

prática clínica



Enzimas hepáticas alteradas: por onde começar a investigar?

A análise dos resultados direciona o raciocínio para as etiologias hepatocelular e colestática.

O achado de enzimas hepáticas alteradas em pacientes sintomáticos e assintomáticos é uma situação muito frequente na prática médica, mas potencialmente geradora de incertezas. Por isso, diante de resultados anormais, a primeira providência consiste em repetir as dosagens para verificar a persistência dos valores encontrados inicialmente, já que eles podem estar sujeitos a interferentes. Em seguida, devem ser analisadas as características das alterações, ou seja, se há aumento isolado de alguma enzima ou se existem valores que sobressaem entre os demais, assim como o grau de anormalidade.

História clínica

Todo esse raciocínio, evidentemente, tem de partir de uma boa anamnese, com ênfase no uso de medicações, no consumo de álcool, na história sexual e no histórico de viagens. Por sua vez, o exame físico deve buscar sinais de comprometimento hepático, a exemplo de hepatomegalia e icterícia, incluindo os estigmas clássicos de hepatopatia crônica e hipertensão portal, como presença de aranhas vasculares e circulação colateral. Com base nesses achados, é possível iniciar uma segunda etapa de investigação com exames complementares específicos para a pesquisa etiológica, entre os quais marcadores de hepatites virais, autoanticorpos e métodos de imagem.

ROTEIRO DE INVESTIGAÇÃO

A coleta foi feita em condições adequadas, considerando os interferentes?

Alguma alteração persistiu em nova dosagem?

Houve aumento isolado de enzimas?

- ALT (TGP): causas hepáticas, tais como esteatose, deficiência de AAT, drogas, hepatites virais crônicas, hemocromatose, doença de Wilson e hepatites autoimunes
- AST (TGO): causas não hepáticas, a exemplo de doença celíaca, exercícios intensos, miopatias e hipo/hipertiroidismo
- FA: causa óssea
- GGT: indução por drogas ou álcool e lesão no fígado

Diante de aumento não isolado, que alterações predominaram?

- Enzimas intracelulares (ALT e AST): padrão hepatocelular, o qual envolve as causas já mencionadas, incluindo hepatites agudas
- Enzimas canaliculares (FA e GGT): padrão colestático, que sugere obstrução biliar intra ou extra-hepática, colestase por drogas, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e doenças infiltrativas

Qual foi o nível das alterações?

- ALT/AST muito elevadas (> 10 vezes o limite superior normal): hepatites virais agudas e quadros isquêmicos
- ALT/AST em nível moderado (<5 vezes o limite superior normal): hepatites crônicas virais, hepatites autoimunes, esteato-hepatite e medicamentos
- FA/GGT muito aumentadas (>5 vezes o limite superior normal): colestases intra-hepáticas

Como esclarecer uma suspeita de hepatite viral

Qualquer que seja o agente etiológico, a infecção aguda tem manifestações semelhantes, enquanto a crônica pode permanecer silenciosa até que as complicações apareçam.

As hepatites causadas por vírus atingem milhões de pessoas anualmente e continuam a representar um importante problema de saúde pública em todo o mundo. As manifestações clínicas de uma hepatite aguda viral praticamente não variam conforme o agente etiológico envolvido, impedindo um diagnóstico diferencial sem o emprego dos marcadores virais específicos.

Quadros agudos

Esses casos cursam usualmente com um período prodromico marcado por sintomas inespecíficos, tais como febre, astenia, dores musculares, cefaleia, náuseas, vômitos e artralgias. A esse quadro se segue um período de estado, caracterizado por icterícia, colúria e hipocolia ou acolia fecal, acompanhadas ou não de prurido cutâneo, além de hepatomegalia discreta e, eventualmente, esplenomegalia.

Infecção crônica

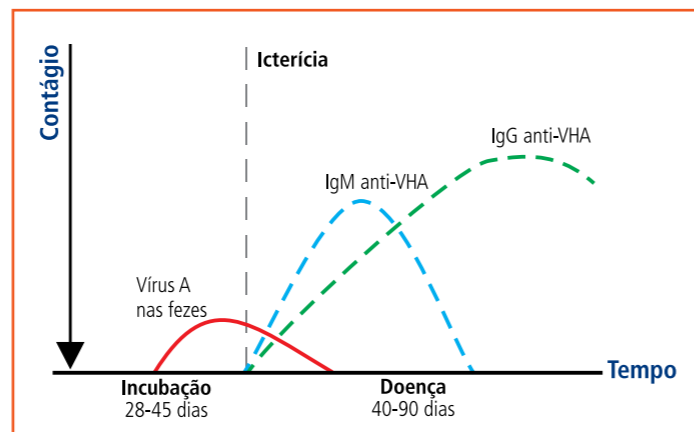
A clínica costuma ser oligossintomática nesses pacientes, razão pela qual muitas vezes só se reconhece a doença diante de complicações decorrentes de sua progressão para cirrose hepática ou hepatocarcinoma – outras vezes, o diagnóstico é casual, a partir da descoberta da elevação de aminotransferases. Apesar disso, pode haver sintomas genéricos, a exemplo de fadiga, mal-estar, artralgias, perda de peso e anorexia, ou, nos pacientes com doença mais avançada, manifestações como colúria e icterícia intermitentes, edemas e aranhas vasculares.

USO PRÁTICO DOS MARCADORES DE HEPATITE

Hepatite A

O diagnóstico de hepatite aguda pelo vírus da hepatite A (VHA) se baseia na detecção de anticorpos anti-VHA da classe IgM, que se tornam positivos no início do quadro clínico e permanecem detectáveis por cerca de quatro a seis meses. Passado esse período, só é possível encontrar anticorpos anti-VHA da classe IgG, que conferem imunidade à doença e indicam infecção pregressa pelo vírus. É importante ressaltar que o VHA não é capaz de causar hepatite crônica.

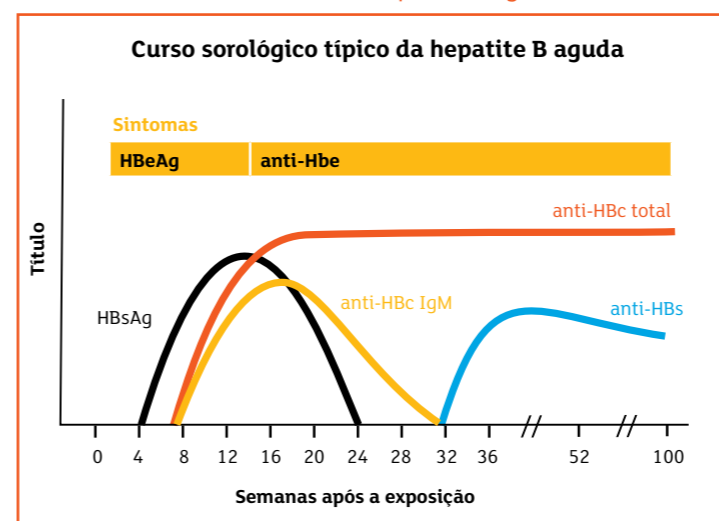
Curva de marcadores virais de hepatite A



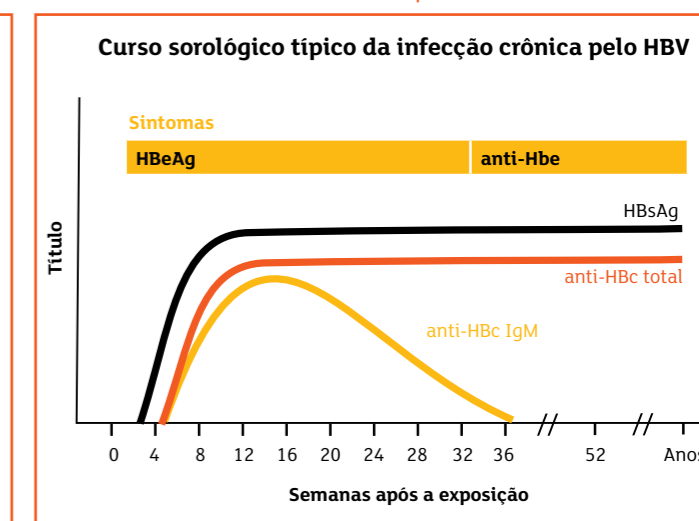
Hepatite B

Nos quadros agudos de hepatite B, o diagnóstico é feito pela presença do antígeno HBsAg e do anticorpo anti-HBc da classe IgM, que ficam positivos no começo das manifestações clínicas e podem ser detectados por até seis meses. Após a infecção, o anti-HBc da classe IgG aparece na circulação e, a seguir, o desaparecimento do HBsAg e o surgimento do anticorpo anti-HBs atestam a resolução do quadro e a imunidade do paciente. A evolução para a cronicidade se caracteriza pela persistência do HBsAg depois de seis meses

Curva de marcadores virais em hepatite B aguda com cura



Curva de marcadores virais em hepatite B crônica



Hepatite C

O marcador sorológico utilizado para a detecção do vírus da hepatite C (VHC) é o anti-VHC, que, nas infecções agudas, leva de 4 a 24 semanas para se positivar. Como esse vírus raramente produz manifestações clínicas de hepatite aguda, em muitos casos o diagnóstico não é feito nessa fase. O anti-VHC permanece positivo indefinidamente, tanto nas infecções crônicas quanto nos casos que evoluem para a cura. Desse modo, a confirmação da persistência da infecção, a caracterização da atividade da doença, a indicação de tratamento e a avaliação prognóstica e de resposta terapêutica também não prescindem do emprego de testes moleculares, como o VHC-RNA qualitativo e quantitativo, além da genotipagem viral.

Hepatite delta

O vírus delta (VHD) é considerado defeitivo, uma vez que sua replicação depende da presença do VHB no mesmo indivíduo. Portanto, a hepatite por essa etiologia pode ocorrer por infecção simultânea por VHB e VHD (coinfecção) ou pela aquisição posterior do VHD por um portador crônico de VHB (superinfecção). Nas coinfeções, estão presentes o anti-VHD, o anti-HBc da classe IgM e o HBsAg. Já nas superinfecções, além de os marcadores do VHB se encontrarem positivos, há uma fase aguda de infecção pelo VHD, marcada pela presença do antígeno delta (HDVAg) e, a seguir, dos anticorpos antidelta (IgM e IgG). Esses casos têm pior prognóstico, com evolução mais frequente para formas fulminantes ou crônicas graves da doença. A superinfecção ainda inibe a replicação do VHB, o que pode levar à soroconversão do anti-HBe.

Hepatite E

O diagnóstico da hepatite aguda pelo vírus E (VHE) pode ser definido pela presença do anticorpo anti-VHE da classe IgM. Por sua vez, o encontro do anti-VHE da classe IgG atesta imunidade à doença, que não exibe forma crônica.

CONHEÇA MELHOR CADA UM DOS VÍRUS POR TRÁS DAS HEPATITES

Agente	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Tipo de vírus	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Transmissão	Fecal/oral	Parenteral, sexual e perinatal	Parenteral e sexual	Parenteral e sexual	Fecal/oral
Incubação	28-45 dias	30-90 dias	15-120 dias	60-180 dias	15-60 dias
Cronicidade	Não ocorre	Ocorre em 3-10% (adultos) / 90% (crianças)	Ocorre em >70% dos casos	Frequente na superinfecção e rara na coinfeção	Não ocorre



Quando o fígado é alvo de um processo autoimune

Em conjunto com outros fatores, a presença de determinados autoanticorpos sugere fortemente esse tipo de hepatite.

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida, que apresenta caráter progressivo. Acomete preferencialmente as mulheres e se caracteriza pelo encontro de hipergamaglobulinemia, de autoanticorpos circulantes e de infiltrado inflamatório portal na biópsia hepática. O diagnóstico requer a presença de alguns aspectos característicos, listados abaixo, e a exclusão de doenças hepáticas genéticas, hepatites virais, consumo de álcool maior que 25 g por dia e uso atual ou recente de medicamentos hepatotóxicos.

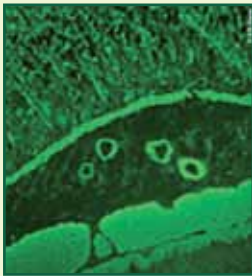
Aspectos laboratoriais e histológicos característicos de HAI:

- Aumento predominante de ALT
- Dosagem de gamaglobulina ou imunoglobulina G por volta de 1,5 vez maior que o limite superior da normalidade
- Titulos de autoanticorpos superiores a 1/80
- Hepatite de interface (necrose em saca-bocado ou atividade necroinflamatória periportal) na biópsia hepática
- Ausência de lesões biliares, granulomas ou alterações sugestivas de outras doenças

O esclarecimento nos autoanticorpos

A HAI está associada à presença do fator antinúcleo (FAN) e dos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos com padrão pANCA atípico, antimúsculo liso (AML), contra a fração microsomal de fígado e rim (anti-LKM) e contra o citosol hepático (anti-LC-1). Esses marcadores devem ser pesquisados em todos os pacientes com alterações clínicas, laboratoriais e/ou histológicas sugestivas. Há também outros autoanticorpos circulantes que podem ser importantes para entender a patogênese da inflamação e auxiliar o médico no diagnóstico dos pacientes que não apresentam os marcadores tradicionais.

Autoanticorpos clássicos na HAI

FAN	AML
Presente em 67% dos pacientes com HAI, pode estar isolado (13%) ou combinado ao AML (54%). Reage contra diferentes antígenos nucleares, sem padrão específico. Aparece em altos títulos, mas sem correlação com a fase ou com o grau da atividade inflamatória no fígado, tampouco com o prognóstico da doença.	 <p>Encontrado em 87% dos pacientes com HAI, de modo isolado (33%) ou em conjunto com o FAN (54%). Reage diretamente contra estruturas do citoesqueleto, sobretudo a forma polimerizada da actina, mas, em alguns casos, parece se voltar contra outros antígenos, como a troponina, a vimetina e a tropomiosina.</p>
pANCA atípico	Anti-LKM1
Presente em 90% dos pacientes com HAI, pode ocorrer também na colangite esclerosante primária e na retocolite ulcerativa.	Voltado contra o citocromo P4502D6 (CYP2D6), uma via metabólica de importante atividade enzimática, é detectado em pacientes sem FAN e AML. Dez por cento dos portadores de hepatite C crônica têm esse marcador.

saiba+ é uma publicação da a+ medicina diagnóstica

• **Responsável técnico:** Dr. Rui M. B. Maciel (CRM 16.266) • **Editoras científicas:** Dra. Kaline Medeiros Costa Pereira e Dra. Carolina S. Lázari
 • **Editora executiva:** Solange Arruda • **Produção gráfica:** Solange Mattenhauer Candido • **Impressão:** Leograf

Assessoria técnica

SP: assessoriatecnica.sp@amaissaude.com.br
 RJ: assessoriatecnica.rj@amaissaude.com.br

PE: assessoriatecnica.pe@amaissaude.com.br
 BA: assessoriatecnica.ba@amaissaude.com.br

RS: assessoriatecnica.rs@amaissaude.com.br
 PR: assessoriatecnica.pr@amaissaude.com.br