

Hepatites Crônicas e Tumores Hepáticos

1 – Introdução – as hepatites crônicas estão catalogadas entre as enfermidades hepáticas que ocorrem mais freqüentemente e em certas áreas tropicais, podendo atingir cerca de 20% da população.

Na evolução da hepatite aguda de natureza virótica, cerca de 90% dos pacientes apresentam-se curados no período de aproximadamente três meses e os 10% restantes, continuam exibindo a doença e num intervalo de seis meses ou mais, num estado de cronicidade, denominando-se hepatite crônica. Destes pacientes, em torno de 70% apresentam hepatite crônica persistente benigna e os 30% restantes, desenvolvem uma hepatite crônica agressiva (crônica ativa). Esta última pode avançar para um estado de cirrose e, conseqüentemente, para uma insuficiência hepática grave.

Nas hepatites crônicas de evolução benigna, os valores das transaminases encontram-se ligeiramente aumentados (40 a 100 UI/mL), com predomínio da ALT sobre a AST, ocorrendo também aumentos moderados da GGT. Porém em situações que alcançam valores mais elevados (de 100 a 200 UI/mL) com predomínio da AST sobre a ALT, estamos diante de uma hepatite crônica ativa ou de uma reagudização da doença. Nestes casos, a GGT apresenta-se mais elevada do que na hepatite aguda, podendo alcançar valores de 3 a 20 vezes maiores que o limite superior de referência, dependendo da intensidade da lesão. Quando ocorre agravamento do distúrbio, a colinesterase exibe valores diminuídos.

Estas formas ativas da hepatite crônica agressiva, freqüentemente evoluem para a cirrose. Como para o controle de evolução dessa lesão hepatocítica, deve-se determinar a cada 45 dias, os níveis séricos das aminotransferases e GGT; e a cada seis meses, fazer determinações da colinesterase.

2 – Acompanhamento do Paciente:

2.1 – Introdução – é importante que no nível de atenção básica o atendimento seja, desde o início, voltado para ações simples que reduzam a chance de progressão para cirrose ou câncer de fígado, modificando ou desacelerando a história natural da doença. Nesse sentido, a orientação

para o não-consumo de bebidas alcoólicas, prevenção da co-infecção com HIV, controle de distúrbios metabólicos, como hiperlipidemia, obesidade e diabetes, são essenciais. Cabe diagnóstico precoce, adequado encaminhamento para nível de média ou alta complexidade, de acordo com a necessidade, e orientação para evitar a transmissão domiciliar – não compartilhamento de utensílios e objetos de higiene contaminados com sangue (escova de dente, barbeadores).

Uma parcela de casos da hepatite crônica necessitará de tratamento, cuja indicação baseia-se no grau de acometimento hepático observado por exame anatomopatológico do tecido hepático obtido por biópsia. Pacientes com aminotransferases normais merecem ser avaliados com exames de biologia molecular, pois pode haver lesão hepática, mesmo sem alteração daquelas enzimas, pois em caso de destruição de parte do parênquima hepático, é impossível a eliminação de enzimas.

2.2 – Acompanhamento no Caso de Hepatite B – o tratamento da hepatite B crônica está indicado nas seguintes condições:

I – Idade superior a 2 anos.

II – HBsAg (+) por mais de seis meses.

III – AHe AG (+) ou HBV-DNA: 10 cópias/mL ou 1.900 UI/mL (fase de replicação).

IV – ALT/TGO: 2 vezes o limite superior da normalidade.

V – Ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 ou maior pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia); ausência de contra-indicação ao tratamento.

2.3 – Acompanhamento no Caso de Hepatite C – o tratamento da hepatite C crônica está indicado nas seguintes situações:

I – Ser portador do vírus da hepatite C (HCV) identificado por detecção por biologia molecular de ácido ribonucléico – teste qualitativo do HCV.

II – Ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 ou maior pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);

II – Ter entre três e 70 anos;

III – Ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm e de neutrófilos acima de 1.500/mm.

Os pacientes poderão ser candidatos ao tratamento com interferon peguilado se estiverem enquadrados, além dos critérios gerais mencionados acima, nos seguintes critérios:

IV – Ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, utilizando-se técnicas de detecção por biologia molecular de ácido ribonucléico – teste qualitativo do HCV – e posterior caracterização genotípica.

V – Ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm.

2.4 – Retratamento para Hepatite C:

Pacientes recidivantes ou não respondedores ao interferon convencional associado ou não à ribavirina, independentemente do genótipo.

Como não há evidências científicas consistentes este Protocolo não recomenda o retratamento com interferon peguilado dos portadores vírus C previamente tratados com esta droga.

2.5 – Co-Infecção Com o HIV – no Brasil, as taxas de prevalência da co-infecção HIV-HCV, obtidas de amostras provenientes de serviços de saúde, situam-se entre 9,2% e 54,7%, conforme distribuição geográfica e fatores de risco para sua aquisição. As maiores taxas de prevalência são observadas nos estudos que incluem usuários de drogas injetáveis em sua amostra, constituindo o fator de risco mais importante para aquisição de HCV.

As taxas de prevalência da co-infecção HIV HBV, obtidas em estudos brasileiros de amostras provenientes de serviços de saúde, situam-se entre 5,3% a 24,3%.

Nos últimos anos, estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa têm mostrado que as hepatopatias (insuficiência hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma) estão se tornando importante causa de hospitalização e de óbito entre pacientes, sendo hoje a maior causa de morte

entre os infectados pelo HIV segundo alguns centros. Tem-se observado aumento da incidência de complicações crônicas decorrentes das hepatites virais nessa população, o que difere do observado com as outras doenças oportunistas. Isso explica pelo aumento da sobrevivência dos infectados pelo HIV a partir da utilização dos anti-retrovirais. Tal fato propiciou tempo para que o HBV e HCV desenvolvessem todo seu potencial letal entre os co-infectados. Não foram observadas interações significativas entre o HIV e HAV. Apesar disso, pacientes portadores de hepatite crônica B ou C, ou com acometimento hepático prévio, poderão apresentar quadros mais graves se adquirirem uma nova infecção pelo vírus da hepatite A. Nos pacientes co-infectados ocorre aceleração do acometimento hepático, observam-se piores taxas de respostas ao tratamento das hepatites e interações entre os medicamentos para o HIV e o HCV potencialmente graves, além de índices maiores de recidiva. Outro fato de preocupação é o risco de toxicidade hepática dos anti-retrovirais nos co-infectados. O tratamento das hepatites crônicas virais em pacientes infectados pelo HIV é complexo e deve ser realizado, preferencialmente, em centros de referência e por profissionais que tenham experiência com as duas doenças (Nível III).

A Portaria número 34/SVS/MS (BRASIL, 2.007) dispõe sobre o tratamento de co-infectados com HIV-HCV (ver anexo). Poderão ser tratados os pacientes co-infectados que não estejam em falha terapêutica do HIV, estáveis clínica (ausência de infecção oportunista ativa ou nos últimos seis meses) e imonologicamente (contagem mantida de linfócitos T CD4+] 200 cels/mm) e com presença de qualquer grau de fibrose (de F1 a F4), independentemente do genótipo. O esquema terapêutico recomendada é com interferon peguilado, associado ou não a ribavirina, por 48 (quarenta e oito) semanas, desde que seja documentada a presença de Resposta Viroológica Precoce (negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao nível pré-tratamento, na 12 semana de tratamento. Recomenda-se que pacientes com 75 kg ou mais utilizem a dosagem de 1.200 mg (pela apresentação da ribavirina de 250 mg, usa-se na prática 1.250 mg)

E menores que 75 kg, 1.000 mg, independente do genótipo. A dose de ribavirina nunca deve ser inferior a 11 mg por quilo ao iniciar o tratamento.

3 – Cirroses Hepáticas – existe uma certa dificuldade para se estabelecer o diagnóstico diferencial entre uma hepatite crônica e uma cirrose já instalada. As causas mais comuns de cirrose hepática são a hepatite viral e o alcoolismo crônico, entretanto, existe uma percentagem

relevante de cirroses de origem desconhecida. A cirrose hepática apresenta em geral, níveis enzimáticos inferiores aos da hepatite crônica.

Na cirrose hepática alcoólica, as transaminases chegam a apresentar valores de até quatro vezes ou mais que o limite superior normal. A AST sérica encontra-se com níveis de até 300 unidades, em cerca de 70% dos casos e a ALT apresenta-se elevada em cerca de 50% dos casos, exibindo níveis de até 200 unidades. Nestas situações, as aminotransferases variam amplamente, refletindo a atividade e progressão do processo, isto é, necrose celular parenquimatosa hepática; e quando ocorrem aumentos significativos, sugere um prognóstico mais sombrio.

Outras enzimas também se encontram aumentadas nestas condições: a 5'-nucleotidase eleva-se em 50% dos pacientes, a fosfatase alcalina do soro encontra-se aumentada em 40 a 50% dos casos, com níveis de até 15 unidades Bodansky e a LAP sérica exibe um ligeiro aumento em 30% dos indivíduos.

Com a progressão da doença, as aminotransferases diminuem seus valores, principalmente a ALT, provocando um aumento do quociente de Ritis, ou seja, a relação AST/ALT é superior a 1,0. Com a progressão da enfermidade, ocasiona uma grande diminuição na síntese protéica e de colinesterase, que pode apresentar níveis inferiores a 1.000 U/L. A GGT pode expor aumentos discretos (1,5 vez o limite superior normal) ou mesmo atingir 20 vezes este limite superior de referência.

É conveniente também em todas as formas de cirrose hepáticas ativas, a determinação das atividades das transaminases, da CHE e da GGT, a cada 45 dias, como um mecanismo de controle da evolução.

4 – Tumores Hepáticos – entre os tumores hepáticos, os mais importantes são, os carcinomas hepáticos primitivos, as metástases hepáticas, assim como, os tumores causados pelo tratamento com contraceptivos ou anabolizantes.

Nos carcinomas primitivos hepatocelulares (hepatomas), ocorre um aumento gradual das aminotransferases com níveis maiores de AST (GOT) com relação a ALT (GPT), produzindo um aumento do quociente de Rittis que pode alcançar valores superiores a 2,0, ou mesmo, acima de 3,0. Outras enzimas também encontram-se com níveis séricos aumentados, como a ALP, LAP, a GGT, a LDH e a 5'-N.

A 5'-N encontra-se com valores elevados (superiores a 50 UI/L) em mais de 80% dos indivíduos com metástases hepáticas, apresentando ou não icterícia. A GGT pode apresentar valores inferiores a 250 UI/L nas metástases hepáticas de pequena proporção e em alguns casos exibem valores dentro dos valores de referência (VR) e em outros, podem alcançar até 40 vezes o limite superior normal, ou seja, valores acima de 1.000 UI/L. A LAP, enzima que apresenta grande sensibilidade em casos de metástases hepáticas, pode ultrapassar os limites da 1.000 UI/L.

A fosfatase alcalina encontra-se elevada em aproximadamente 75% dos casos de carcinoma metastático do fígado, podendo atingir também valores superiores a 1.000 unidades (VR: 20 a 48 por este método), ou até 70 unidades Bodansky (VR: 1,4 a 4 UI/L). Cerca de 50% dos pacientes com tuberculose hepática apresenta valores para ALP de até 50 unidades Bodansky. Ocorre também o aumento da ALP em 40% dos pacientes com sarcoidose, exibindo níveis séricos igual ou inferior a 18 U Bodansky. A fosfatase alcalina encontra-se também aumentada nos hepatomas, nos abscessos hepáticos, nos granulomas hepáticos (schistosomose, tuberculose, etc.) e em outras lesões hepáticas de natureza invasiva. Quando a ALP estiver bastante elevada pode-se pensar em metástases ósseas.

Embora o nível de LDH não tenha sido muito utilizado como prova de função hepática, em alguns casos de tumores metastáticos do fígado, as taxas desta enzima encontram-se bastante elevadas, devido a sua provável disseminação. A isoenzima 5 (LDH5) é a fração consideravelmente mais sensível, pois a mesma encontra-se associada à lesões hepatocelulares agudas e nesses casos, é tão sensível quanto a AST, assim como, mais alta inespecificidade. Nesses casos, os níveis séricos da AST e ALT encontram-se também aumentados, com o quociente de Ritis variando entre 1 e 4 ou mais. A taxa de colinesterase geralmente se apresenta diminuída, especialmente nos estádios finais da doença.

Nota – este texto é, na realidade, uma breve introdução, por isso queremos esclarecer aos interessados no assunto, que para obter o texto na íntegra (total), basta solicitá-lo, que atenderemos todos os pedidos e enviaremos os mesmos pelos Correios e Telégrafos; portanto, entre em contato conosco através dos nossos telefones ou e-mail.

À Direção.

Maceió, Janeiro de 2.012

Autor: Mário Jorge Martins.

Prof. Adjunto de Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

Mestre em Parasitologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Médico da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA).