia, em 46 pacientes renais crônicos, em hemodiálise e obtiveram uma boa taxa de resposta viral sustentada (34%) após 12 meses de tratamento, não obstante 37% dos pacientes não terem concluído o tratamento (24% por efeitos adversos e 13% por perda de follow-up)⁽¹¹⁾. Outros estudos igualmente demonstram que a frequência de efeitos adversos parece ser mais elevada

na população de renais em diálise do que em imunocompetentes.

A terapia com IFN é complexa, cara e associada com inúmeros e freqüentes efeitos adversos, porém deveria ser considerada em pacientes com diálise, com viremia persistente e histologia hepática compatível com hepatite crônica e que sejam candidatos a transplante renal.

Dois ensaios clínicos mostram as dificuldades do uso de ribavirina em pacientes renais em hemodiálise (HD). O primeiro de Bruhfeld et al conduziu cinco pacientes em HD e 1 paciente em diálise peritoneal. A dose de ribavirina foi de 200 a 400 mg dia por 6 meses⁽¹⁾. A ribavirina foi sendo monitorada por dosagens plasmáticas. Cinco pacientes tornaram-se negativos durante o tratamento, porém quatro recidivaram após a descontinuação deste. Todos os pacientes necessitaram de doses maiores de eritropoetina e ferro durante a terapia antiviral. A dose média utilizada nesse estudo foi de 170 a 300 mg. Os autores observaram que três importantes modificações são cruciais para o uso de ribavirina em pacientes com diálise:

- 1- A dose de ribavirina deverá ser reduzida
- 2- A dose da eritropoetina necessitará ser aumentada para evitar anemia hemolítica;
- 3- Necessidade de monitoração da concentração plasmática da ribavirina.

O segundo ensaio foi realizado por Tan et al. na Holanda. Cinco pacientes receberam interferon alfa 2 beta, nas doses de 3 x 10⁶ U, 3 vezes por semana mais ribavirina oral⁽¹⁴⁾. A duração do tratamento não foi clara. Ribavirina foi descontinuada em dois pacientes, um por conta de anemia severa, outro por

efeitos diversos (febre, calafrios) que melhoraram após a retirada do medicamento. Todos os pacientes apresentaram queda dos níveis de HCV RNA e quatro o negativaram (80%) durante o tratamento. A dose média da ribavirina neste estudo foi de 200 mg 3 vezes por semana. Em conclusão, verifica-se que faltam ensaios randomizados com maior número de pacientes para demonstrar o efeito, duração e dose da ribavirina em conjunto com o INF nesses pacientes.

O mais recente avanço no tratamento da hepatite C foi a introdução das formas de interferon peguilado (PEG-IFN), que tem despertado grande interesse no tratamento de pacientes infectados portadores de doença renal crônica terminal (DRCT). Existem duas formas de PEG-IFN: PEG-IFN α 2a, de 40-kDa e PEG-IFN α 2b, de 12-kDa. As duas formulações têm diferentes farmaco-cinéticas. Estudos em pacientes com DRCT têm mostrado que a farmacocinética do PEG-IFN está claramente alterada^(5,7). Nestes estudos ficou evidenciado que a dose de 135 μ g de PEG-IFN- α -2 a correspondia à dose de 180 μ g que é oferecida para pacientes com função renal normal. Ensaios clínicos em pacientes com DRCT tem utilizado doses acima mencionada para o PEG-IFN α -2 a e doses de 0,5 a 1,0 μ g/kg para o PEG-IFN- α -2b (em oposição a dose convencional de 1,0- 1,5 μ g/kg. Esses estudos também demonstraram que os níveis séricos tornavam-se muito elevados quando se oferecia a PEG-IFN α -2b. Entretanto, tal evento não ocorria com o uso do PEG-IFN α -2 a, na dose de 135 μ g via subcutânea por semana e que tal prescrição poderia ser recomendada (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos com Peg-IFN em pacientes renais ⁽⁶⁾.

| Ano / autor | PEG-IFN | Tipo estudo | N | Resultados |
|--------------------|----------|-------------------------|-----|---------------|
| 2004 / Sporea | Alfa 2 a | Não controlado | 10 | 87,5% |
| 2005 / Teta | Alfa 2 a | Relato de caso | 02 | 100 % |
| 2004/Annicchiarico | Alfa 2 b | Não controlado | 06 | 33,5% |
| 2000 / Martin | Alfa 2 a | Trial | 120 | Não concluído |
| 2006 / Kokoglu | Alfa 2 a | Prospectivo/ controlado | 12 | 75% |

Em conclusão, pode-se afirmar que outros estudos ainda estão sendo aguardados e os dados disponíveis ainda são limitados para consolidarmos a opinião sobre a real possibilidade de oferecer esta modalidade terapêutica aos pacientes HCV com doença renal crônica.

Vários trabalhos apontam que a terapêutica para a hepatite crônica pelo Vírus C em pacientes em diálise pode ser revestida de sucesso. Casanovas-Taltavull et al. informam que 50% de 14 pacientes tratados negativaram o HCV RNA após monoterapia com IFN, com média de acompanhamento entre 28 e 41 meses. Campistol et al. trataram 03 pacientes, 02 permaneceram negativos e 01 apresentou recaída com 20 meses^(2,15). Tokumoto e cols trataram 6 pacientes, 50% com RVS após acompanhamento de 15 meses⁽³⁾. Há concordância entre estes autores que IFN poderá ser considerado em todos os candidatos ao TR HCV RNA positivos, para se evitar a injúria causada pelo HCV pós-transplante.

Hepatite B

Todos os pacientes renais crônicos, candidatos a transplante e portadores de hepatite B deverão ser submetidos a uma avaliação completa com vistas a um diagnóstico acurado do grau de envolvimento hepático (se hepatite crônica ou cirrose). Os pacientes HBs-Ag positivos tem maior risco de morte a longo prazo após o transplante renal em relação aos pacientes HBs-Ag negativos. Nos portadores de hepatite crônica e cirrose o risco de progressão da doença aumenta após o transplante renal.

A presença de marcadores de replicação viral é indicativa de biópsia hepática.

Candidatos ao transplante renal infectados pelo vírus B que apresentem HBeAg positivo ou HBV DNA positivos (títulos > 100.000 cópias/ml) devem sofrer investigação completa de doença hepática, incluindo biópsia hepática, pois apresentam risco aumentado de progressão da doença hepática após o transplante (nível de evidência B).

De acordo com o grau de inflamação peri-portal observado na biópsia hepática (ou seja ≥ 2 pelo

METAVIR), estes pacientes devem ser submetidos a tratamento com Interferon e/ou lamivudine antes do transplante. (Nível de evidência C).

A resposta ao tratamento é verificada por meio da negatificação do HBV DNA após 6 meses do término do tratamento. Se não houver supressão da replicação viral, avaliar se há sinais de cirrose. Nessas situações o transplante renal isolado deve ser desconsiderado. Os pacientes portadores de cirrose têm indicação de transplante duplo de fígado e rim.

De acordo com as recomendações atuais a terapia antiviral estaria indicada em pacientes em diálise quando os pacientes apresentassem o HBsAg com atividade replicativa evidenciada pela presença do HBeAg e HBV DNA no soro, elevação das transaminases e histologia de hepatite crônica se a biópsia for realizada. Os relatos de tratamentos realizados são poucos e em geral com casuísticas pequenas, que não permitem conclusões definitivas. Duarte et al trataram 2 pacientes HBV infectados em HD HBeAg positivos e aminotransferases elevadas⁽⁶⁾. Ofeceram IFN 3 milhões 3 vezes por semana por período de 3 meses. Ambos os pacientes clarearam o HBeAg e normalizaram as aminotransferases.

O Consenso sobre condutas nas hepatites virais da Sociedade Brasileira de Hepatologia opina que tanto o interferon quanto a lamivudina podem ser utilizados para tratamento inicial nesses pacientes, recomendando que, ao escolher o interferon, este deva ser usado em doses baixas, sendo realizado aumento progressivo da dose conforme a tolerância clínica. O tratamento deve ser iniciado com dose de 3 UM, 3 vezes por semana. Após duas semanas, se tiver havido boa tolerância, a dose deve ser aumentada para 5 UM, 3 vezes por semana, por mais duas semanas. Após esse período, se o paciente mantiver boa tolerância, deve ser adotado o esquema padrão recomendado para o tratamento da hepatite B (5 UM por dia), por mais 16 semanas^(8,12). Lamivudina é um nucleosídeo análogo que demonstra eficácia na supressão da viremia do HBV e normalização das transaminases. Um estudo prospectivo não controlado demonstrou que 5 pacientes tratados com lamivudine por período de 12 meses tornaram-se HBV DNA negativos e 1 paciente

apresentou seroconversão HBeAg-antiHBeAg. Breakthrough (reaparecimento do HBV) foi visto com 40% entre o sétimo e oitavo mês de tratamento. A lamivudina deve ser considerada droga de escolha para os pacientes intolerantes ou com contra-indicação ao interferon. Pacientes renais crônicos em tratamento conservador devem ser tratados preferencialmente com lamivudina. A dose deve ser ajustada pelo clearance de creatinina, com este fim, pode-se utilizar da solução oral⁽¹²⁾.

Co-infecção HBV-HCV

Não é incomum a coexistência da infecção por ambos os vírus. Esses pacientes devem ser tratados com IFN e o esquema de doses deve ser definido pelo perfil de replicação viral, ou seja, o tratamento deve ser direcionado para o vírus que apresenta replicação viral ativa. Havendo replicação de ambos os vírus, o esquema de tratamento deve ser iniciado com as doses preconizadas para o tratamento de hepatite B e, após 16 semanas com dose plena de IFN (5 MU por dia), deve ser mantida a dose habitual de hepatite C até o seu término (12 meses do uso de IFN)⁽¹²⁾.

Conclusão

Pacientes com insuficiência renal crônica têm risco aumentado para as infecções pelo VHB e VHC. As recentes formulações de novos agentes antivirais se constituem em novas possibilidades terapêuticas. Não obstante, novos ensaios clínicos necessitam ser realizados. Lamivudine continua sendo importante opção terapêutica no manejo do paciente com hepatite B, sobretudo descompensados. Em ambas as populações de infectados – HBV e HCV – a biópsia segue com papel importante na avaliação da severidade da doença e definição da proposta de intervenção. O interferon segue tendo o papel principal no tratamento destas infecções, entretanto há necessidade de ser oferecido antes do transplante. O interferon peguilado apresenta absorção e distribuição diferente em pacientes renais estáveis e com função renal normal. Alguns poucos ensaios tem

demonstrado a segurança e eficácia do interferon peguilado, com taxas de resposta sustentada superiores a 50%. Entretanto, há necessidade de ensaios com casuísticas maiores para que se consolide opinião sobre esta questão.

Referências Bibliográficas

1. Bruchfeld A, Stahlle L, Anmdersson J, et al. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection – a pilot study. *J B Viral Hepat* 2001; 8 (4): 287-92.
2. Campistol JM, Esforzado N, Martinez J, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alfa(2b) in the treatment of chronic hepatitis c vírus infection in haemodialysis patients. Pre-and post-renal transplantation assessment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; 14(11):2704-9.
3. Cruzado J, Casanovasa-Taltavull, Torras J; et al. Pretransplant..interferon prevents hepatitis virus-associated glomerulonephritis in renal allograft by HCV-RNA clearance.
4. Fabrizi F, Martin P, Bunnapradist S. Treatment of chronic viral hepatitis in patients with renal disease. *Gastroenterol Clin N Am*; 2004; 655-670.
5. Fried MW, Shiffman ML, Redd KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N England J Med* 2002; 347; 975-82.
6. Koksai I, Biberoglu K, Biberoglu S, Koc F, et al. Hepatitis C virus antibodies amon risk groups in Turkey. *Infection*, 1999; 19; 228-9. 12. Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Benasco C, et al. Efficacy of interferon for chronic hepatitis c vírus-related in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4): 1170-7.
7. Meyers CM, Seef LB, Stehman-Breen O, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an uptodate. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631-57.
8. Misiani R, Bellavita P, Fenilli D. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C infection. *N England J Med* 1994; 330:751-6.
9. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al. Prognosis of antihepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(10):1896-902.
10. Natov S, Lau J, Ruthazer R. Hepatitis C vírus genotype does not affect patients survival among renal transplant candidates. The new England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1999; 656 (2); 700-6.

11. Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, Carvalho-Filho RJ, Ferraz ML et al. Efficacy and tolerance of interferon- α in the treatment of chronic Hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Liver International* 2006;26; 305-310.
12. Sociedade Brasileira de Hepatologia – Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C, *GED* 2005; 24(1); S1-16.
13. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, et al: Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: Characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3576-82.
14. Tan AC, Brouwer JT, Glue P, et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16; 193-195.
15. Tokumoto T, Tanabe K, Ishikawa N, et al. Effect of interferon- α treatment in hemodialysis patients and renal recipients with chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 1999;31(7):2887-9.

Hepatitis B: Resistência a Análogos Nucleos(t)idos

Hepatitis B: Resistance to Nucleoside Analogues

Hugo Fainboim e Silvia Paz

Hospital de Infectologia Francisco Muniz; Buenos Aires. E-mail: hugofain@gmail.com

A infecção pelo vírus B é um importante problema de saúde pública. É a causa mais frequente de cirrose e hepatocarcinoma no mundo. As drogas utilizadas no tratamento da hepatite crônica pelo vírus B (HBV) são: Interferon peguilado (IFN-PEG), lamivudina (LMV), adefovir dipivoxil (ADV) e entecavir (ETV). Outras se encontram em investigação: telbivudina (LdT), emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) e clevudina (CVD). A resistência ao tratamento é mais comum com os análogos nucleotídeos, sendo a lamivudina a principal dste. O estudo de novas combinações de drogas é fundamental para evitar esta resistência e atingir a erradicação viral.

Palavras-chave: hepatite B, resistência viral, lamivudina.

The virus B infection is an important health problem. It is the most frequent cause of cirrhosis and cellular hepatocarcinoma in the world. The most used drugs for treating hepatitis B are: pegylated interferon, lamivudine, adefovir dipivoxil and entecavir. Others are still in investigation phase. The resistance is most common with the lamivudine. New therapy combination is essential for avoiding this resistency and obtaining viral clearance.

Key words: virus B hepatitis, viral resistency, lamivudine

Introducción

La infección por virus B (HBV) es un importante problema de salud pública; es la causa más frecuente de cirrosis y hepatocarcinoma en el mundo y se estima que existen alrededor de 400 millones de portadores crónicos de este virus⁽⁴⁾. Muchos de estos portadores son candidatos al tratamiento antiviral. Este ha cambiado en forma notoria en los últimos 5 años debido al desarrollo de nuevas drogas: Interferon Pegilado (IFN-PEG), Lamivudina (LMV), Adefovir dipivoxil (ADV) y Entecavir (ETV), mientras otras se encuentran en las últimas etapas de investigación clínica como son la Telbivudina (LdT), Emtricitabina (FTC), Tenofovir (TDF) y Clevudina (CVD).

A pesar del evidente progreso evidenciado en los últimos años, todavía estamos lejos de alcanzar un tratamiento ideal. Varias son las causas que favorecen fallas en el tratamiento, siendo el desarrollo de resistencia viral a análogos nucleos(t)idos una de las más importantes.

Definición de Resistencia

La resistencia del virus B a una droga análoga a un nucleos(t)ido se define según las fluctuaciones en la carga viral que se observen durante el tratamiento. Consideramos que la variabilidad espontánea del virus B es de aproximadamente $1 \log_{10}$ como máximo. Se define como respuesta antiviral la reducción mínima de $1 \log_{10}$ luego de 3 meses de tratamiento antiviral. Entonces, cualquier ascenso en la carga viral mayor a $1 \log_{10}$ del nadir alcanzado intratratamiento nos debe hacer sospechar que se ha seleccionado resistencia a la droga que estamos utilizando⁽⁸⁾.

Resistencia Cruzada

Definimos resistencia cruzada como la aparición de resistencia a una droga como consecuencia de la selección previa de resistencia a otra droga utilizada. Esto es más común entre drogas pertenecientes a la misma familia, con similar estructura química; pero sin

embargo, puede también observarse entre familias de drogas con estructura diferente.

Esto determina una menor sensibilidad, o incluso una resistencia primaria a la segunda droga instituída.

Acción de Análogos Núcleos(t)idos y Mecanismos de Resistencia

Los análogos nucleos(t)idos que actualmente están aprobados para el tratamiento de la hepatitis B son: Lamivudine (LMV), Adefovir (ADV) y Entecavir (ETV). Todos tienen estructuras análogas a los nucleos(t)idos que normalmente incorporan la transcriptasa reversa (TR) y la DNA polimerasa (POL) en la síntesis del DNA en el proceso replicativo. Así, LMV es análogo de citosina, ADV lo es de adenina y ETV de guanina. Estos análogos para ser activos requieren de su trifosforilación intracelular alcanzando mayor similitud con los deoxinucleos(t)idos trifosforilados (dNTP), sustrato natural de esta enzima. La TR y la POL al realizar la síntesis del DNA incorporan estas drogas análogas en lugar de los dNTP. De esa manera, se interrumpe la síntesis de la cadena de DNA, inhibiéndose la replicación viral⁽¹²⁾.

La resistencia viral a una droga análoga se basa en un cambio estructural de la TR-POL que le confiere imposibilidad para la incorporación de la droga análoga en el DNA naciente, manteniendo la capacidad de incorporar el dNTP natural. De esta manera, la síntesis de DNA continúa pese a la presencia del análogo en el medio.

Este cambio estructural de la TR-POL se menciona por convención con el número que identifica cierto aminoácido de la secuencia aminoacídica de la enzima, precedido por el aminoácido normalmente ubicado en esa posición y seguido por el aminoácido por el que fue sustituido. Ej: M204V (sustitución de metionina por valina en la posición 204).

Si bien el virus B es un virus DNA de doble cadena, tiene algunas características particulares que lo hacen diferente al resto de los virus DNA. Una de estas características es su gran variabilidad genética, la cual es más común en los virus RNA como el HIV o HCV. Esto le permite generar numerosas mutaciones que le

permitirán luego seleccionar cuál de ellas se encuentra más adaptada para el escenario en que se este produciendo la replicación viral.

Para comprender mejor esto, recordemos brevemente el ciclo de replicación del virus B.

Este virus ingresa al hepatocito por unión a un receptor de superficie aun desconocido. Fusiona su membrana con la de la célula huésped y libera el core con el material genómico en su citoplasma. Esta estructura se dirige al núcleo donde el DNA viral ingresa para transformarse en un DNA circular, de doble cadena y covalentemente cerrado conocido como cccDNA. El cccDNA no replica y se comporta como un minicromosoma. Actúa de templado para la copia del RNA mensajero que dará lugar a proteínas estructurales, al RNA pregenómico y al RNA que codificará para una enzima con función transcriptasa reversa (TR) - DNA polimerasa (POL) - RNAsa. Para la síntesis de estos RNA utilizará la polimerasa de la célula huésped. A partir de el RNA pregenómico y por acción de la TR, se sintetizará la hebra (-) del DNA que formará parte del nuevo virión. Es en esta etapa en que, merced a la falta de lectura de prueba de la TR, se generan múltiples "errores" en la copia del DNA naciente. A estos "errores" de la transcripción los conocemos como mutaciones. Estas mutaciones pueden ser favorables, indiferentes, desfavorables o incluso dar origen a viriones inviables. De esto dependerá la persistencia de estas mutaciones a lo largo del tiempo o la desaparición de aquellas que no aporten ventajas al nuevo virión. La población viral estará entonces formada por: una población predominante, bien adaptada al escenario en que está ocurriendo la replicación viral y múltiples poblaciones minoritarias, con alguna desventaja adaptativa que las obligas a permanecer en escasa cuantía ya que al momento de replicar, son aventajadas por aquellas cepas mejor adaptadas⁽⁷⁾.

Continuando con el ciclo de replicación del virus B, luego de sintetizada la hebra de DNA (-); a partir de esta y por acción de la polimerasa viral se sintetizará la hebra de DNA complementaria para formar la doble cadena que constituirá el material genómico de el nuevo virión. Recordemos que este nuevo DNA de doble

cadena llevará las mutaciones que generó la TR en su transcripción de RNA a DNA.

El nuevo DNA así formado y ubicado en el citoplasma dentro de la cápside viral, tiene 2 posibles caminos a seguir: 1 – se cubrirá con las proteínas de la envoltura y se liberará del hepatocito como un nuevo virión que infectará a otra célula o; 2 – reingresará al núcleo del hepatocito en que fue generado, pasando a formar parte del pool de cccDNA de esa célula.

De esta manera, el nuevo DNA de doble cadena que lleva las mutaciones generadas por la TR, al infectar a un nuevo hepatocito repite el ciclo. Es así como la enzima TR- POL-RNAsa que se codifique a partir del DNA del nuevo virión, será diferente a la que dio origen al DNA del que ella se originó.

Si tenemos en cuenta que este fenómeno ocurre permanentemente, que hay numerosas copias de cccDNA por cada hepatocito y que se reinfectan continuamente nuevos hepatocitos, es fácil comprender la gran variabilidad que podemos observar en una población viral. Sin embargo, pese a esto, las poblaciones virales no son tan diversas como esperaríamos por estos hechos. Esto se debe a que, como mencionamos antes, las mutaciones que se generan son muchas veces desfavorables por lo cual, no son seleccionadas positivamente. Este hecho tiene relación con el concepto de “fitness viral” o capacidad replicativa. Las mutaciones le generan al virus una desventaja adaptativa, es decir, una pérdida de “fitness”. Si tenemos en cuenta que las diferentes poblaciones virales están en permanente competencia por los espacios a ocupar en los hepatocitos, es claro que la población que replique más efectivamente ocupará más fácilmente estos espacios y las poblaciones restantes permanecerán, aunque en menor cuantía.

Ahora, si modificamos este escenario con el agregado de una droga análoga a un nucleósido o nucleótido, la replicación viral se verá inhibida por el mecanismo de acción antes mencionado. Este mecanismo no es cien por ciento eficaz y una población minoritaria de viriones continuará replicándose. De esta manera se generarán nuevas mutantes que, como mencionamos antes, pueden ser favorables o

desfavorables para el virus en este nuevo escenario. En caso de ocurrir alguna mutación en el DNA que se traduzca en una POL que logre evitar la incorporación de las drogas análogas a favor de los dNTP, este virus podrá continuar su replicación. Este tipo de mutaciones se conocen como mutaciones primarias. Pero como mencionamos anteriormente, las mutaciones incorporadas en un virus le representan un costo en su capacidad replicativa. Por lo tanto, esta población viral que emergió con resistencia a la incorporación de la droga análoga, tiene baja capacidad replicativa y es así como no se evidenciará un aumento en la carga viral inicialmente. Esto es lo que se conoce como resistencia genotípica. Si la droga análoga continúa siendo administrada, esta población viral que lleva en su genoma la mutación de resistencia genotípica continuará replicándose a un bajo nivel hasta que entre las mutaciones que continúe generando en cada ciclo, incorpore una mutación favorable, que le otorgue una mejor capacidad replicativa. Estas mutaciones, de aparición secuencial y que le aportan al virus una mejor capacidad replicativa se conocen como mutaciones secundarias o compensatorias. De esta manera, esta nueva población viral tiene la capacidad de eludir la acción de la droga y además, su capacidad replicativa se ve progresivamente mejorada por la suma de mutaciones compensatorias. Así es como, en este nuevo escenario, se transforma en la población viral con mejor fitness y rápidamente emergerá como la población viral mayoritaria. Esta nueva población predominante replicará en forma activa y se manifestará en un aumento de la carga viral, determinando lo que se conoce como resistencia fenotípica⁽⁹⁾.

Resumiendo, el desarrollo de resistencia a una droga análoga a dNTP es producto de la suma de mutaciones ocurridas al azar por la baja fidelidad en la copia de la TR. De estas mutaciones, se seleccionarán aquellas que le aporten al virus una ventaja adaptativa ya sea como forma de resistencia a la droga (mutaciones primarias) o como mejoría en su capacidad replicativa (mutaciones secundarias).

Entonces, si las mutaciones se generan en forma aleatoria, la probabilidad de que se genere una mutación

favorable para el virus es directamente proporcional a la cantidad de viriones que se encuentren replicando, lo cual podemos inferir a partir de la carga viral basal pretratamiento y la que se alcanza precozmente durante el tratamiento.

Veremos a continuación las principales características de la resistencia a cada droga hoy disponible para el tratamiento de la hepatitis B.

Lamivudina

Este fue el primer análogo antiviral aprobado para esta infección; ha demostrado su eficacia en diferentes situaciones clínicas, con mucha seguridad y mínimos efectos secundarios, pero el desarrollo de resistencia es muy común.

La principal mutación de resistencia a esta droga codifica para el dominio YMDD del sitio catalítico (dominio C) de la RT-POL- RNAsa. Esta mutación genera una sustitución en el codón de la posición 204; reemplazando una Metionina por Valina (rtM204V), isoleucina (rtM204I) o, muy raramente, serina (rtM204S). Estos simples cambios son suficientes para conferir resistencia a la droga.

La mutación rtM204I puede ser detectada en forma aislada; en cambio las dos restantes rtM204V/S solo puede ser encontrada en asociación con otros cambios: rtL180M/C y rtV173L. Estas mutaciones compensan la reducida replicación de rtM204, aumentándola a veces en forma significativa.

Por orden de frecuencia se han descrito cuatro patentes de resistencia al lamivudina:

| | |
|--------------------------------|-------|
| a) rtL180M + rtM204V | (59%) |
| b) rtL180M + rtM204V + rtV173L | (17%) |
| c) rtM204I | (11%) |
| d) rtL180M + M204I | (11%) |

Con la continuación del tratamiento con LMV, existe la posibilidad de seleccionar otras mutaciones compensatorias que pueden incrementar aun más la replicación viral.

Varias son las descriptas: rtL80V/I, rtL82M, rtF166L, rtA200V y rtV207I.⁽¹⁴⁾

¿Cuál es la frecuencia de emergencia de estas mutantes?

Pueden emerger desde pocos meses luego de iniciado el tratamiento o luego de varios años del mismo. La resistencia genotípica puede aparecer muy tempranamente (49 días).

Aumenta en relación directa con la duración del tratamiento. La incidencia varía entre los diferentes estudios realizados: se ha descrito que luego de un año de su uso la incidencia varía entre 14-47 % en población HbeAg (+), y hasta un 42% entre los individuos HBeAg (-); tiempos prolongados resultan en un incremento progresivo de cepas mutantes YMDD resistentes al alcanzando los 5 años entre un 65-70%⁽¹⁰⁾ La emergencia de la mutación YMDD es inicialmente silenciosa pero sigue habitualmente (en más del 90% de los casos) con resistencia fenotípica en un lapso entre 3-4 meses. Este comportamiento limita ostensiblemente su indicación especialmente en tratamientos prolongados (hepatitis crónica e -).

¿Cuáles son los elementos que pueden predecir la emergencia de mutantes YMDD?

Existen varias variables independientes asociado al desarrollo de resistencia:

- Mayor duración del tratamiento.
- Alto índice de masa corporal.
- Sexo masculino.
- Alta carga viral del HBV pretratamiento.
- Insuficiente supresión de la replicación intratratamiento.

Con respecto a ésta última, podemos considerar diferentes porcentajes de resistencia de acuerdo al DNA obtenido al sexto mes del tratamiento⁽¹⁵⁾.

| Carga viral (copias/ml) | Porcentaje de resistencia |
|-------------------------|---------------------------|
| < 200 | 8% |
| 200-1000 | 13% |
| 1000-10.000 | 32% |
| >10.000 | Hasta 64% |

Por lo tanto la magnitud de la supresión de la replicación puede predecir la emergencia de resistencia.

Adefovir

Fue la segunda droga análoga a un nucleos(t)ido aprobada para el tratamiento del virus B. A diferencia de LMV, la aparición de cepas con mutaciones de resistencia a ADV comienza a observarse recién hacia el segundo año de tratamiento.

La resistencia ha sido asociada con la aparición de la mutación rtN236T en el dominio D de la DNA polimerasa⁽¹⁾. Si bien esta es la sustitución más frecuentemente observada, otras mutaciones también han sido asociadas con la resistencia al ADV.

- rtV84M y rtS85A en el dominio A;
- rtA181T/V en el dominio B.

Dadas las características de esta droga, especialmente su similitud estructural con la adenina (dNTP del cual es análoga), la evidencia de la resistencia fenotípica luego de la aparición de la resistencia genotípica es más tardía que en el caso de LMV (aproximadamente un año) en pacientes sin tratamiento previo.

Se ha descripto además otro tipo de mutaciones con características particulares. La sustitución rtI233V confiere el mayor grado de resistencia a ADV en comparación con las otras mutaciones a ADV conocidas, sin embargo, no es seleccionada durante el tratamiento con ADV sino que está presente en forma primaria, es decir, previo al inicio del tratamiento⁽¹¹⁾. Su aparición ha sido asociada a tratamientos previos con LMV aunque también ha sido observada en casos aislados en pacientes naïve de toda droga análoga antiviral. Esta mutación fue vista principalmente asociada al genotipo D tanto en pacientes HBe (+) como HBe (-).

Otra mutación con características similares a la rtI233V es la rtL217R. En este caso, la asociación al tratamiento previo con LMV es más fuerte y fue observada exclusivamente en pacientes coinfectados con HIV.

¿Cuál es la frecuencia de emergencia de mutantes al Adefovir?

La incidencia de emergencia de cepas resistentes al ADV tiene ya 5 años de seguimiento⁽²⁾. En pacientes HBeAg (-), se demostró una incidencia de 0%, 3%, 11%, 18% y 29% luego de 1, 2, 3, 4, y 5 años de tratamiento respectivamente.

Además es más frecuente en pacientes con genotipo D y como luego comentaremos en pacientes tratados previamente con LMV.

¿Cuáles son los factores que predicen la posible emergencia de mutantes?

Al igual que ocurre con el LMV el grado de supresión viral alcanzado con el tratamiento puede predecir la chance de resistencia en el futuro.

En un trabajo de Locarnini y col se observó que si al año la carga viral es: < 10³ copias/ml, entre 10³-10⁶ cop/ml o mayor a 10⁶ cop/ml, el grado de resistencia a las 144 semanas es 4%, 26% y 67% respectivamente.

Las dos mutaciones más frecuentes, la N236T y la A181V se diferencian en la resistencia cruzada con otros análogos.

Entecavir

Es el análogo nucleósido más recientemente aprobado y hasta la fecha existen pocos datos acerca de la incidencia de resistencia a largo plazo.

Los datos publicados están limitados a dos años, recordando que la experiencia con LMV y ADV es de 5 años de seguimiento.

El único escenario en que hasta la fecha se ha descripto resistencia a ETV es en aquellos pacientes con resistencia previa a LMV⁽³⁾. Es decir, para generar cepas mutantes a ETV, es imprescindible la presencia previa de mutaciones a LMV, solo así las mutaciones de resistencia a ETV se traducen en cepas capaces de eludir la acción del fármaco. Las principales son: T184G en el dominio B, S202I en el dominio C y M250V en el dominio E, siendo posible también la combinación de M184V + S202I que otorga el mayor grado de

resistencia hasta ahora descripto. Todas estas mutantes muestran sensibilidad *in vitro* a ADV.

La frecuencia de la aparición de estas cepas resistentes a ETV en pacientes con mutaciones de resistencia a LMV fue evaluada en diferentes trabajos. Dos diferentes trabajos han descripto un 8% de resistencia al entecavir en el segundo año de tratamiento y un 6% luego de 52 semanas⁽¹³⁾.

Resistencia Cruzada

En el caso de los análogos núcleos(t)idos utilizados en el tratamiento de la hepatitis B, este tipo de interacción entre drogas es muy común y variado, determinando diferentes tipos y grados de resistencia cruzada entre drogas.

Las mutaciones con resistencia a Lamivudine (M204V/I y L180M) presentan alta resistencia cruzada para los otros análogos de citosina pertenecientes a la misma familia (Telbivudine, Clevudine, Emtricitabina). Además, la M204I por ejemplo, induce una disminución de la sensibilidad a ADV de 4 veces, determinando una mayor y más frecuente selección de resistencia intratratamiento.

Las mutaciones secundarias o compensatorias también participan en la resistencia cruzada a otras drogas. Un ejemplo de esto último es la mutación L80V del dominio A de la polimerasa. Esta mutación se vio más comúnmente asociada con M204I y cuando esta asociación estaba presente, se observó una menor respuesta al tratamiento con Adefovir⁽⁵⁾.

Esto pone de manifiesto porque la posibilidad de resistencia al tratamiento con ADV en un paciente que previamente fue resistente al LMV es mucho mayor que en un paciente naive de LMV. Esto determina que, mientras la resistencia a ADV es 0 luego de 1 año de tratamiento, esta se eleva a un 19% de pacientes resistentes al LMV tratados con monoterapia con ADV⁽⁶⁾.

Por otro lado, si la primera droga utilizada fue ADV y se seleccionó resistencia a esta, la respuesta al tratamiento con LMV será muy diferente según que mutaciones hayan sido las responsables de la resistencia al ADV. Así es como si la implicada fue la N236T, la sensibilidad al LMV se verá minimamente afectada,

mientras que si la mutación emergente fue la A181V, la respuesta al LMV se verá severamente afectada. Por lo tanto, el conocimiento de la resistencia específica al ADV tiene implicancias en la futura decisión terapéutica.

Con respecto a las interacciones entre LMV y ETV, estas ya fueron descriptas. Recordamos aquí que la resistencia cruzada es imprescindible para el desarrollo de resistencia a ETV.

Cabe destacar que, las mutaciones de resistencia al ADV no evidenciaron hasta el momento resistencia cruzada a ETV.

Cuáles son las posibles implicancias clínicas de la emergencia de mutantes?

El mayor aprendizaje de los últimos años es que el virus B resistente a análogos no se le debe considerar como un virus atenuado. Por el contrario, su presencia está asociada a progresión de la enfermedad hepática y los beneficios iniciales obtenidos con el tratamiento antiviral se pueden perder rápidamente con la emergencia de cepas resistentes. Podemos hablar de:

- a) Falta de beneficios clínicos.
 - 1) Pérdida de la mejoría histológica.
 - 2) Disminución de la seroconversión de HBeAg a anti-HBV: 38% vs 80% luego de 4-5 años de tratamiento, comparando resistentes vs no resistentes.
 - 3) Mayor progresión de la enfermedad.
 - 4) Posibilidad de hepatitis severas especialmente en pacientes con cirrosis.
- b) Potencial impacto en la salud.
 - 1) Transmisión de cepas resistentes.
 - 2) Mutación del HBsAg que puede llevar a un fracaso de la vacuna.

Prevención y Manejo de la Emergencia de Resistencia a Antivirales

Optimizar la adherencia

Es la principal variable que se debe evaluar cuando estamos en presencia de un fallo virológico debido

posiblemente a resistencia. La toma irregular de la medicación determina concentraciones séricas subóptimas que facilitan la emergencia de mutantes resistentes ya que permiten la replicación en presencia de presión de selección por la droga administrada.

Evitar el tratamiento innecesario

La mayoría de los individuos portadores de HBV, probablemente no se benefician con los actuales tratamientos anti-HBV. Como explicamos anteriormente las quasiespecies naturales de la población HBV, implican habitualmente una población menor; la institución de la terapia fuerza la selección y la amplificación de estas poblaciones con las consecuencias que antes señalamos. Diferentes consensos y opiniones de expertos coinciden en recomendar tratamiento solo en aquellos individuos con lesión hepática activa o avanzada. Es necesario aun identificar mejor aquellos pacientes que se beneficiarán con el tratamiento y cuando es el mejor momento para iniciarlo.

Elección de drogas con elevada potencia antiviral

La selección y amplificación de poblaciones mutantes dependen casi exclusivamente del nivel de replicación del HBV. De ello se desprende que, una vez iniciada la terapéutica la supresión debe ser lo más rápida y completa posible.

Si la replicación viral puede ser suficientemente suprimida por el tratamiento, la producción viral puede teóricamente declinar a un punto donde la creación de nuevas cuasiespecies no sería posible. Desde el punto de vista práctico hay datos en la literatura que hacen pensar que ese nivel podría ser menor a 10.000 copias/ml, independientemente de la condición del HBeAg.

Tratamiento combinado

La opción de utilizar un tratamiento combinado de 2 drogas ya ha demostrado su utilidad en los casos en que se ha seleccionado resistencia a LMV y se agrega al tratamiento una segunda droga como el ADV,

mostrando un perfil de resistencia y una respuesta clínica muy superior al cambio por ADV monoterapia. También queda claro que esto no es así cuando la droga agregada es ETV luego de seleccionar resistencia a LMV, por las diferentes interacciones entre las mutaciones de resistencia de LMV-ADV y LMV-ETV ya expuestas.

Más discutida es la utilidad de asociar dos drogas desde el inicio del tratamiento en un paciente naive, opción que podría considerarse en los pacientes HBeAg (-) con alta carga viral y/o con otro factor asociado a una mayor resistencia a análogos. Hace falta mayor experiencia clínica en el tratamiento por tiempo prolongado de estos pacientes y evaluar la potencial utilidad de esta alternativa terapéutica.

¿Como monitorear la emergencia de mutantes?

Para un eficaz tratamiento se debe monitorear adecuadamente la respuesta virológica inicial y posteriormente evaluar periódicamente la emergencia de resistencia a drogas.

Como fue expuesto previamente, la eventualidad de la emergencia de resistencia y sus consecuencias clínicas son diferentes según características basales de la infección por virus B de ese paciente y de la droga utilizada en su tratamiento. Así, si bien la recomendación es el monitoreo semestral con carga viral durante los primeros 2 años y luego trimestral, pueden ser muy diferentes las situaciones clínicas a las que nos estemos enfrentando y, por ende, muy diferentes las posibilidades de seleccionar mutantes resistentes en cada caso. Debemos recordar que las consecuencias clínicas de la emergencia de resistencia son más severas en pacientes con hepatopatía avanzada por lo que en este grupo de pacientes los controles de carga viral deben ser realizados trimestralmente.

Conclusiones

Pese a la cada vez más amplia disponibilidad de fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B, el desarrollo de resistencia a ellos continúa

siendo un problema que aguarda todavía su solución. Esto es más notorio aun en el tratamiento de la hepatitis crónica HBeAg (-), en la que los tiempos de tratamiento son muy prolongados. Las perspectivas futuras estarán dirigidas al desarrollo de nuevos fármacos con mayor potencia y mejor perfil de resistencia o con diferentes mecanismos de acción.

Pero a corto plazo, sin embargo, queda aun por definir el lugar que ocupa el tratamiento combinado para evitar o retrasar la emergencia de resistencia. Cada vez es más claro que la genotipificación para identificar puntualmente la mutante responsable de la resistencia a una droga análoga, tiene implicancias determinantes para la elección del nuevo tratamiento a iniciar. Cabe esperar que en un futuro cercano, este test forme parte del manejo clínico habitual.

Bibliografía

1. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125:292-297.
2. Borroto-Esoda K, Arterburn S, Snow A et al. Final analysis of virological outcomes and resistance during 5 years of adefovir Dipivoxil Monotherapy in HBeAg negative patients. 41th Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver Diseases (EASLD 2006 Vienna, Austria Poster 483.)
3. Colonna R, Rose R, Levine S, Baldick J and col. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl.1): A962.
4. Lee W. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 1733-1745
5. Lee Y, Chung Y, Ryu S and col. Hepatitis B virus with rtL80V/I mutation associates with poor response to adefovir dipivoxil therapy. AASLD Annual Meeting, San Francisco 2005; Abstr 965.
6. Lee Y, Suh D, Lim Y, Won J and col. Emergence of rtA181V/T and rt N236T mutations after 48 weeks of adefovir dipivoxil therapy in patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B. AASLD Annual Meeting, San Francisco 2005; Abstract 972.
7. Liang T. Understanding mechanisms of drug action and viral resistance in HBV. *Clinical Care Options* 2005, Annual Update.
8. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9:679-693.
9. Locarnini S, Mason W. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 422-431.
10. Lok AS, Lai CL, Leung N et al. Long term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125:1714-1720.
11. Schidgen O, Hueseyin S, Anneke F, Cynthia O, Ulrike CW, et al. Variant of hepatitis B virus with Primary Resistance to Adefovir N. *Engl J Med* 2006; 35:1807-1812.
12. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: Mechanisms, detection and interpretation. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 593-606.
13. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw Y-F, et al. Entecavir for treatment of Lamivudine refractory, HBeAg -Positive chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
14. Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney W. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistance HBV. *Antivir Ther* 2004; 10: 625-633
15. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai C. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001; 34:785-791.

Co-Infecção HBV/HDV

HBV/HDV Co-Infection

Kelly Régia Vierira de Oliveira¹, Juan Miguel Villalobos Salcedo² e Raymundo Paraná³

¹Professor adjunto de Medicina Tropical, Universidade Federal de Rondônia; ²Mestre em Medicina Tropical; Porto Velho, RO; ³Professor adjunto de Gastro-Hepatologia e Livre-Docente de Hepatologia Clínica da Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil. E-mail: rparana@ufba.br.

A hepatite D é uma doença com grande potencial de progressão. O vírus da hepatite D utiliza-se do envelope do Vírus da Hepatite B (HBV) para o seu ciclo patogênico. No Brasil, essa doença ocorre com frequência na Amazônia. Três genótipos já foram descritos (I, II e III). O tratamento é indicado quando há evidência de atividade inflamatória, apesar de não se ter ainda bem definido qual o melhor esquema terapêutico para esta patologia

Palavras-chave: hepatite delta, co-infecção, hepatite B.

Delta hepatitis is a disease that has a great progression potential. The delta virus utilizes the hepatitis B virus for its pathogenic cycle. There is a high frequency of delta hepatitis in Amazonia. Three genotypes were already discovered. Treatment is indicated when there is evidence of inflammatory activity, even though it is not yet well established the best therapeutic option for treating this disease.

Key words: delta hepatitis, co-infection, hepatitis B.

O Vírus da Hepatite Delta (HDV)

O HDV é um vírus defectivo único como patógeno humano. Assemelha-se à alguns viróides de plantas. Utiliza-se do envelope do Vírus da Hepatite B (HBV) para o seu ciclo patogênico, embora possa se replicar em pequena monta sem a presença do VHB. Trata-se de uma doença com grande potencial de progressão. Estima-se que existam atualmente entre 15 e 20 milhões de portadores do HBV co-infetado pelo HDV em todos os continentes.

Diagnóstico Laboratorial

A infecção pelo vírus da hepatite Delta (HDV) deve ser investigada sempre que um paciente com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) apresentar doença fulminante ou progressiva⁽⁶⁾, ou ainda, em todos os portadores que habitam em região endêmica desta hepatite, como é o caso da Bacia Amazônica.

Marcadores Sorológicos

Anti-HDV

Na co-infecção, o título do anti-HDV total é frequentemente baixo, podendo declinar a níveis indetectáveis após a resolução da doença, não permanecendo nenhum marcador sorológico indicativo de infecção ou exposição ao HDV (Figura 1). Na hepatite delta aguda, por super-infecção (Figura 2), o anticorpo anti-HDV total aparece tardiamente, apresentando-se em altos títulos quando a infecção torna-se crônica.

O anti-HDV IgM não é um marcador específico de fase aguda. Na hepatite delta aguda auto-limitada, este anticorpo aparece tardiamente (5 a 7 semanas após o início da infecção) mas, está presente em altos títulos durante a infecção delta crônica⁽¹⁶⁾. Em pacientes cirróticos, a alta positividade do anti-HDV IgM indica a manutenção da atividade replicativa do HDV e correlaciona-se com a severidade da hepatopatia.

Marcadores virais da hepatite B

A detecção do anti-HBc IgM permite a discriminação entre co-infecção ou super-infecção.

Normalmente, o portador crônico do HBsAg, quando infectado pelo HDV, apresenta redução dos níveis de HBsAg, HBV DNA e HBeAg⁽¹⁹⁾. Em pacientes com infecção ativa pelo HBV que sejam HBeAg positivo e anti-HBe negativo, o quadro clínico manifesta-se como uma hepatite delta mais grave. Já nos pacientes antiHBe positivos a super-infecção Delta associa-se à exacerbação de uma doença previamente pouco agressiva, a exceção das cepas mutantes pré-core.

HDV RNA

A detecção do HDV RNA através de técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) é fortemente associado à danos na célula hepática, ainda que em pacientes assintomáticos⁽²⁰⁾. A detecção do RNA do vírus delta pode ser por hibridização molecular ou pela reação da transcriptase reversa – polimerase em cadeia⁽²¹⁾. Este marcador precoce da replicação do HDV na hepatite delta aguda, é detectado no sangue, 4 a 8 semanas após a exposição ao vírus delta, antes do início da doença clínica, e diminui conforme a fase aguda avança.

Genótipos

Atualmente, três principais genótipos são descritos no VHD. O genótipo I é mais comum na Europa e nos Estados Unidos, além de no Brasil e Venezuela. O genótipo II mais prevalente no leste Europeu, na Ásia e oriente médio; e o genótipo III só descrito até então na América do Sul, mais precisamente na Amazônia. Destes, o Genótipo III, aparentemente, destaca-se pela sua maior patogenicidade, assim como associação com as formas mais graves da doença aguda e crônica.

Histopatologia

O quadro histológico da hepatite delta fulminante delta na Amazônia pode ser bastante peculiar, com

necrose hepatocelular moderada, balonização hepatocelular e hepatócitos aumentados de volume, contendo gotas de gordura no citoplasma circundando o núcleo, que por este aspecto morfológico são chamados de células em mórula ou espongíocitos^(1,14).

A infecção pelo vírus B e delta parece ser a etiologia da maioria dos casos de hepatite fulminante de Lábrea, no Brasil, e da hepatite de Bangui, na República Central Africana, ambas com quadro histológico similar ao descrito acima. A determinação do HDAg no tecido hepático também é utilizada para o diagnóstico de infecção atual por HDV, podendo ser um marcador de fase aguda, ou, mais propriamente de fase crônica.

Tratamento

O tratamento da Hepatite delta permanece como um desafio, visto os resultados pouco satisfatórios dos esquemas disponíveis até o momento. Recomenda-se tratar todo paciente com hepatite delta crônica, desde que preencham alguns critérios básicos tais como: presença de replicação viral, evidência histopatológica de atividade necro-inflamatória hepática e ausência de descompensação hepática (icterícia, ascite, encefalopatia ou hemorragia digestiva).

Os portadores assintomáticos do HDV, definidos como aqueles pacientes com sorologia positiva (anti-HDV IgG), porém com exame HDV-RNA negativo pela técnica de PCR, e níveis normais de ALT, não requerem tratamento, devendo ser monitorados quanto a sinais de doença ativa.

Os objetivos do tratamento na hepatite delta crônica são a interrupção da replicação do HDV, a redução do processo necro-inflamatório do fígado, a normalização das aminotransferases, para desta forma, reduzir o risco de desenvolvimento de cirrose ou hepatocarcinoma.

A concomitância de um vírus RNA (HDV) com um vírus DNA (HBV) faz com que a hepatite delta crônica seja mais difícil de tratar que a hepatite B crônica sozinha. Da mesma forma que com o vírus B, diferentes tratamentos com medicamentos imunossupressores ou imuno-estimulantes tem falhado com o vírus D^(2,18).

Figura 1. Perfil sorológico típico da co-infecção (CDC, 2003, modificado).

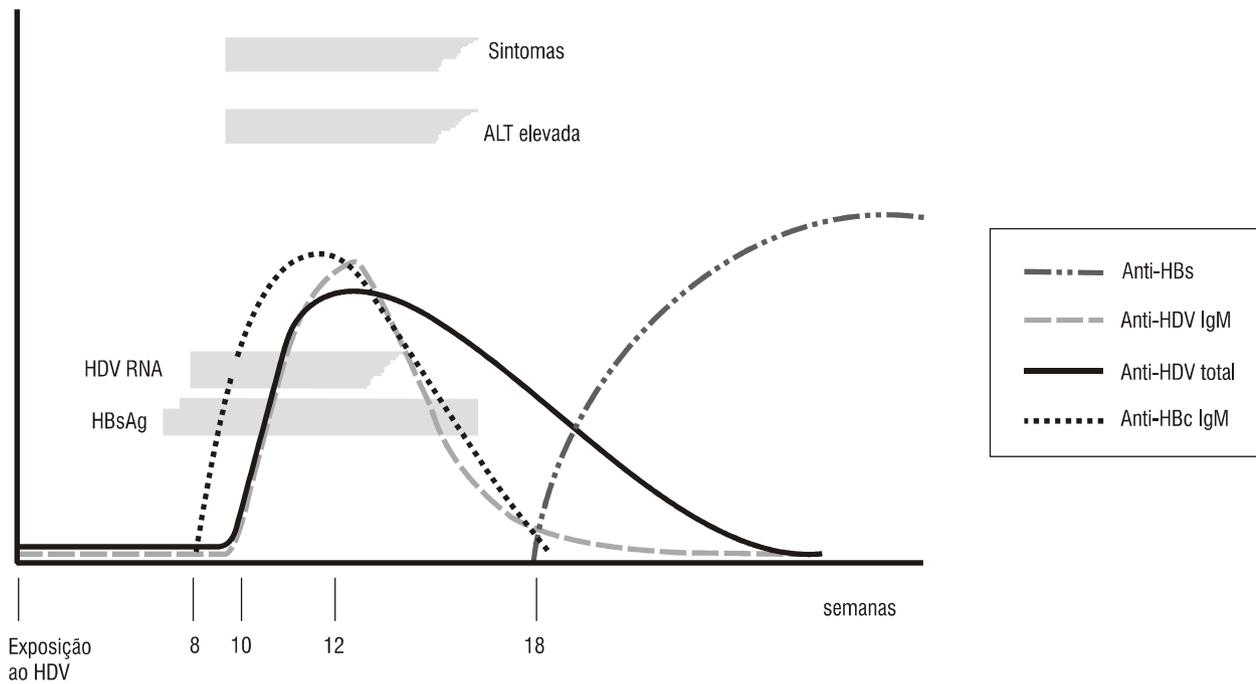
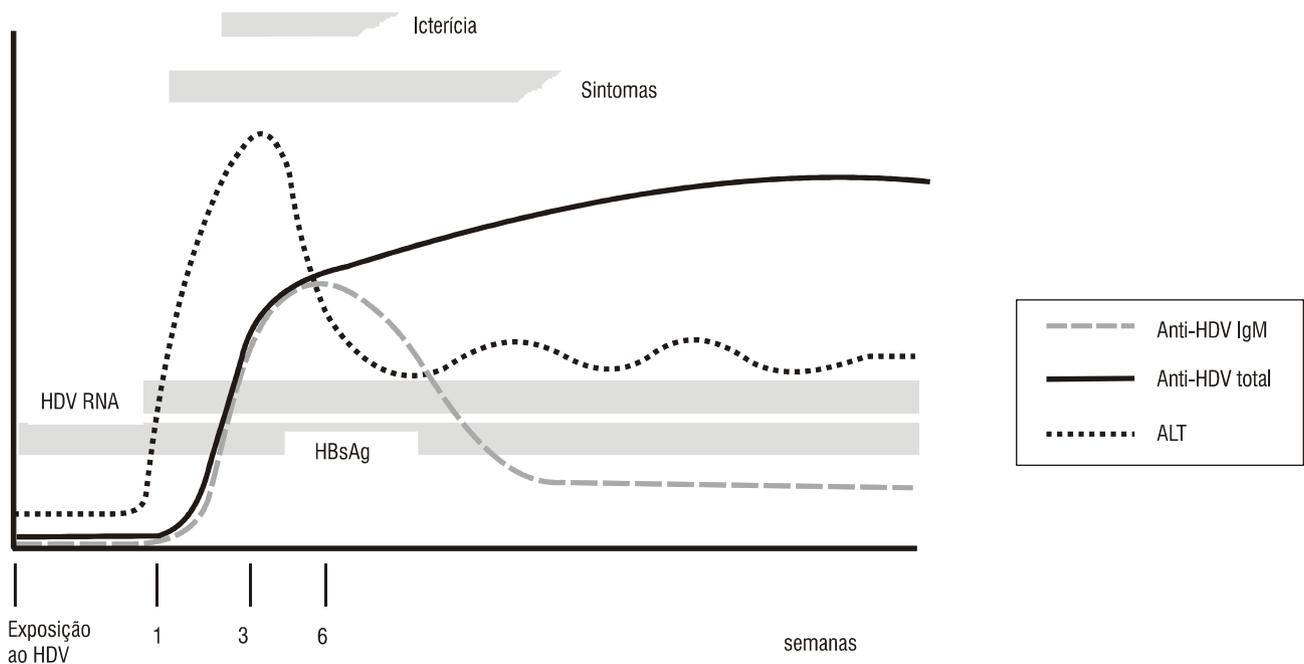


Figura 2. Perfil sorológico típico da superinfecção (CDC, 2003, modificado).



Até a presente data, o único medicamento aprovado é o Interferon alfa (IFN- α) que apresenta potencial de inibição da síntese protéica (efeito antiviral) e tende a promover ativação generalizada do sistema imunológico (efeito imuno-modulador).

A eficácia do IFN- α em pacientes com hepatite delta crônica depende dos efeitos antivirais sobre o vírus B ou seus efeitos imuno-modulatórios sobre o vírus D, embora algumas tentativas de tratar hepatite delta com drogas imuno-modulatórias, como os corticosteróides ou o levamisol, não tiveram sucesso.

O esquema posológico recomendado é de 9 milhões de unidades (MU) de IFN- α , 3 vezes por semana, por pelo menos 12 meses. Cerca de 40-70% dos pacientes tratados com 9 MU semanais ou 5 MU diárias por 1 ano, normalizam os níveis séricos de ALT e negativam o HDV-RNA, mas o efeito sobre a replicação viral é apenas transitório. Em 60-97% dos respondedores, observa-se a reincidência da infecção após o término do tratamento^(7,12).

Em pacientes não respondedores ao Interferon alfa, algumas opções têm sido testadas, mas até hoje, sem resultados satisfatórios. Foi usado Interferon beta em altas doses, por tempo prolongado⁽⁸⁾, a ribavirina, que inibe a replicação do HDV *in vitro*, todavia sem resposta bioquímica ou virológica significativa⁽³⁾; a suramina, que bloqueia a entrada da partícula viral no hepatócito, contudo é muito tóxica⁽¹⁵⁾; a lamivudina, potente inibidor da replicação do vírus B, não diminui os níveis de RNA viral em pacientes com hepatite delta crônica⁽¹³⁾.

O Foscarnet, inibidor de algumas DNA polimerases virais, apresenta alguma eficácia na hepatite fulminante causada pela co-infecção por vírus B e D, provavelmente, pelo seu efeito de inibição do HBV⁽¹⁰⁾. O aciclovir já foi usado como terapia co-adjuvante do interferon, mas não demonstrou nenhuma eficácia na inibição da replicação do HDV *in vitro*⁽¹⁷⁾.

Existem algumas perspectivas em relação ao uso das ribozimas, oligonucleotídeos para a interferência da produção de RNA, mas os estudos encontram-se ainda longe de representar uma alternativa terapêutica real^(11,22).

Alguns alvos diferentes, como o uso de agentes capazes de bloquear a isofrenilação do antígeno delta e assim reduzir a produção viral poderiam ainda ser

explorados, se não fosse o desinteresse da indústria farmacêutica visto a redução desta hepatite no mundo ocidental⁽⁵⁾.

Recentemente foi relatada a inibição da viremia do HDV, em modelo animal de patos cronicamente infectados, com o nucleosídeo análogo L-FMAU (Clevudina), abrindo novas expectativas de um medicamento oral eficaz contra este vírus⁽⁴⁾.

Há atualmente um estudo multi-cêntrico envolvendo o Interferon peguilado alfa 2a no tratamento da hepatite delta na Turquia. Ainda não existem resultados deste estudo, mas já existem referências isoladas apontando para um possível efeito benéfico deste medicamento no tratamento da co-infecção pelo VHD/VHB. Há de se chamar atenção para o fato de que os genótipos do VHD podem ter diferentes suscetibilidades ao tratamento. Assim, será difícil aceitar estudos com predominância de genótipos não III do VHD para a América Latina.

Para o tratamento dos casos fulminantes ou no estágio terminal da hepatite delta crônica, a alternativa de tratamento mais eficaz é o transplante de fígado⁽⁹⁾.

Referências Bibliográficas

1. Andrade ZA, Lesbordes JL, Ravisse P, Paraná R, Prata A, Barberino JS, Trepo C. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of cases occurring in Brazil – Labrea hepatitis – and in central Africa – Bangui hepatitis). *Rev Soc Bras Med Trop* 1992; 25: 155-160.
2. Arrigoni A, Ponzetto A, Actis GC, Bonino F. Levamisole and chronic delta hepatitis. *Ann Intern Méd* 1983; 98: 1024.
3. Buti M, Esteban R, Jardi R, Rodriguez F, Guardia J. Ribavirin therapy in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 1993; 19:318.
4. Casey J, Cote PJ, Toshkov IA, Chu CK, Gerin JL, Hornbuckle WE, Tennant BC, Korba BE. Clevudine inhibits hepatitis delta virus viremia: a pilot study of chronically infected woodchucks. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4396-4399.
5. Chen PJ, Wu HL, Wang CJ, Chia JH, Chen DS. Molecular biology of hepatitis D virus: research and potential for application. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 188-192.
6. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, Gibo Y, Caruso L, Scaccabarozzi S, Criscuolo D, Ryff JC, Balestrieri A. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.

7. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39: 212-219.
8. Gaudin JL, Trepo C. Therapy of chronic delta hepatitis with alpha- and beta-interferon. *Prog Clin Biol Res* 1993; 382:345-352.
9. Hadziyannis SJ. Review: Hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12: 289-298.
10. Hedin G, Weiland O, Ljunggren K, Stromberg A, Nordenfelt E, Hansson BG, Oberg B. Treatment of fulminant hepatitis B and fulminant hepatitis B and D coinfection with foscarnet. *Prog Clin Biol Res* 1987; 234: 309-320.
11. Madejón A, Bartolomé J, Carreño V. In vitro inhibition of the hepatitis delta virus replication mediated by interferon and transribozyme or antisense probes. *J Hepato* 1998; 29: 385-393.
12. Madejon A, Cotonat T, Bartolome J, Castillo I, Carrero V. Treatment of chronic hepatitis D virus infection with low and high doses of interferon-alpha 2a: utility of polymerase chain reaction in monitoring antiviral response. *Hepatol* 1994; 19: 1331-1336.
13. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Vriol Hepatitis* 2005; 12: 2-9.
14. Paraná R, Gerard F, Lesbordes JL, Pichoud C, Vitvitski L, Lyra LG, Trepo C. Serial transmission of spongicytic hepatitis to woodchucks (possible association with a specific delta strain). *J Hepatol*; 1995; 22: 468-473.
15. Petcu DJ, Aldrich CE, Coates L, Taylor JM, Mason WS. Suramin inhibits in vitro infection by duck hepatitis B virus, Rous sarcoma virus, and hepatitis delta virus. *Virology* 1988; 167:385-92.
16. Purcell RH, Gerin JL. Hepatitis Delta Virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott – Raven 1996.
17. Rasshofer R, Choi S-S, Wolf P, Roggendorf M. Interference of antiviral substances with replication of hepatitis delta virus RNA in primary woodchuck hepatocytes. *Prog Clin Biol Res* 1995; 364: 223-234.
18. Rizzetto M, Verme G, Recchia S et al. Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98: 437-441.
19. Sagnelli, F. M. Felaco, A. Petruzzello, T. Annella, G. Pasuale, P. Filippini, P. Peinetti, L. Aprea, G. Giusti, F. Piccinino, M. Rapicetta, T. Stroffolini, P. Chionne, B. Sarrechia. Interaction between HDV and HBV infection in HBsAg-chronic carriers. *Infection* 1991; 19:155-158.
20. Sakugawa H, Nakasone H, Kawakami Yuko, Adaniya H et al. Determination of hepatitis delta virus (HDV)-RNA in asymptomatic cases of HDV infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 97: 2232-2236.
21. Smedile A, Ciancio A, Rizzetto M, Hepatitis D. Hepatitis D virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. Washington DC: ASM Press, p. 2002; 1227-1240.
22. Taylor JA, Naoumov NV. The potential of RNA interference as a tool in the management of viral hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42:139-144.

Co-Infecção HIV/HBV

HIV/HBV Co-Infection

Adilson Machado¹, Thor Dantas², Diógenes Dantas³ e Raymundo Paraná⁴

¹Ambulatório de Hepatites da FBDC, Salvador, BA; ²Universidade Federal do Acre; ³Secretaria de Saúde do Acre; Rio Branco, AC; ⁴Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil. E-mail: rparana@ufba.br

Tanto a hepatite B quanto a infecção pelo HIV são sérios problemas de saúde pública. A co-infecção destes dois vírus afeta a história clínica da hepatite B, havendo maior susceptibilidade ao desenvolvimento de doença crônica, e menor soroconversão do antígeno “e”. As indicações de tratamento do HBV nessa parcela especial da população são as mesmas dos indivíduos mono-infectados, porém com particularidades em relação ao tipo de droga a ser usada, o tempo de tratamento e a indicação de uso de anti-retrovirais.

Palavras-chave: hepatite B, HIV, antivirais.

Virus B hepatitis and HIV are serious public health problem. These two virus co-infection affects the natural clinical history of hepatitis B, leading to a greater susceptibility to development of chronic disease, and less e antigen seroconversion. Indications for treating HBV/ HIV co-infected patients are the same for mono-infected, but treatment differs in relation to type of medication, duration of treatment and antiretroviral use.

Key words: hepatitis B, HIV, antiviral treatment.

A infecção pelo vírus da Hepatite B (HBV) é uma das mais prevalentes do mundo, com aproximadamente 350 milhões de portadores crônicos. Cerca de 2/3 de todos os casos de hepatocarcinoma no mundo são causados pelo HBV. A estimativa de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo é de 40,3 milhões de pessoas, das quais 10% estima-se co-infectadas pelo HBV, contribuindo para esta associação, as formas semelhantes de transmissão de ambos os vírus.

A co-infecção afeta adversamente a evolução natural da hepatite B crônica, estando a população de co-infectados mais susceptível ao desenvolvimento de doença crônica depois da exposição ao HBV, bem como a menor soroconversão do antígeno “e” e maiores níveis de HBV-DNA. Além do mais, pacientes co-infectados com HBV/HIV apresentam perfil sorológico atípico com mais frequência e, talvez o mais importante, uma maior progressão da fibrogênese hepática e maior mortalidade por doença hepática atribuída ao HBV.

Virologia

O HBV pertence à família dos vírus de DNA que infectam preferencialmente os hepatócitos e são referidos como pertencentes a família Hepadnaviridae.

O HBV não é citopático, cabendo a resposta imunológica do hospedeiro a responsabilidade pela agressão hepato-celular.

O HIV pertence a uma família de vírus RNA envelopados, denominada Retroviridae. O HIV é esférico, aproximadamente 100nm de diâmetro, com um core constituído de duas fitas de RNA em íntima associação com uma proteína p7, além das enzimas transcriptase reversa e integrase, envoltas pela proteína estrutural do capsídeo viral (P24).

Epidemiologia

Em todo o mundo é estimado que mais do que um milhão de pessoas infectadas com o HBV morrerão todo ano e aproximadamente 25% de todos os

pacientes com infecção crônica pelo HBV morrerão de doença hepática. A África sub-Saara, Bacia Amazônica, Pólo Ártico e Sudeste asiático são áreas de alta endemicidade, ou seja, mais da metade da população já foi infectada e a prevalência de portadores crônicos do HBV varia de 5-20%. A transmissão do HBV é predominantemente por via parenteral, vertical e, principalmente sexual. Esta última forma de transmissão predomina no ocidente.

Em 25 anos de pandemia do HIV, acumulam-se 25 milhões de mortes. São algo em torno de 5 milhões de novas infecções por ano no mundo, mais de 90% delas ocorrendo em países em desenvolvimento. O coeficiente de prevalência mundial é estimado em 1,2%, sendo de 2,4% no Caribe e 8,8% na África subsaariana. A curva de mortalidade vem caindo significativamente a partir de meados da década de 1990 como consequência da disponibilidade da chamada terapia anti-retroviral potente, embora o faça de forma bastante desigual entre a população mundial de infectados, reflexo do acesso ainda muito limitado e heterogêneo às drogas.

História Natural/Características Clínicas

Infecção crônica pelo HBV: Três fases da infecção crônica pelo HBV são conhecidas. Crianças e adolescentes podem ter um longo período da fase de imunotolerância, na qual a histologia hepática encontra-se normal e há alta concentração de HBV DNA e a positividade do AgHBe. Inicia-se então a fase de soroconversão de AgHBe em Anti-HBe em que há agressão histológica pelos linfócitos CD4 e flutuação dos níveis de ALT com diminuição do HBV DNA. A infecção persiste mesmo após a negatificação do AgHBe, pois o genoma viral já está integrado ao hepatócito (fase de integração). A partir de então, é preciso estar atento para possíveis exacerbações do quadro hepático e com a presença ou ausência do AgHBe. Importante lembrar que a ausência do AgHBe pode ser devido a uma mutação na região promotora do core em que há agressão hepática mesmo com Anti-HBe positivo.

Após contato com o HIV uma síndrome retroviral aguda, ocorre em torno de 50 a 70% dos casos, geralmente entre 2-4 semanas, e se caracteriza por

um quadro autolimitado de mononucleose-símile com febre, adenopatia, faringite, exantema e mialgia/artralgia como sintomatologia mais freqüente acompanhada de leucopenia, linfocitose atípica, plaquetopenia e elevação de enzimas hepáticas.

Após a infecção primária, segue-se a fase de infecção assintomática, quando o único achado pode ser uma sorologia reagente. A fase assintomática se caracteriza por latência apenas clínica, não virológica nem imunológica, pois a replicação viral persiste nos tecidos linfóides, se incumbindo a resposta imune de manter o equilíbrio dinâmico. Após período de tempo extremamente variável o equilíbrio se rompe com conseqüente elevação da carga viral e diminuição progressiva da contagem de linfócitos T CD4+, levando a um estado de comprometimento da imunidade celular com predisposição a diversas infecções e neoplasias oportunistas, denominado Aids.

Diagnóstico

A pacientes portadores de hepatite B deve-se oferecer a solicitação do anti-HIV, assim como em pacientes portadores de HIV está indicada a solicitação do AgHBs/Anti-HBc total.

De todas as hepatites virais, o HBV é a infecção que apresenta maior complexidade na interpretação dos testes sorológicos. Os co-infectados com o HIV apresentam perfis sorológicos ainda mais atípicos. Muitos destes pacientes apresentam somente o Anti-HBc isolado. Alguns estudos evidenciam que em pacientes HIV positivo há mais atividade inflamatória causada pelo HBV do que os não portadores de HIV. O método do PCR DNA quantitativo é o melhor exame a ser solicitado tanto como critério diagnóstico quanto para avaliação do tratamento. A biópsia hepática é indicada para avaliar a severidade da doença hepática, mas não é essencial para a decisão do tratamento, bem como não há diferença na indicação pelo fato do paciente ser co-infectado com o HIV.

Tratamento

À semelhança da infecção pelo HIV, e ao contrário da infecção pelo VHC, o HBV não é, até o presente,

erradicável, devido ao processo de integração ao DNA celular comum a ambos. Mesmo a soroconversão do antígeno “s” ocorre em proporção pequena dos pacientes restando como objetivo principal da terapia na maioria das vezes a supressão máxima e prolongada da replicação viral que se traduz por benefício histológico e clínico.

As indicações de tratamento do HBV em indivíduos monoinfectados não têm diferido dos co-infectados com HIV, porém existem particularidades em relação ao tipo de droga a ser usada, o tempo de tratamento e a indicação de uso de TARV. Há até o presente momento duas modalidades de tratamento, imunomoduladores ou antivirais, e quatro drogas disponíveis para uso clínico contra o HBV. O imunomodulador é o interferon alfa, convencional ou peguilado, e os antivirais, da classe dos análogos de nucleotídeos/nucleosídeos, são lamivudina, adefovir e entecavir. Na impossibilidade de se obter soroconversão do AgHBs (melhor resposta, porém mais rara), tem-se utilizado a soroconversão do antígeno “e”, para os AgHBe positivos, a normalização dos níveis de ALT e, de importância crescente, o clareamento do HBV-DNA sérico.

O momento mais apropriado para se iniciar a terapia anti-HBV num paciente HIV positivo é sempre difícil de determinar. Orienta-se que, quando a terapia para infecção do HIV é iniciada, deve-se também tratar o HBV. Para aqueles pacientes que não se enquadram no perfil de pacientes que receberão terapia anti-retroviral (HIV) a terapia para o HBV deve ser considerada caso haja indicação (que é a mesma do mono-infectado), ou seja, doença hepática ativa ALT elevada, altos níveis de HBV DNA (100.000 cópias no AgHBe + e 10.000 cópias no AgHBe-). Pacientes com apresentação laboratorial atípica (p.ex: ALT normal, HBV DNA elevado ou vice-versa; AgHBs indefinido – HBV oculta) devem ser submetidos à biópsia hepática, pré-tratamento, na ausência de contra-indicações. O objetivo do tratamento deve ser a supressão do HBV se possível e a interrupção da progressão da fibrose hepática. Por este motivo, a maioria dos pacientes co-infectados requer uma terapia por período indefinido.

Interferons: IFN- α usado na dose de 5 milhões de unidades/ dia ou 10 milhões de unidades 3 x/semana está associado a soroconversão AgHBe/Anti HBe em 30% dos casos e do AgHBs em até 8% nos indivíduos imunocompetentes. Em relação ao paciente co-infectado HBV/HIV esta efetividade só é demonstrada quando a contagem do CD4 é maior que 350cels/ μ l. Recentes estudos com interferon peguilado vêm mostrando resultados promissores. Em suma, a terapia com interferon é aceitável para pacientes HIV+, desde que haja uma contagem alta de CD4, função sintética do fígado e perfil hematológico normais, além de não haver evidências de descompensação hepática.

Lamivudina: a lamivudina, um ITRAN, foi das primeiras drogas utilizadas para o tratamento da infecção pelo HIV e foi aprovada em 1998 para tratamento do HBV. O tratamento da infecção pelo HBV é de 100 mg diários, enquanto para o HIV é de 300 mg/d. Pacientes co-infectados que necessitam do esquema HAART devem ser tratados com esta dose mais alta. A soroconversão do AgHBe ocorre em 16-18%. Melhora histológica foi vista em 49-56% dos pacientes tratados. Indivíduos co-infectados que possuíam AgHBe negativo e elevação das transaminases obtiveram boa resposta virológica e bioquímica (63%) com o tratamento por 24 semanas. Dos pacientes que completaram um ano de tratamento, 39 % não tinham mais o HBV-DNA PCR detectável e 60% tinham obtido melhora histológica. O grande problema da lamivudina é a questão da resistência ligada principalmente à cepa mutante YMDD, que chega a 90% em pacientes co-infectados tratados por um período de quatro anos.

Adefovir: esta droga foi recentemente aprovada pelo FDA para o tratamento da infecção pelo HBV na dose de 10mg/dia. Pacientes em que não há indicação de tratamento antiretroviral, o adefovir é a droga de escolha para o tratamento anti-HVB nos casos de resistência à lamivudina. Em um estudo realizado com 35 pacientes co-infectados que tiveram resistência à lamivudina, a adição do adefovir à lamivudina promoveu uma redução do HBV DNA que foi mantida por uma média de 192 semanas, além da normalização das aminotransferases na maioria dos casos. Até 144 semanas não foram observados mutantes resistentes ao adefovir, contudo, em monoinfectados a taxa de resistência alcança 29% em 5 anos.

Tenofovir: é um análogo de nucleotídeo recentemente aprovado como tratamento da infecção do HIV e que tem também potente atividade contra o HBV. Porém, ainda não existem grandes estudos controlados que destaquem a eficácia do tenofovir para o HBV. Em um estudo envolvendo terapia experimental em pacientes co-infectados, a média de decréscimo do HBV-DNA foi de 4.9 log cópias/ml com o uso do tenofovir por 24 semanas, comparado com a média de aumento da carga viral de 1.2 log cópias/ml no grupo placebo. Em um outro estudo envolvendo pacientes infectados pelo HIV e virgens de tratamento antiretroviral, a média de queda da carga viral do HBV DNA foi de 3 log cópias/ml após 48 semanas de tratamento com lamivudina, em comparação com a queda de 4.7 log cópias/ml quando o paciente recebeu lamivudina e tenofovir no mesmo período. Este estudo mostra que a terapia combinada (lamivudina e tenofovir) tem uma melhor resposta sustentada anti-HBV em relação à lamivudina isolada. Não há, entretanto uma dose estabelecida ou uma análise de segurança que autorize o uso do tenofovir com o fito de tratar o HBV em pacientes co-infectados. A terapia combinada precisa ser testada em grandes trials clínicos para o seu uso ser validado no contexto da co-infecção HIV/HVB.

Emtricitabine: é um análogo de nucleosídeo semelhante à lamivudina que foi aprovado recentemente pelos centros de regulação dos Estados Unidos e da Europa para o tratamento do HIV. Induz uma rápida redução nos níveis de HBV DNA (média de -3.4 log em 2 meses) com uma dose de 25-300 mg/dia. A supressão da replicação do HBV é mantida por um período de 48 semanas em mais da metade dos pacientes. A droga é bem tolerada sem efeitos adversos dose-limitantes. Em um estudo multicentrico 248 indivíduos HBV mono-infectados foram tratados com emtricitabine por 48 semanas. Níveis indetectáveis de HBV DNA e níveis de aminotransferases normais foram conseguidos em 43% dos pacientes. 12% de pacientes AgHBe-positivo soroconverteram para anti-HBe. Melhora histológica foi observada em 62% dos pacientes. Não há dados disponíveis para o uso do emtricitabine em pacientes co-infectados HBV/HIV. Assim com a lamivudina, o emtricitabine não deve ser usado como monoterapia em indivíduos co-infectados

devido ao alto risco de seleção para mutantes HIV resistentes. Emtricitabine e lamivudina mostram resistência cruzada e, portanto a primeira não deve ser indicada em caso de falha da segunda.

Entecavir: é um outro análogo nucleosídeo que foi aprovado pelas autoridades regulatórias dos Estados Unidos para o tratamento do HBV. A droga é específica para o HBV e não tem atividade contra o HIV. Entecavir é um dos agentes mais potentes contra o HBV e seu uso mostra uma boa segurança. Dados de um estudo duplo-cego, randomizado, em co-infectados resistentes a Lamivudina, mostram 84 % de resposta do grupo que usou o entecavir com uma redução de 2 log na carga viral inicial ou mesmo HBV DNA indetectável (<400 cópias) no período de 24 semanas. Já no grupo placebo, tal situação ocorreu em 0% (p<0.0001). A dose recomendada para iniciar o tratamento em co-infectados resistentes a lamivudina é de 1,0 mg/dia, ou seja, a mesma usada em mono-infectados resistentes a lamivudina.

Anti-retrovirais e Hepatotoxicidade

Todos os agentes usados para o tratamento da infecção do HIV podem desenvolver hepatotoxicidade, entretanto, a nevirapina e o ritonavir são os que mais causam hepatotoxicidade severa: Esteatose hepática e Esteato-Hepatite, mais comumente associada aos análogos de nucleosídeos (didanosina, estavudina e zalcitabina) também podem levar a hepatotoxicidade severa em pacientes co-infectados.

Referências Bibliográficas

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
2. Soriano V, Barreiro P and Nunêz M Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;57:815-818.
3. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis* 2003; 23:125-36.
4. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: December 2005. http://www.unaids.org/epi2005/doc/report_pdf.html (access 11 Abr, 2006).
5. WHO Report: 1996: fighting disease, fostering development. Geneva: World Health Organization; 1996.

Tratamento das Hepatites B e C no Paciente Transplantado Renal

Hepatitis B and C Treatment in Renal Transplanted Patient

Renata de Mello Perez

Professora adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Hepatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ - sala 9E16; Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: rmperez@matrix.com.br

Em transplantados renais com anti-HCV ou HBsAg positivo, o tratamento está indicado nos casos que apresentam evidências de replicação viral e padrão histológico de hepatite crônica com atividade necro-inflamatória e fibrose septal. O tratamento também está indicado nos pacientes com reativação da hepatite B após o transplante renal. Até o momento, a lamivudina tem sido a principal droga utilizada para o tratamento da hepatite B em transplantados renais. O adefovir pode representar uma opção para os casos com resistência à lamivudina. Nestes casos, é fundamental manter cuidadosa monitorização da função renal para detecção precoce de eventual nefrotoxicidade. O entecavir poderá representar uma melhor opção terapêutica para o tratamento inicial de transplantados renais, devido ao menor risco de nefrotoxicidade e de resistência ao tratamento. Entretanto, a experiência com o uso de adefovir e entecavir nesse grupo específico de pacientes ainda é muito limitada. Não está estabelecido o tratamento da hepatite C em transplantados renais. A ribavirina pode ser uma alternativa terapêutica para os casos com maior gravidade histológica. Nos casos em que for utilizada, é fundamental monitorizar os níveis de hemoglobina. A ribavirina não deve ser administrada quando o clearance creatinina for menor que 50mL/min.

Palavras-chaves: hepatite B, hepatite C, transplante renal.

In HCV or HBV infected renal transplanted patients, treatment is indicated in those cases with evidence of viral replication and histological pattern of chronic hepatitis with necro-inflammatory activity and septal fibrosis. Treatment is also indicated in this group when HBV reactivation occurs after renal transplant. Up to now lamivudine has been the drug of choice for hepatitis B treatment in renal transplantation. Adefovir may represent an alternative for the lamivudine resistant cases. In this situation, a careful follow-up of the renal function is required for the early detection of renal toxicity. Entecavir may represent a better choice for the initial treatment in renal transplanted patients, owing to the lower risk of nephrotoxicity and treatment resistance. However, the experience with adefovir and entecavir management in this group is still scarce. The treatment of hepatitis C is not yet established in renal transplanted patients. Ribavirin may be an option for those cases with more advanced histological lesion. It is important to monitorize the hemoglobin levels when this drug is used. Ribavirin is contra-indicated when creatinine clearance is inferior to 50mL/min.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, renal transplant.

Pacientes transplantados renais apresentam prevalência elevada de infecção pelos vírus das hepatites B e C. Na maioria dos casos, a infecção foi adquirida no período pré-transplante, como resultado da contaminação ambiental na hemodiálise ou por transfusões de sangue. Raramente pode haver transmissão pelo órgão transplantado. Nestes casos, quando a infecção aguda se instala em um período de

intensa imunossupressão, a hepatite pode apresentar um curso clínico mais agressivo⁽⁵⁾.

As hepatites virais representam importante comorbidade para os transplantados renais, uma vez que já foi demonstrado que tanto a infecção pelo HBV^(17,19) como a infecção pelo HCV^(7,11,16) podem apresentar impacto negativo na sobrevida do paciente e do enxerto renal.

Em portadores de doença renal crônica, o momento ideal para o tratamento da hepatite B e/ou C é antes da realização do transplante renal. Após o transplante, as opções terapêuticas se tornam muito limitadas, porque o interferon, que é a principal droga atualmente disponível para o tratamento das hepatites virais, sobretudo a hepatite C, é contra-indicado em transplantados renais. Por ser uma droga imunomoduladora, pode induzir rejeição do enxerto⁽²¹⁾. Além disso, após o transplante, em geral a carga viral tende a se elevar em decorrência da imunossupressão, o que torna ainda mais difícil o tratamento das hepatites virais após a realização do transplante renal.

Abordagem da Hepatite B após o Transplante Renal

Transplantados renais com infecção pelo HBV devem ser inicialmente avaliados quanto à presença de replicação viral. Em renais crônicos com HBsAg positivo, deve ser pesquisado HBeAg e, se negativo, deve ser feita determinação do HBV-DNA por método quantitativo para identificação dos casos de infecção pela variante mutante pré-core do HBV. Pacientes com replicação viral (HBeAg positivo e/ou HBeAg negativo com HBV-DNA ≥ 10.000 cópias/ml) devem ser submetidos à biópsia hepática para avaliar necessidade de tratamento.

Em transplantados renais com infecção crônica pelo HBV, o tratamento está indicado nos casos que apresentam evidência de replicação viral e padrão histológico de hepatite crônica com atividade necro-inflamatória periportal e presença de fibrose septal. O tratamento também está indicado nos casos com reativação da hepatite B após o transplante renal e, nestes casos, o tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, pelo risco de evolução fulminante⁽¹⁵⁾.

O tratamento da hepatite B em transplantados renais se baseia no uso de drogas antivirais, uma vez que o interferon, por ser droga imunomoduladora, pode induzir rejeição do enxerto. Até o momento, a principal droga avaliada foi a lamivudina. Uma meta-análise de 14 estudos de tratamento com lamivudina em transplantados renais demonstrou taxas de resposta virológica e de clareamento do HBeAg de 91 e 27%, respectivamente, com bom perfil de tolerância⁽⁶⁾.

Nos transplantados renais com alteração da função renal, a dose de lamivudina deve ser corrigida conforme o clearance de creatinina, sendo recomendada dose de manutenção de 100-150 mg/dia para cl.creat ≥ 50 ml/min, 50 mg/dia para cl.creat 30-49 ml/min, 25 mg/dia para cl.creat 15-29 ml/min, 15 mg/dia para cl.creat 5-14 ml/min e 10 mg/dia para cl.creat < 5 ml/min⁽¹³⁾. A dose reduzida pode ser obtida pelo uso da solução oral.

Em transplantados renais, o tratamento com lamivudina deve ser por tempo indeterminado. Pacientes com resposta bioquímica e virológica (desaparecimento do HBV-DNA e surgimento do anti-HBe) podem apresentar recidiva após retirada da droga, eventualmente associada à descompensação da doença hepática e, mais raramente, evolução fulminante⁽²⁰⁾.

O uso prolongado de lamivudina pode levar ao surgimento da mutação YMDD e desenvolvimento de resistência, cuja prevalência aumenta progressivamente com o tempo de tratamento. Nestes casos, deve ser considerado o tratamento com adefovir⁽⁸⁾, com cuidadosa monitorização da função renal para detecção precoce de eventual nefrotoxicidade. O adefovir também requer ajuste de dose pelo clearance de creatinina.

O entecavir foi descrito recentemente como uma nova opção terapêutica para o tratamento da hepatite B, com resultados superiores à lamivudina em imunocompetentes^(3,14). O entecavir poderá representar uma melhor opção terapêutica para o tratamento inicial da hepatite B em transplantados renais, pois apresenta menor taxa de resistência do que a lamivudina e menor risco potencial de nefrotoxicidade do que o adefovir. Porém, até o momento, a experiência com o uso de adefovir e entecavir em transplantados renais ainda é muito limitada e os dados sobre eficácia e tolerância destas drogas nesse grupo específico de pacientes ainda são escassos.

Abordagem da Hepatite C após o Transplante Renal

O diagnóstico da hepatite C em transplantados renais apresenta algumas peculiaridades. Diferentemente do observado nos portadores de

insuficiência renal crônica em hemodiálise, a viremia intermitente não é uma ocorrência freqüente em transplantados renais. Ao contrário, foi descrita elevação da carga viral após o TxR^(12,22) e, em pacientes infectados, a pesquisa do HCV-RNA por PCR geralmente identifica a presença de viremia.

A principal dificuldade no diagnóstico da hepatite C reside na ocorrência de resultados falso-negativos do anti-HCV, que é o exame utilizado na investigação inicial dos casos com suspeita de infecção pelo HCV. Utilizando kits de segunda geração foi observado falso-negativo do anti-HCV em até 30% dos transplantados com HCV-RNA positivo⁽¹⁸⁾. Testes anti-HCV de terceira geração apresentaram maior sensibilidade na detecção de infecção pelo HCV em transplantados renais⁽²³⁾. Entretanto, apesar do aumento de sensibilidade apresentado pelos testes anti-HCV de terceira geração, resultados falso-negativos do anti-HCV ainda representam uma limitação na investigação de infecção pelo HCV nesse grupo de pacientes. Por isso, deve ser feita pesquisa do HCV-RNA em todos os transplantados renais com elevação de ALT e nos pacientes com sorologia anti-HCV positiva pré-transplante que evoluíram com desaparecimento do anticorpo. Nestes casos, a hipótese mais provável é a existência de infecção atual pelo HCV e falso-negativo da sorologia, porque a resolução espontânea de infecção é muito incomum, sobretudo em pacientes imunossuprimidos.

Pacientes com replicação viral (HCV-RNA positivo) devem ser submetidos à biópsia hepática para avaliar necessidade de tratamento. Embora o tratamento da hepatite C em transplantados renais ainda não esteja estabelecido, alguns estudos demonstraram benefício com uso da ribavirina^(9,10). Portanto, deve ser considerado o tratamento com esta droga nos casos com maior gravidade histológica. A ribavirina não deve ser administrada quando o clearance creatinina for menor que 50ml/min.

Nos pacientes tratados com ribavirina é fundamental monitorizar os níveis de hemoglobina, porque a administração concomitante de drogas imunossupressoras, com potencial ação mielossupressora, pode reduzir a tolerância à hemólise induzida pela ribavirina.

Nos casos com hepatite crônica ativa com intensa atividade inflamatória e evolução agressiva, deve ser considerada a suspensão da azatioprina, se possível. Foi demonstrado que a azatioprina pode agravar o curso clínico de transplantados renais com hepatite C. Pacientes com hepatite C e alterações enzimáticas que suspenderam azatioprina apresentaram significativa redução dos níveis de ALT, γ -GT e bilirrubinas, menor prevalência de cirrose e menor mortalidade por insuficiência hepática⁽⁴⁾.

Tratamento da Hepatite Colestática Fibrosante

A hepatite colestática fibrosante é uma forma agressiva de hepatite viral descrita raramente em transplantados renais, que se caracteriza por quadro de colestase associada à fibrose hepática progressiva. Estes pacientes podem evoluir rapidamente para insuficiência hepática. A hepatite colestática fibrosante apresenta alta mortalidade e, quando diagnosticada, deve ser feito ajuste do esquema imunossupressor e tratamento da infecção viral subjacente.

Pacientes com hepatite B podem ser tratados com lamivudina^(1,2). Nos pacientes com hepatite C, deve ser considerado o tratamento com interferon, apesar do risco de rejeição e perda do enxerto renal⁽²⁴⁾. Recomenda-se a suspensão da azatioprina, nos casos em que estiver sendo utilizada⁽⁵⁾.

Referências Bibliográficas

1. Al Faraidy K, Yoshida EM, Davis JE, Vartanian RK, Anderson FH, Steinbrecher UP. Alteration of the dismal natural history of fibrosing cholestatic hepatitis secondary to hepatitis B virus with the use of lamivudine. *Transplantation* 1997;64(6):926-8.
2. Chan TM, Wu PC, Li FK, Lai CL, Cheng IK, Lai KN. Treatment of fibrosing cholestatic hepatitis with lamivudine. *Gastroenterology* 1998;115(1):177-81.
3. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10):1001-10.
4. David Neto E, Americo da Fonseca J, Jota de Paula F, Nahas WC, Sabbaga E, Ianhez LE. The impact of azathioprine on chronic viral hepatitis in renal transplantation: a long-term, single-center, prospective study on azathioprine withdrawal. *Transplantation* 1999;68(7):976-80.

5. Delladetsima JK, Boletis JN, Makris F, Psychogiou M, Kostakis A, Hatzakis A. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl Surg* 1999;5(4):294-300.
6. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004;77(6):859-64.
7. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005;5(6):1452-61.
8. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005;80(8):1086-92.
9. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Equi-Andrade C, et al. Histopathologic efficacy of ribavirin monotherapy in kidney allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 2004;78(6):853-7.
10. Garnier JL, Chevallier P, Dubernard JM, Trepo C, Touraine JL, Chossegros P. Treatment of hepatitis C virus infection with ribavirin in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):783.
11. Gentil MA, Rocha JL, Rodríguez Algarra G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2455-60.
12. Izopet J, Rostaing L, Sandres K, et al. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2000;181(3):852-8.
13. Jarvis B, Faulds D. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999;58(1):101-41.
14. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10):1011-20.
15. Lee WC, Wu MJ, Cheng CH, Chen CH, Shu KH, Lian JD. Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5):1074-81.
16. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29(1):257-63.
17. Parfrey PS, Forbes RD, Hutchinson TA, et al. The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease. *Transplantation* 1985;39(6):610-5.
18. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992;327(13):910-5.
19. Pirson Y, Alexandre GP, Ypersele C. Long-term effect of hbs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977;296(4):194-6.
20. Rostaing L, Henry S, Cisterne JM, Duffaut M, Icart J, Durand D. Efficacy and safety of lamivudine on replication of recurrent hepatitis B after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;64(11):1624-7.
21. Rostaing L, Modesto A, Baron E, Cisterne JM, Chabannier MH, Durand D. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996;74(3):512-6.
22. Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1996;61(6):886-9.
23. Soffredini R, Rumi M, Lampertico P, et al. Increased detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant patients by third-generation assays. *Am J Kidney Dis* 1996;28(3):437-40.
24. Toth CM, Pascual M, Chung RT, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998;66(9):1254-8.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. Informações Gerais

A Gazeta Médica da Bahia (GMBahia), fundada em 10 de julho de 1866, teve circulação regular de 1866 a 1934 e de 1966 a 1972, e outro número avulso em 1976. A GMBahia é órgão oficial da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia e tem periodicidade semestral, mas a partir de 2006 será trimestral.

Os trabalhos submetidos à Gazeta Médica da Bahia serão encaminhados aos membros do Conselho Editorial, que decidirão sobre sua aceitação (com ou sem revisão) ou recusa, sem conhecimento de sua autoria (“blind review”).

A revista tem como linha editorial publicações científicas e trabalhos técnicos e de extensão vinculados, estritamente, à área médica em temas de interesse da saúde coletiva, epidemiologia, clínica, terapêutica, diagnóstico ou da reabilitação, ou de áreas correlatas.

Aceitam-se trabalhos escritos em português, espanhol ou inglês, com título, resumo e palavras-chaves no idioma original e em inglês. Serão aceitos exclusivamente em língua portuguesa se for editorial, resenha bibliográfica, noticiário ou carta ao Editor. As demais formas de publicação devem conter resumo e “abstract”: artigo original; artigo de revisão (esse só será aceito de autor convidado pelo Conselho Editorial); artigo de opinião (“Ponto de vista”); discussão de caso na área da Bioética ou Ética Médica; conferência; comunicação (“Nota prévia”); relato de caso; informe técnico; resumo e “abstract” de Monografia; Dissertação ou Tese; relatório de atividade de extensão; opinião de estudante de Medicina; nota sobre História da Medicina; e projetos e atividades na área da Educação Médica. Outro tipo de abordagem deverá, previamente à apresentação, receber autorização do Conselho Editorial da GMBahia.

A publicação submetida em língua inglesa ou espanhola deve vir acompanhada de resumo em língua portuguesa.

2 Considerações Éticas e Bioéticas

Todos os trabalhos submetidos, envolvendo a participação de seres humanos, devem observar as recomendações da Declaração de Helsinki de 1975 (revisada em 1983) e aquelas da Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. No trabalho deve ser citado qual o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) aprovou o projeto de pesquisa que originou a publicação, informando também o número/ano do Parecer (*e.g.*, ... aprovado pelo Parecer nº 24/2004 (ou assinale a data, se não houver número), do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário ... [cidade, Estado] ...”.

3. Formato Geral do Trabalho a Ser Submetido

3.1 todo o trabalho deve ser compatível com o processador de texto “WORD for WINDOWS”®, em qualquer das versões do “software” e desde que assinale na etiqueta do CD (*vide* item 3.18);

3.2 ao digitar o texto, o comando de retorno da linha “enter” só deve ser utilizado no final de cada parágrafo; em nenhuma hipótese será aceito trabalho que ao final de cada linha conste um “enter”, pois só é cabível ao final do parágrafo;

3.3 também não utilizar “tab” para recuo da primeira linha ou centralização de título ou capítulo;

3.4 não utilizar espaço (“enter”) adicional entre os parágrafos;

3.5 margens esquerda e direita com 3,0cm, e a superior e inferior de 2,5cm;

- 3.6 as margens direita e esquerda devem ser alinhadas (justificadas);
- 3.7 todas as páginas devem ser numeradas, inclusive a primeira, com números arábicos e no canto superior direito;
- 3.8 o espaçamento de todo o texto deve ser duplo (exceto no título e “corpo” das tabelas, gráficos, figuras, etc.);
- 3.9 o tamanho da fonte (letra), de todo o texto, deve ser 12, inclusive o título do trabalho;
- 3.10 todos os trabalhos devem ter título em língua portuguesa e inglesa (exceto se for editorial, resenha bibliográfica, noticiário ou carta ao Editor), sendo o primeiro na mesma língua empregada no texto. O primeiro título deve ficar em negrito e com fonte no formato “times new roman” e, o segundo, sem negrito e com fontes em “arial” e em itálico.

Exemplos (extraídos da RSBMT 34 (2), 2001):

Facial nerve palsy associated with leptospirosis

Paralisia facial associada à leptospirose

ou

Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil

Changes in the control program of visceral leishmaniasis in Brazil

- 3.11 todo o texto deve ser redigido no formato de fonte “times new roman”, exceto o segundo título (*vide* acima) ou quando houver outra indicação técnica;
- 3.12 não citar abreviaturas (sem antes a expressão completa) ou referência bibliográfica no resumo ou no “abstract”;
- 3.13 no texto (exceto do resumo ou no “abstract”) as referências devem ser citadas da seguinte forma:
- se o(s) autor(es) é (são) sujeito(s) do período ou da sentença. Exemplo:
... Carmo et al.⁽⁵⁾ (no caso de três ou mais autores, sendo o ⁽⁵⁾ sobrescrito correspondente ao número da referência bibliográfica) e Bittencourt & Moreira⁽³⁾ (no caso de dois autores, com o “&” comercial entre os mesmos, sendo o ⁽³⁾ sobrescrito também correspondente ao número da referência bibliográfica) reviram, recentemente, a literatura e assinalaram ...
 - a(s) referência(s) bibliográfica(s) é(são) citada(s) conforme o número da referência bibliográfica. Exemplo:
... Em revisões recentes^(3,5), foi assinalado a dispersão de pessoas com história da infecção, não obstante outros autores ^(2,4,11-16,25) avaliam isso como efeito da migração de pessoas ... (no caso, todos trabalhos foram citados pelo número da referência bibliográfica correspondente)
- 3.14 quando o formato do trabalho couber capítulo (*e.g.*, artigo, conferência) não “quebrar a página” entre um capítulo e o seguinte. O texto deve ser contínuo;
- 3.15 figuras, gráficos, quadros, tabelas, etc., cada um destes elementos deve ficar em arquivo (CD) à parte e encaminhado, nas cópias impressas, na ordem de citação e após o capítulo referências bibliográficas. A GMBahia não aceita para publicação elementos coloridos (figuras, gráficos, etc.), mas, se houver indicação técnica, o autor deverá ressarcir as despesas adicionais com fotolitos e impressão;
- 3.16 figuras, gráficos, quadros, tabelas, etc., só serão aceitos se digitados ou reproduzidos nos seguintes formatos: BMP, TIFF, PICT, GIF, ou outro de fácil compatibilidade;
- 3.17 além das cópias impressas o autor responsável pela correspondência deve anexar CD, obrigatoriamente, com etiqueta especificando o conteúdo e o sobrenome do primeiro autor em destaque;

3.18 na etiqueta do CD, os arquivos devem ser nomeados da seguinte forma:

- ✓ arquivo com o texto: sobrenome do primeiro autor[tabela1]
- ✓ anexo(s):
 - sobrenome do primeiro autor[tabela1]
 - sobrenome do primeiro autor[tabela2]
 - sobrenome do primeiro autor[quadro1]

3.19 antes de encaminhar as 4 (quatro) cópias impressas, exclua do CD todos os arquivos não relacionados ao trabalho encaminhado;

3.20 em todo o conteúdo, se for em língua portuguesa, os números decimais devem ser separados por vírgula (13,3%) e os milhares por ponto (1.000.504 pessoas), mas, se for em língua inglesa a mesma situação é inversa, respectivamente: 13.3% ou 1,000,504.

4. Itens de Cada Tipo de Trabalho

4.1 primeira página: títulos (em língua portuguesa e inglesa, ou vice-versa); nomes dos autores (com número sobrescrito para a correspondência institucional na nota de rodapé), resumo (na linha seguinte: palavras-chaves) e “abstract” (na linha seguinte “key-words”). O número de palavras-chaves (ou de “key-words”) deve ser no mínimo de três (3) e no máximo seis (6). Ainda na primeira página, citar um “short title” com até 40 toques (incluindo os espaços entre as palavras), em língua portuguesa ou, caso se aplique, espanhola e em inglesa. Primeiro o resumo, se o texto for em língua portuguesa, ou abstract, se na língua inglesa. Os nomes dos autores devem ser registrados, preferencialmente: prenome e último sobrenome, abreviando ou excluindo os nomes intermediários, exceto Filho, Neto, Sobrinho, etc. (e.g., Demétrio C. V. Tourinho Filho ou Demétrio Tourinho Filho);

4.2 nota de rodapé da primeira página:

1ª linha: vinculação institucional principal do(s) autor(es), antecedida pelo número de registro, citado sobrescrito após o nome de cada autor; cidade, abreviatura do Estado [e.g., 1. Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA, Salvador, BA; 2. Hospital Geral do Estado (SESAB), Salvador, BA]. Não citar titulação, ocupação, cargo ou função;

linha seguinte: Fonte (ou fontes) de financiamento, se houver;

linha seguinte: **Endereço para correspondência** (em negrito e itálico): nome do autor responsável pela correspondência, endereço, CEP cidade, País. Telefone e/ou FAX. Exemplo: Dra. Magda Villanova, R. das Ciências 890 (Apto. 12), 40845-900 Salvador, BA, Brasil. Tel.: 55 71 789-0906; FAX: 55 71 789-6564;

linha seguinte: endereço eletrônico (campo obrigatório, e com fontes de cor preta);

linha seguinte: registrar a expressão: “Recebido para publicação em” (a data será registrada pela Secretaria da Revista);

4.3 o resumo e o “abstract” (correspondendo à tradução do primeiro), na primeira página, devem ter até 250 palavras, ou até 100 palavras se for comunicação, informe técnico ou outros formatos. O formato do resumo deve ser o narrativo, destacando objetivo(s), material(is) e método(s), local e população de estudo, principais resultados e conclusões (considerando os objetivos do trabalho). O resumo e “abstract” não devem conter citações bibliográficas ou abreviaturas (exceto se citar previamente) o nome ou expressão por extenso;

4.4 os artigos e as comunicações devem ter, respectivamente, até 20 (vinte) e dez (10) páginas impressas, incluindo as páginas correspondentes às figuras, tabelas, etc.;

4.5 os artigos têm os seguintes elementos:

4.5.1 primeira página, *vide* acima;

4.5.2 as páginas seguintes (no máximo três), correspondendo ao capítulo introdução (a palavra “introdução” não deve ser registrada), devem conter a delimitação da pergunta a ser estudada e as justificativas de forma objetiva;

4.5.3 capítulo subsequente, **MATERIAL E MÉTODOS**, escritos de forma que o leitor tenha a exata compreensão de toda a metodologia e população estudada. Quando se aplicar (*vide* item 2), citar Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) e número do Parecer que aprovou o projeto de pesquisa de onde se originou o artigo. As técnicas e métodos, já estabelecidos na literatura, devem ser descritos pela citação bibliográfica afim. Apenas se for estritamente necessário, este capítulo pode conter figura ou mapa, gráfico, quadro, tabela, etc. Caso se aplique, de forma objetiva, deve ser citado o plano da análise estatística;

4.5.4 capítulo subsequente, **RESULTADOS**, escritos de forma clara e objetiva, sem interpretação de nenhum deles. O número de Tabelas, Figuras, Quadros, etc., deve ser o mais restrito possível e citados no texto pelo número arábico correspondente, da seguinte forma: “... na **Tabela 2** as principais as alterações eletrocardiográficas foram associadas ao tipo de saída hospitalar do paciente ...” ou As principais alterações eletrocardiográficas foram associadas ao tipo de saída hospitalar do paciente (**Tabela 2**) ...”;

4.5.5 capítulo subsequente, **DISCUSSÃO**, baseada na interpretação dos resultados observados (sem repeti-los em detalhes e sem a citação de tabelas, figuras, etc.), comparando-os com a bibliografia pertinente. As especulações, sugestões ou hipóteses devem ter como fundamentação os resultados observados;

4.5.6 capítulo, se couber, de **AGRADECIMENTOS** - citando, sumariamente, o nome completo da pessoa (instituição) e qual a real contribuição ao trabalho;

4.5.7. capítulo final, das **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** (as mesmas normas são aplicadas aos demais formatos de trabalhos). Não usar outros termos aparentemente equivalentes (Bibliografia, Referências, etc.). Devem ser ordenadas em rigorosa ordem alfabética, numeradas consecutivamente, e citando todos os co-autores – exceto se houver 25 ou mais co-autores, nesse caso cite os 24 primeiros seguidos da expressão latina *et al.* No texto (exceto se sujeito da sentença), tabelas e em legendas de ilustrações, as referências bibliográficas devem ser citadas por numerais arábicos e entre parênteses ⁽¹⁾ ou ^(2 14 23). Só a letra primeira letra do sobrenome de cada autor deve ficar em maiúscula e as demais abreviaturas não devem ser seguidas por ponto ou ponto e vírgula entre os autores. Se houver mais de um trabalho do(s) mesmo(s) autor(es), a ordem deve ser cronológica, começando pelo mais antigo;

4.6 ainda sobre as Referências bibliográficas, use o estilo dos exemplos adiante descritos e que observam os formatos usados pela “National Library of Medicine” (NLM) no *Index Medicus*. Os títulos das revistas ou periódicos devem ser abreviados de acordo com a formatação oficial estabelecida no *Index Medicus*. Em caso de dúvida, consulte a Lista de Revistas Indexadas no *Index Medicus* (“List of Journals Indexed in *Index Medicus*”), publicada anualmente pela NLM em separado e também no número de janeiro de cada ano do *Index Medicus*, a qual pode ser obtida no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov> (ou mais especificamente no: http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/terms_cond.html; depois “clique” sobre o formato de impressão desejado [“available formats”]);

4.6.1 o estilo dos requisitos uniformes (o estilo de Vancouver) baseia-se, amplamente, no estilo-padrão ANSI adaptado pela NLM para seus bancos de dados (*e.g.*, MEDLINE).

Nas modalidades de referências, nota foi incluída quando o estilo Vancouver difere do atualmente usado pela NLM;

4.6.2 modalidades de trabalhos a serem citados (alguns exemplos são fictícios):

Artigo

Almeida BS, Tavanni GHT, Silva YHU, Caldas HFT, Almeida Neto BS. Níveis de aminotransferases em escolares de Mendonça (SE), soronegativos para os vírus das hepatites B e C. *Rev Soc Bras Med Trop* 56: 34-39, 2001. Não citar número da revista ou periódico, só o volume.

Tese, Dissertação, Monografia ou assemelhando

Britto Netto AF. Distribuição espacial dos casos de sarampo no Nordeste brasileiro, de 1960 a 2002 [tese de Livre-Docência]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2003.

Livro

Carmo HF, Fonseca Filho TG, Melo-Silva TT. *Antropologia médica: estudos afro-brasileiros*. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 302p., 2001.

Capítulo de livro:

Vinhais C. Conduta e tratamento: hipertensão arterial. In: Sardinha GTR, Romero MC (ed), *Terapêutica clínica*. 1ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 123-129, 2001.

Resumo de trabalho científico apresentado em Evento Científico

Araújo JS, Carneiro JN, Almeida BS, Tavanni GHT, Silva YHU, Caldas HFT, Almeida Neto BS. Esquistossomose mansônica na cidade do Salvador, Bahia. In: *Resumos do XXII Simpósio Internacional de Medicina Tropical*, 20 a 27 de setembro, Rio Branco, p. 87, 1999.

Patente

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. *Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart*. US patent 5,529,067. Jun 25, 1995.

Publicação extraído de período ou jornal popular

Marconi TQ. Novo caso de raiva humana em Salvador. *Jornal Clarin*, Salvador, junho 21; Sect. A:3 (col. 5), 1999.

Publicação audiovisual [videocassete] [DVD], [CD-ROM] etc.

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St. Louis: Mosby-Year Book, 1995.

Mapa (não parte de alguma publicação específica)

Estado da Bahia. Distribuição dos casos de calazar [mapa demográfico]. Salvador: Secretaria de Estado de Saúde, Departamento de Epidemiologia, 2001.

- 4.6.3.8 publicação sem número ou volume: ... Curr Opin Gen Surg 325-33, 1993.
- 4.6.3.9 paginação em numerais romanos: ... Hematol Oncol Clin North Am 9: xi-xii, 1995.
- 4.6.3.10 se carta (letter) ou resumo (abstract) em publicação periódica: Clement J, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. Lancet 347: 1337, 1996. Ou seja, colocar entre colchetes letter ou abstract.
- 4.6.3.11 publicação de *erratum*: Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in West J Med 162: 278, 1995]. West J Med 162: 28-31, 1995.
- 4.6.3.12 publicação contendo retratação: Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene ... [retraction of Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. In: Nat Genet 6: 426-31, 1994]. Nat Genet 11: 104, 1995.
- 4.6.3.13 publicação retratada: Liou GI, ..., Matragoon S. Precocious IRBP gene ... [retracted in Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 3127, 1994]. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 1083-8, 1994.

4.7 não incluir entre as referências bibliográficas: trabalhos submetidos e ainda não-aprovados; dados não-publicados ou comunicação pessoal. Essas informações devem citadas no texto, do seguinte modo: "... foi observado em 44,5% dos casos a mesma lesão [Almeida Neto & Souza R em 20/11/2004: dados não-publicados]" ou em caso de comunicação pessoal: "... o ajuste do aparelho X[®] (nome do fabricante, cidade) para a temperatura ambiente de 25°C, foi realizado do seguinte modo ... [Silva-Araújo J (FAMEB/UFBA), comunicação pessoal em 07/10/2003]";

4.8 os quadros (fechados com linhas verticais nas laterais), figuras, gráficos e ou tabelas (sem linhas verticais) devem ter título objetivo, numeração com algarismo arábico e título [e.g. **Tabela 4**. Indicadores demográficos da população de Cavunge, Ipecaetá, Bahia (2001)]. A compreensão desses elementos deve independe da leitura do texto. Em caso de figura, deve ser numerada no verso e o título encaminhado em folha à parte. Caso a(s) figura(s) ou outro(s) elementos seja(m) colorido(s), o autor principal deve informar ao Editor da GMBahia a fonte de custeio dessa despesa;

5. Submissão do Trabalho

Na carta ao Editor da GMBahia deve constar a assinatura de todos os autores do trabalho, mas, se isso não for possível anexar à correspondência cópia de FAX ou de mensagem eletrônica autorizando o(a) autor(a) responsável a apresentar o trabalho para publicação. Na correspondência devem constar as seguintes informações: título do trabalho; seção da GMBahia ou tipo de trabalho (se artigo, conferência, comunicação, ou outro tipo de apresentação); declaração que o trabalho está sendo submetido apenas à GMBahia; e a concordância de cessão dos direitos autorais para a GMBahia.

Caso haja a utilização de figura, tabela, etc. publicada em outra fonte, deve-se anexar documento que ateste a permissão para seu uso em publicação científica. Nesse caso, o documento probatório deve constar nome, endereço, e-mail, telefone e fax do autor responsável ou do Editor da publicação original.

Antes de submeter o trabalho, uma a uma das exigências deve ser revista pelo autor responsável para evitar a devolução ou a rejeição do trabalho pela Secretaria da GMBahia.

Caso o trabalho seja entregue pessoalmente por um dos autores na Secretaria da GMBahia, o autor responsável deve trazer uma segunda via da carta de submissão para o devido registro de recebimento pela Secretaria. Não será aceito nenhum trabalho entregue por terceiros ou em locais não autorizados. O trabalho deve ser encaminhado, preferencialmente, através de correspondência registrada para o seguinte endereço:

Gazeta Médica da Bahia
Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA)
Largo do Terreiro de Jesus, Centro Histórico de Salvador
40025-010 Salvador, Bahia, Brasil