

EDITORIAIS

Uma grata satisfação ..... 237  
*Eduardo Passos*

O Hospital em que trabalhamos ..... 239  
*Themis R. da Silveira*

ARTIGOS ORIGINAIS

Efeitos da nutrição parenteral total associada à infecção bacteriana na função  
hepatobiliar de ratos da cepa Wistar ..... 241  
The effects of total parenteral nutrition associated to bacterial infection  
on the hepatobiliary function of Wistar rats  
*Amando Motta, Themis R. da Silveira, Paulo R.A. Carvalho, José C. Fraga, Juarez Cunha,  
Débora Martinho, Cláudia Martins, Ursula Matte, Gledson Gastaldo, Jorge Bajerski,  
Thadeu Czernski, Roberto Malmann, Susana Barcellos*

Prevalência e incidência da hepatite C em pacientes submetidos a transplante renal  
Hepatitis C incidence and prevalence in kidney transplant patients ..... 250  
*Maria L. Zanotelli, Themis R. da Silveira, Maria C.M. Correa, Marisa Chersky,  
Guido P.C. Cantisani*

Resposta sustentada após 1 ano de interferon isolado ou associado a ribavirina  
em pacientes com cirrose pelo vírus C ..... 259  
Sustained response after 1 year of treatment with interferon, alone or combined with ribavirin, in  
positive hepatitis C virus cirrhotic patients  
*Hugo Cheinquer, Sílvia C. Borges, Nelson Cheinquer, Samara Ariento, Régis Garcia,  
Nilo Ikuta, Vagner Lunge, André Fonseca*

Fatores associados à insuficiência renal aguda pós-transplante hepático ..... 269  
Factors associated to acute renal failure after hepatic transplant  
*Mário R. Álvares-da-Silva, Fábio L. Waechter, Deise Letícia O. Fonseca, Cristiane Traiber,  
Juliana M. Zignani, José A. Sampaio, Reinaldo D. Pinto, Elvino Barros, Fernando Thomé,  
Carlos F. Francisconi, Luis M. Pereira-Lima*

Infecções em pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático ..... 276  
Infections in pediatric patients submitted to hepatic transplant  
*Cristina T. Ferreira, Carlos O. Kieling, Sandra M. G. Vieira, Geraldo Bischopp, Adão Machado,  
Helena Müller, Ruy Alencastro, Maria L. Zanotelli, Guido P. C. Cantisani, Themis R. da Silveira*

Transplante hepático infantil: as contra indicações sociais trabalhadas  
pelo serviço social no processo de avaliação junto às famílias de crianças  
candidatas ao transplante ..... 285  
Hepatic transplant in children: the social side-effects encountered by social service  
personnel in the process of evaluating families of children who require liver transplant  
*Maria G. Grossini, Marleci Hoffmeister*

Concentração sérica de procolágeno amino-terminal tipo III como marcador de fibrose hepática em lactentes com hepatopatia crônica .....	289
Serum concentration of type III aminoterminal procollagen as a marker of hepatic fibrosis in infants with chronic hepatitis	
<i>Carmem M.V. Santos, Susana Luft, Jarbas R. de Oliveira, Carlos T. Cerski, Aristóteles de A. Pires, Letícia R. Machado, Themis R. da Silveira</i>	
Fibrobroncoscopia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: perfil do paciente e técnicas .....	296
Fiberoptic bronchoscopy at Hospital de Clínicas de Porto Alegre: patient profile and techniques	
<i>Luís E. Ulrich, Luís G. Gestrich, Luiz F. Osowski, Marcelo B. de Souza, Marcelo G. de Oliveira, Marcelo I. Klein, Rogério G. Xavier</i>	
<b>ARTIGOS ESPECIAIS</b>	
A placa ductal e a organização do sistema biliar intra-hepático .....	302
The ductal plate and the organization of the intra-hepatic biliary system	
<i>Jorge L. dos Santos, Aristóteles de A. Pires, Themis R. da Silveira</i>	
Osteodistrofia hepática: revisão da literatura e relato de experiência pessoal em um grupo de crianças e adolescentes com colestase crônica.....	311
Hepatic osteodystrophy: literature review and report of a personal experience with a group of children and adolescents with chronic cholestasis	
<i>Sandra M. G. Vieira, Beatriz Amaral, Jarbas R. de Oliveira , Themis R. da Silveira</i>	
Aspectos fisiopatológicos da desnutrição no paciente portador de hepatopatia crônica.....	322
Pathophysiological aspects of malnutrition in chronic hepatopathy patients	
<i>Mário R. Álvares-da-Silva, Themis R. da Silveira</i>	
<b>RELATO DE CASO</b>	
Síndrome de Caroli e carcinomatose peritoneal .....	328
Caroli's syndrome and peritoneal carcinomatosis	
<i>Fernando Fornari, Helenice P. Breyer, Fábio L. Waechter, Carlos T. Cerski, Carlos F. Francisconi, Ismael Magüilnik, Mário R. Alvares-da-Silva, Luis M. Pereira-Lima, Themis R. da Silveira, Sérgio G. S. Barros</i>	
Dupla extrusão uretral assincrônica de prótese peniana semi-rígida: relato de caso e revisão da literatura .....	332
Double asynchronic urethral extrusion of a semirigid penile prosthesis: case report and review	
<i>Alexandre V Padoin, Alberto da Costa Stein, Anderson Lazzaron, Rafael Defferrari, Pedro N. da Luz Jr, Walter José Koff</i>	
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO .....	335
GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION .....	338
ÍNDICE REMISSIVO.....	345

## Uma grata satisfação

Nossa revista assumiu proporções maiores do que esperávamos no curto espaço de tempo em que houve sua reformulação. A idéia do editor associado, escolhido entre os membros do conselho, foi muito importante para o aprimoramento científico e educativo da revista. Assim, temos a divulgação do quanto produzimos como grupo científico qualificado e o quanto podemos contribuir para a educação médica continuada. Atingimos colegas com interesse científico em assuntos de ponta e também aqueles que objetivam, na revista, uma revisão e aprofundamento em determinado assunto.

Muitas foram as manifestações favoráveis a esta participação de um editor associado com um tema de fundo para cada edição. Os editores têm sido convidados entre os membros do conselho, inicialmente, pois assim eles estão envolvidos no processo de mudança da nossa revista. Procuramos escolher temas ou especialidade de abrangência; e editores com publicações importantes e de impacto nos últimos anos, em revistas de divulgação nacional e internacional. Em 1998, tivemos o Professor Sérgio Menna Barreto, com a contribuição da pneumologia, seguido do Professor Rogério Friedman, com a endocrinologia e, finalizando, a Professora Themis R. da Silveira, com hepatologia. O próximo número nos reserva assuntos e revisões na área da psiquiatria, com o Professor Paulo Abreu.

Finalmente, é com grata satisfação que temos recebido o apoio e a manifestação explícita de professores que têm interesse em contribuir com a revista, participando como editores associados isolada ou conjuntamente com os que já foram convidados. Portanto, parece que estamos atingindo o interesse da maioria que aprecia o desenvolvimento da divulgação de idéias e conhecimento. Agradecemos a todos os que vêm manifestando seu apoio, convidando-os para que continuem emprestando seu trabalho à revista HCPA.

## A great satisfaction

Our journal has risen a greater deal of interest than what we have foreseen in the short time since its reformulation. The idea of an associate editor, chosen among Scientific Council Members, was very important for

increasing the scientific and educational level of the journal. This is a way of publicizing our production as qualified research groups, and to acknowledge our contribution to continued medical education. We reach colleagues who are interested in state-of-the-art subjects and also those who look for review and in-depth information regarding a specific subject.

There have been many favorable reactions to the participation of an associate editor of thematic issues. Initially, the associate editors are invited among Scientific Council members, so that all members are involved in the process of change. We have tried to select subjects or specialties which have a broad impact; also, we have looked for editors who have had publications of impact within the last years, in national and international journals. In 1998, our associate editors were Professor Sérgio Menna Barreto (pneumology), Professor Rogério Friedman (endocrinology), and presently, Professor Themis R. da Silveira (hepatology). The next issue will offer articles in psychiatry, coordinated by Professor Paulo Abreu.

Finally, it is with great satisfaction that we have received the support and the explicit approval of professors who are interested in contributing with our journal and in participating as associate editors. Therefore, it seems that we are indeed raising the interest of those who are enthusiastic about the development of ideas and knowledge. We thank all those who have manifested their support, and we renew our invitation, so that they keep contributing their work to *Revista HCPA*.

**Eduardo Passos**  
***Editor***

## O Hospital em que trabalhamos

Aceitei, com muito prazer, a tarefa que me foi confiada pelo nosso Editor: a de organizar um número da Revista HCPA dedicado basicamente à Hepatologia. O resultado aí está e, na minha opinião, é mais uma evidência de como o HCPA cumpre suas metas tanto na assistência quanto na pesquisa e no ensino. Ao ler o material enviado, pode-se observar claramente: a) o alto nível atingido por vários dos serviços representados nos artigos; b) a contribuição da pesquisa para o atendimento dos pacientes; c) a integração dos programas de pós-graduação no cotidiano do nosso Hospital; d) o tratamento diferenciado que os pacientes com doenças do fígado e das vias biliares recebem nesta Instituição.

Este número da Revista HCPA abrange temas que, espero, não sejam de interesse apenas de hepatologistas. Grande parte do material se origina de estudos desenvolvidos nos programas de pós-graduação sediados no HCPA e aborda desde aspectos básicos da organização estrutural hepato-biliar até considerações práticas do acompanhamento clínico pós-transplante de fígado em adultos e crianças.

Dentro em breve, vamos inaugurar o Centro de Pesquisa e Investigação em Saúde (CEPIS), um antigo sonho de muitos de nós, onde teremos condições adequadas para desenvolver nossas pesquisas experimentais. Parece-me, então, oportuno lembrar as dificuldades que muitos passamos no velho biotério. Penso que as dificuldades só não foram maiores, a ponto de inviabilizar os projetos, porque lá se encontrava uma pessoa especial, que, infelizmente, não está mais entre nós: o Dr. Amando Motta. Dr. Motta estava sempre pronto para ajudar e, realmente, conseguia amenizar os problemas, de forma que vários de nós devemos muito a ele. Como homenagem, incluí neste número o estudo sobre nutrição parenteral em ratos, que só foi possível realizar graças à sua generosa e eficiente supervisão.

Ao olhar a variada gama de artigos deste número, tenho a tentação de parafrasear a velha mestra Sheila Sherlock, que, na sexta edição do seu famoso livro, escreve mais ou menos o seguinte: "Hoje em dia um clínico (hepatologista), para ser considerado bom, dependerá do hospital onde trabalha"... Não surpreende que o HCPA tenha desenvolvido exitosamente programas tão complexos quanto transplante de fígado; é uma decorrência natural.

**Themis Reverbel da Silveira**  
**Grupo de Transplante Hepático Infantil**  
**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**  
**Editora Associada**

# 19<sup>a</sup> Semana Científica HCPA

6<sup>o</sup> Congresso de Pesquisa  
e Desenvolvimento em Saúde  
no Mercosul

FAMED - Faculdade de Medicina da UFRGS  
EE - Escola de Enfermagem da UFRGS

30 de agosto a 4 de setembro de 1999

***Informações:***

Serviço de Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

*Home Page:* <http://www.hcpa.ufrgs.br/eventos.htm>

*E-mail:* [eventos@hcpa.ufrgs.br](mailto:eventos@hcpa.ufrgs.br)

Rua Ramiro Barcelos, 2350 • Sala 49D • CEP 90035-003  
Fone/Fax: 0055-(51)316.8090 • Porto Alegre • RS • Brasil

## Efeitos da nutrição parenteral total associada à infecção bacteriana na função hepatobiliar de ratos da cepa Wistar

Amando A. Motta<sup>1</sup>, Themis R. da Silveira<sup>2</sup>, Paulo R.A. Carvalho<sup>2</sup>, José C. Fraga<sup>3</sup>, Juarez Cunha<sup>4</sup>, Débora Martinho<sup>1</sup>, Cláudia Martins<sup>5</sup>, Ursula Matte<sup>1</sup>, Gledson Gastaldo<sup>5</sup>, Jorge Bajerski<sup>5</sup>, Thadeu Czerski<sup>6</sup>, Roberto Malmann<sup>3</sup>, Susana Barcellos<sup>5</sup>

*OBJETIVO: Avaliar as alterações hepáticas associadas à nutrição parenteral em ratos.*

*MATERIAIS E MÉTODOS: Foram avaliados quatro grupos com 10 ratos cada: grupo I - controles alimentados, via oral, com dieta habitual; grupo II - em dieta habitual e infectados com Escherichia Coli inoculada por via intra peritoneal; grupo III - em nutrição parenteral; e grupo IV - em nutrição parenteral e infectados. Foram analisadas as concentrações séricas de AST, ALT, GGT e 5'N no primeiro dia do experimento e no oitavo dia da nutrição parenteral, por ocasião do sacrifício dos animais. O estudo histológico do fígado dos 40 ratos consistiu na avaliação de degeneração hidrópica, dilatação da veia centro-lobular, colestase, dilatação sinusoidal, proliferação de células de Kupffer, necrose celular e esteatose. As alterações foram graduadas de 0 a 4+.*

*RESULTADOS: Os exames laboratoriais não foram consistentemente alterados ao final do experimento. No grupo IV houve redução na concentração de GGT; além disso, este foi o grupo que apresentou as maiores variações de AST e ALT, possivelmente devido à maior agressão do parênquima hepático. Do ponto de vista histológico, todos os animais submetidos à nutrição parenteral (com apenas uma exceção) apresentaram dilatação da veia centro-lobular e dos sinusóides. Estes achados foram mais comuns nos animais infectados. Não foram observadas esteatose e/ou colestase.*

*CONCLUSÕES: 1) O modelo proposto de inoculação intra-peritoneal com Escherichia Coli foi adequado para estudar infecção em ratos jovens da cepa Wistar; 2) os resultados obtidos indicaram que a associação entre nutrição parenteral e infecção determinou alterações histológicas inespecíficas, porém mais intensas do que as alterações determinadas em cada uma dessas situações isoladamente.*

*Unitermos: Alterações hepáticas; infecção; nutrição parenteral.*

---

<sup>1</sup> Biotério do Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Unidade de Tratamento Intensivo, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>5</sup> Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>6</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### **The effects of total parenteral nutrition associated to bacterial infection on the hepatobiliary function of Wistar rats**

*OBJECTIVE: To evaluate the hepatic alterations associated to parenteral nutrition in rats.*

*MATERIAL AND METHODS: Four groups with 10 rats each: Group I (control group) - rats were orally fed with a regular diet; Group II - rats received a regular diet, and were infected with Escherichia coli through intraperitoneal inoculation; Group III - rats received parenteral nutrition; and group IV, rats received parenteral nutrition, and were infected with Escherichia coli. Serum concentrations of AST, ALT, GGT, and 5' N were measured on the first day of the experiment, and on the eighth day of parenteral nutrition (the day animals were sacrificed). Histological study of the liver of the rats included: evaluation of hydropic degeneration, dilation of the central lobular vein, cholestasis, sinusoidal dilation, proliferation of Kupffer cells, cellular necrosis, and steatosis. All alterations were graded from 0 to 4+.*

*RESULTS: The lab exams did not present consistent alterations at the end of the experiment. Group IV presented a reduction in GGT concentration; in addition, this group presented the largest variations in AST and ALT concentration, possibly as a result of being submitted to more intense aggression to the hepatic parenchyma. From a histological point-of-view, all animals (with the exception of one) presented dilation of the central lobular vein and of the sinusoids. Such findings were more frequent among infected animals. The animals did not present steatosis or cholestasis.*

*CONCLUSIONS: 1) The proposed model of intraperitoneal inoculation of Escherichia coli was appropriate for the study of bacterial infection in young rats of the Wistar strain; 2) our results indicate that the association of parenteral nutrition and infection determined histologic alterations which were unspecific, but more intense than the alterations determined by each of these situations in isolation.*

*Key-words: Hepatic alterations; infection; parenteral nutrition.*

---

Revista HCPA 1998;18 (3): 241-9

## **Introdução**

Um dos mais expressivos avanços da Medicina na segunda metade deste século foi a possibilidade de prover todos os nutrientes necessários para a sobrevivência do indivíduo, e mesmo para o seu crescimento, por via intravenosa. Estudos recentes (1, 2), realizados com pacientes pediátricos, têm demonstrado a alta prevalência de desnutrição proteico-calórica durante as hospitalizações, tornando importante a adoção de medidas, às vezes agressivas, para a recuperação nutricional. Assim, o uso da nutrição parenteral (NP) passou a ser uma prática corrente nos hospitais, particularmente quando a alimentação pelo tubo digestivo torna-se inviável.

Porém, a NP não é um procedimento isento de riscos. As complicações associadas à nutrição parenteral total (NPT) podem ser classificadas em dois grandes grupos: as relacionadas ao acesso vascular e as metabólicas (1). Entre estas últimas, as alterações hepatobiliares constituem um grupo considerável. O espectro clínico-laboratorial dessas perturbações é bastante amplo e inclui desde provas funcionais hepáticas alteradas como única manifestação até comprometimento hepático mais evidente, como esteatose, necrose, colestase, cirrose e, até mesmo, carcinoma hepatocelular (3). As frequências com que as diferentes alterações irão ocorrer dependerá, basicamente, das condições do hospedeiro, das características das soluções administradas e da presença ou não



de processos infecciosos associados (2).

Entre outros fatores envolvidos na etiopatogenia das complicações hepato-biliares merecem menção especial: a imaturidade hepática, o tempo prolongado de jejum, as doses elevadas de carboidratos e de aminoácidos, o metabolismo de gorduras e a presença de infecção.

A relação entre infecção e icterícia colestática é conhecida há muito tempo, sobretudo em recém-nascidos prematuros e lactentes (4,5), mas a fisiopatogenia deste processo não está bem esclarecida (6,7). A eventual importância da infecção bacteriana no desencadeamento das alterações hepatobiliares pode ser avaliada pelos resultados obtidos com o uso de antimicrobianos. Tanto em pacientes adultos quanto em recém-nascidos submetidos a NPT, houve prevenção do aumento das enzimas hepáticas com o uso desses medicamentos (8,9).

O objetivo geral do presente estudo foi analisar os efeitos da NPT associada a infecção bacteriana nas alterações hepatobiliares de ratos da cepa Wistar. Os objetivos específicos foram: a) avaliar a prevalência e o tipo das alterações da função hepatobiliar e das alterações histológicas do fígado de ratos submetidos a NP; b) analisar os efeitos da infecção por *Escherichia Coli* sobre a função hepatobiliar e as alterações histológicas hepáticas; e c) comparar as alterações funcionais hepáticas e histológicas em ratos submetidos a NPT com e sem infecção.

## Materiais e métodos

Os testes de função hepática foram realizados sempre em duplicata e em 2 ocasiões:

no primeiro dia, com os ratos já anestesiados, era colhido sangue do plexo retro-orbital; o mesmo era feito no oitavo dia, logo após o sacrifício do animal. A avaliação da função hepática (ALT,AST,GGT e 5'N) foi feita no setor de bioquímica do Serviço de Patologia do HCPA.

O período de acompanhamento dos animais foi de 160 a 180 horas de NP, após o que os animais eram sacrificados por inalação de éter sulfúrico. O fígado era então retirado para exame anátomo-patológico. Na análise histológica foram avaliadas a presença e as características das seguintes alterações: esteatose, degeneração hidrópica, necrose hepato-celular, inflamação porta, dilatação da veia centro lobular, dilatação dos sinusóides, congestão vascular, colestase e proliferação das células de Kupffer. As colorações utilizadas foram hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, reticulina e picro-Sirius. O estudo histopatológico foi realizado no Serviço de Anatomia Patológica do HCPA.

Para o estudo estatístico, foi feita análise descritiva da amostra com os resultados expressos em médias e desvios-padrão. Os resultados dos testes bioquímicos de função hepática foram submetidos à análise de variância para dados não paramétricos (Kruskal-Wallis) e a delineamento fatorial. Os dados obtidos da avaliação histopatológica foram estudados através de contrastes ortogonais múltiplos não-paramétricos. Um valor de  $P < 0.05$  (bicaudal) foi considerado significativo (12).

## Resultados

O peso corporal dos quatro grupos de ratos no primeiro dia de observação e no oitavo dia

**Tabela1.** Composição da dieta administrada aos animais por via oral

Componentes da dieta	g/100 g
Caseína	28,70
Gordura (óleo de soja)	15,00
Carboidrato (amido de milho)	50,15
Sais	4,00
Vitaminas	1,00
Fibras	1,00

**Tabela 2.** Componentes principais (para 1000 ml) da solução de nutrição parenteral preparada para fornecer 1ml =1kcal

Solução glicose 50%	340 ml	176 g
Solução glicose 10%	60 ml	
Solução lipídios 10%	300 ml	30 g
Solução aminoácidos 10%	300 ml	30 g
Sódio	40 mEq	
Potássio	42 mEq	
Cálcio	20 mEq	
Magnésio	16 mEq	
Cloro	30 mEq	
Fósforo	12 mEq	
Acetato	40 mEq	

foram, respectivamente, os seguintes (média e desvio-padrão): grupo I: 132,0g +/- 12,8g e 146,4g +/- 14,7g ; grupo II: 127,8g +/- 18,7g e 133,9g +/- 15,8g; grupo III: 139,7g +/- 8,9g e 149,3g +/- 10,7g; grupo IV: 136,6g +/- 11,3g e 116,8g +/- 13,5g. Houve aumento de peso do primeiro para o oitavo dia nos grupos I, II e III, tendo havido diminuição ponderal no grupo IV. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos no primeiro nem no último dia de observação. Comparando-se os pesos dos animais no primeiro dia em relação àquele do oitavo dia também não houve diferença estatisticamente significativa, tendo havido apenas uma tendência à diminuição do peso dos ratos submetidos a NPT associada à infecção (Grupo IV).

A distribuição dos resultados das provas funcionais hepáticas está apresentada na tabela 3. Os resultados verificados na primeira coleta (antes de qualquer intervenção) estiveram sempre dentro dos valores obtidos no estudo piloto (valores referidos em Materiais e métodos). Comparando os valores observados nas duas coletas (primeiro e oitavo dias) no grupo I, verifica-se redução dos níveis de GGT e aumento dos valores referentes aos testes AST, ALT e 5'N no oitavo dia de observação. Nos ratos do grupo II (alimentados por via oral e infectados) observou-se diminuição de 5'N e aumento nos níveis de AST, ALT e GGT no oitavo dia. Os animais pertencentes ao grupo III (submetidos à

NPT e sem infecção) apresentaram valores aumentados das provas funcionais hepáticas no 8º dia. Nos ratos do grupo IV (infectados e submetidos à NPT) foram observados, no oitavo dia, aumento de AST, ALT e 5'N, assim como diminuição de GGT.

Em relação a cada um dos testes realizados, pudemos constatar: 1) os valores de AST aumentaram no oitavo dia nos 4 grupos; quando em presença de NPT sem infecção os valores foram maiores. 2) Os valores de ALT foram mais elevados no oitavo dia e, particularmente no grupo que foi alimentado através de NPT, a diferença de valores observada na associação NPT + infecção tende a significância estatística; 3) as concentrações de GGT diminuíram em presença de infecção ( $P < 0,02$ ), de NPT sem infecção ( $P < 0,01$ ) e da associação dos dois elementos, sem haver interação entre esses dois fatores; d) no que se refere à 5'N, os valores foram mais elevados nos grupos I, III e IV no oitavo dia, e reduzidos no grupo II. Não houve diferença estatisticamente significativa.

A avaliação macroscópica revelou fígados de aspecto congestivo, particularmente nos ratos dos grupos submetidos à NP. Na análise histológica não houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença de esteatose entre os grupos. Não foram observadas colestase, necrose hepatocelular e/ou degeneração hidrópica em qualquer caso. Foi

**Tabela 3.** Resultados dos testes bioquímicos nos quatro grupos de animais (média +/- desvio padrão)

Grupo <sup>a</sup>		AST <sup>b</sup>	ALT	GamaGT	5'N
I	1	48,7 +/- 11,8	42,0 +/- 6,1	18,3 +/- 15,4	19,4 +/- 5,8
	8	55,5 +/- 10,6	62,6 +/- 15,6	14,1 +/- 3,6	33,0 +/- 20,2
II	1	54,8 +/- 13,0	45,4 +/- 8,3	6,4 +/- 5,4	63,4 +/- 38,2
	8	160,0 +/- 61,1 *	55,7 +/- 15,3	9,6 +/- 4,9	34,7 +/- 27,0
III	1	71,7 +/- 25,4	39,4 +/- 15,2	3,0 +/- 1,1	24,4 +/- 19,3
	8	184,0 +/- 30,2 *	88,7 +/- 10,4 (c)	7,4 +/- 3,7	29,0 +/- 29,1
IV	1	50,2 +/- 15,2	31,6 +/- 9,4	5,1 +/- 4,9	12,8 +/- 7,0
	8	83,6 +/- 60,9	70,2 +/- 16,6	4,3 +/- 2,3	17,0 +/- 7,3

<sup>a</sup>1 = Coleta inicial; 8 = coleta no oitavo dia.

<sup>b</sup>Asteriscos indicam resultados fora dos valores da média e 2 desvios-padrão.

constatada uma maior proliferação de células de Kupffer nos grupos II e IV nos ratos com infecção em dieta oral e em NP ( $P < 0,05$ ). Todos os animais em NPT apresentaram algum grau de congestão vascular (dilatação da veia centrolobular e dos sinusóides), com uma única exceção no grupo III. Os resultados do estudo histológico estão apresentados na tabela 4.

## Discussão

A disfunção hepática associada à NP é a mais freqüente alteração metabólica. Embora as primeiras descrições tenham sido feitas na década de 1970 (13,14), até hoje a fisiopatologia dessa situação permanece incerta (7). São reconhecidos como importantes fatores de risco para a alteração hepática diferentes constituintes das soluções, produtos originados de fotooxidação da solução administrada e, em recém nascidos, a imaturidade anátomo-funcional do fígado (2). Estudo prospectivo realizado por nós, em crianças hospitalizadas no HCPA e submetidas à NP, demonstrou que a presença de infecção foi o fator mais importante para o aparecimento de colestase (15).

A infecção bacteriana e as alterações metabólicas que determina permanecem como causa freqüente de morbidade e mortalidade elevadas em pacientes hospitalizados. Podem ser considerados de alto risco os indivíduos com

comprometimento importante do estado geral, desnutridos e com alterações imunológicas, como costumam ser, precisamente, os pacientes que necessitam de NP. Estudos das relações entre a NP e as infecções, que obedecem a delineamentos prospectivos com o necessário rigor científico, planejados para análise de amostras controladas e aleatórias, só podem ser realizados através de procedimentos experimentais. Nas duas últimas décadas foram desenvolvidos diversos modelos de NP para animais de pequeno porte (16), especialmente ratos (11,16,17,18,19). As vantagens do uso de ratos em experimentação são bem conhecidas: baixo custo de manutenção, fácil reprodução, ciclo de vida relativamente curto, espaço reduzido para confinamento e grande resistência a infecções (11).

Por outro lado, há vários modelos para estudar a infecção bacteriana sistêmica em animais de experimentação (11,16,18,19). Entre esses métodos temos: a ligadura do apêndice cecal com cerclagem, a ligadura e punção do ceco, a inoculação intra-peritoneal com material fecal e a administração de cápsulas contendo material infectante. Todos esses modelos, porém, têm em comum o inconveniente de utilizar microorganismos não padronizados. No nosso estudo, para evitar essa inadequação, preferimos inocular um tipo único de bactéria e uma cepa padronizada de *Escherichia Coli*, através de

injeção intra-peritoneal. O ajuste da dose do inóculo para uma concentração de  $3 \times 10^{-7}$  células/ml foi definido pela comprovação de bacteremia através de hemoculturas positivas. Concentrações bacterianas superiores à adotada resultaram em mortalidade exageradamente elevada, e inóculos bacterianos menos concentrados não se traduziram por hemoculturas positivas de maneira sistemática. Em relação a esse aspecto, podemos concluir, pelo presente estudo, que para ratos jovens da cepa Wistar, com peso corporal variando de 100 a 140 g, a concentração e o tipo de bactéria escolhidos não foram letais e produziram comprovadamente infecção.

A canulação venosa indicada para a NP, que ao mesmo tempo não limitasse a livre movimentação dos animais e permitisse um bom fluxo da solução sem a torção do cateter, foi difícil de instituir. Os dispositivos idealizados para este fim, conhecidos como *swivel-joint* são de difícil execução e de alto custo de importação (11). Depois de várias tentativas infrutíferas, realizamos uma modificação no modelo intermediário de sistema de infusão intravenosa idealizado na Universidade de São Paulo por Yamaguchi e colaboradores (20), e que se mostrou bastante útil (21). Não houve vazamento ao longo de qualquer das conexões do sistema de infusão e os ratos puderam se movimentar livremente. A técnica empregada foi efetiva e segura para manter a NP em animais jovens, com peso corporal médio de 120 g, durante os sete dias do experimento.

A avaliação laboratorial (ALT, AST, GGT, 5'N) feita no início do experimento apresentou resultados dentro do esperado. No entanto, os resultados obtidos no 8º dia não são uniformes e são difíceis de interpretar. O grupo de animais com dieta habitual e infectados (Grupo II) mostrou elevação dos valores de AST, ALT e GGT, tendo a 5'N apresentado redução. Já os animais com NP e não infectados (grupo III) apresentaram, por ocasião do sacrifício, aumento nas concentrações das 4 provas analisadas. Nos ratos infectados e submetidos a NP (grupo IV), houve redução de GGT e elevação de ALT, AST e 5'N. Observa-se que houve maiores alterações de AST e ALT naqueles infectados e submetidos a NP, possivelmente devido a maior agressão do parênquima hepático. Comparando os resultados dos grupos de animais III e IV (ambos submetidos a NP), observa-se redução das concentrações enzimáticas naqueles inoculados com *Escherichia Coli*, sem alcançar significância estatística. Em conclusão, não houve consistência nas alterações dos exames realizados para avaliar a função hepatobiliar. Os autores que empregaram métodos mais sensíveis de avaliação funcional hepática, como quantificação e identificação dos diferentes ácidos biliares, observaram modificações hepatobiliares importantes em ratos nos quais a NP teve duração aproximada de 10 dias (22, 23).

Em relação às alterações histológicas hepáticas, notou-se ausência das mesmas, como era de esperar, no grupo controle. Os achados histopatológicos mais importantes

**Tabela 4.** Distribuição dos resultados dos exames histopatológicos<sup>a</sup>

Alteração Histológica	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Degeneração hidrópica	0	0	0	0
Inflamação porta	0	0	0	0
Dilatação veia central	0	1	2	2
Dilatação sinusoidal	0	1	2	1
Colestase	0	0	0	0
Proliferação de células de Kupffer	0	1	0	3
Necrose celular	0	0	0	0
Esteatose	0	0	1	1

<sup>a</sup> Escore das alterações: 0 = nenhuma; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = intensa.

foram dilatação da veia central, dilatação dos sinusóides e proliferação das células de Kupffer. Nos grupos submetidos a NP, as alterações foram mais evidentes, tendo havido intensa proliferação de células de Kupffer nos espaços porta do grupo IV. Não foram observadas necrose hepatocelular, colestase e nem degeneração hidrópica dos hepatócitos. Esteatose, de pequena intensidade, só foi observada em animais submetidos a NP. Convém lembrar que a deposição hepatocitária de gorduras, em ratos, ocorre com vários outros tipos de dietas, por exemplo, aquelas com restrição em substâncias lipotróficas, como colina, e de aminoácidos, como metionina. Assim, Lopes et al. (17), estudando ratos com NP total sem lipídios, observaram presença de esteatose, com acúmulo de gordura neutra (triglicerídios) em quantidade apreciável.

A associação freqüente de NP com uma incidência aumentada de infecção está fortemente relacionada à presença de translocação bacteriana. Esta pode ser definida como a passagem de microorganismos (ou de seus produtos), do intestino para os órgãos sistêmicos. Acredita-se que um dos mais importantes elementos para a sua instalação é a atrofia intestinal, geralmente por desuso, que se estabelece em animais submetidos à NP. Para contornar esse problema, vários tipos de suplementos à NP foram estudados. Gianotti et al. (24) recentemente analisaram a importância de glutamina oral para diminuir a translocação bacteriana na sepse experimental. Aqueles autores, utilizando modelo de trauma térmico, puderam comprovar que as formulações enriquecidas com glutamina exerceram papel significativo na proteção da barreira intestinal com taxas menores de translocação bacteriana. Em 1989, Burke et al. (25), estudando ratos submetidos a NP sem trauma, observaram que os animais foram protegidos de translocação pela administração endovenosa de glutamina. O mecanismo de proteção, segundo os autores, seria o aumento na secreção de imuno-globulina A, reduzindo a aderência das bactérias entéricas ao epitélio intestinal. Mas nem todos encontram efeito protetor para a glutamina (26). Recentemente, Khan et al. (27) estudaram, através de análise morfológica e funcional, o intestino de ratos com NP suplementada com

alanil-glutamina. Os autores atribuíram o efeito benéfico da suplementação à maior espessura da mucosa intestinal e à presença de muco ao longo do intestino. Iba et al. (28) analisaram o efeito de triglicerídios de cadeia média (TCM) em ratos com NP, inoculados com endotoxinas, e observaram redução da mortalidade naqueles suplementados com TCM, atribuindo o fato, pelo menos em parte, à prevenção da atrofia intestinal.

Comparando os nossos resultados com os de outros autores que utilizaram técnicas mais ou menos semelhantes, observamos que Shu et al. (18), estudando dois grupos de animais (um com infecção peritoneal e outro submetido a NP total), verificaram alterações histológicas hepáticas nos dois grupos, mas de natureza diferente. O estudo realizado com microscopia óptica mostrou degeneração na zona lobular externa e necrose na zona intermediária nos ratos com infecção. No grupo dos ratos com NP, as principais alterações foram, como no presente estudo, dilatação sinusoidal e proliferação de células de Kupffer. Quando o material foi examinado à microscopia eletrônica nos ratos infectados, foram evidenciadas dilatação dos canalículos biliares e alteração dos microvilos e das mitocôndrias. No grupo de animais em NPT, as alterações foram mais intensas, com cilindros biliares e dilatação do retículo endoplasmático. Os autores concluem que as alterações coleostáticas associadas à NPT não devem ser apenas consequência da infecção.

Em conclusão, no presente estudo foi possível demonstrar que 1) o modelo experimental de NP utilizado foi adequado; 2) a inoculação de bactérias foi efetiva na concentração usada; 3) houve alteração nas provas funcionais hepatobiliares nos animais infectados e submetidos à NP; 4) as alterações histopatológicas foram mais intensas, à microscopia óptica, naqueles animais submetidos à NP e, particularmente, nos inoculados com *Escherichia Coli*.

**Agradecimentos.** Os autores agradecem aos farmacêuticos Renato Chagas Ribeiro e Jaqueline Kouht Martimbianco, da Central de Nutrição Parenteral e Quimioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo preparo das soluções.

## Referências

1. Carvalho PR. Fatores de risco da colestase associada a nutrição parenteral em crianças com idade superior a um mês [dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1993.
2. Balistreri WF, Bucuvalas JC, Farrell MK, Bove KE. Total parenteral nutrition-associated cholestasis factors responsible for the decreasing incidence. In: Lentze M, Reichen J, editors. Paediatric Cholestasis - Novel Approaches to Treatment. Dordrecht: Kluwer; 1992. p. 191-204.
3. Vileisis RA, Sorensen K, Gonzalez-Crussi F, Hunt CE. Liver malignancy after parenteral nutrition. *J Pediatrics* 1982;100:88-90.
4. Rooney JC, Hill DJ, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection on the newborn. *Am J Dis Child* 1971;122:39-41.
5. Silveira-Montenegro TR, Pereira Lima JE. Icterícia por infecção urinária. *J Pediatria* 1977;43:227-30.
6. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Cholestasis effects of *Escherichia Coli* endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1976;70:248-53.
7. Bailly F, Cotte L, Trépo C. Hépatites bactériennes. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. Paris: Elsevier; 1999.
8. Capron JP, Gineston JL, Herve MA, Braillon A. Metronidazole in prevention of cholestasis associated with totalparenteral nutrition. *Lancet* 1983;1:446-7.
9. Kubota A, Okada A, Nezu R, Kamata S, Imura K, Takagi Y. Hyperbilirubinemia in neonates associated with total parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr* 1988;12:602-6.
10. Perry MLS, Gamalho JLS, Bernard EA. Effect of protein malnutrition on glycoprotein synthesis in rat cerebral cortex slices during the period of brain growth spurt. *J Nutr* 1986;116:2486-9.
11. Lima-Gonçalves E, Yamaguchi N, Waitzberg DL, Mello Filho GB. Nutrição parenteral em ratos. Aspectos técnicos. *Acta Cir Bras* 1990;5(1):17-22.
12. Zar J. Biostatistical analysis. 2nd ed. Englewood: Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1984.
13. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971;78:180-1.
14. Manginello FP, Javitt NB. Parenteral nutrition and neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1979;94:296-8.
15. Silveira TR, Carvalho PA. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: infection as the principal risk factor in infants beyond the first month of life. In: Pregnancy, sex hormones and the liver. Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, editors. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996.
16. Hata S, Kamato S, Nezu R. A newborn rabbit model for total parenteral nutrition. Effects of nutritional components on cholestasis. *J Parent Ent Nutr* 1989;13:265-71.
17. Lopes AC, Zeballos R, Villela MP, Gebara M, Sustovich DR. Esteatose hepática produzida pela nutrição parenteral total. Estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras* 1989;4:10-3.
18. Shu Z, Li J, Zhou Z, Shi Q, Zhang T. Histopathologic study of cholestasis induced by totalparenteral nutrition on intraperitoneal sepsis in rats. *J Parent Ent Nutr* 1991;15:630-6.
19. Rivera A, Bhatia J, Rassin DK. "In vivo" biliary function in the adult rat: the effect of parenteral glucose and aminoacids. *J Parent Ent Nutr* 1989;13:240-5.
20. Yamaguchi N, Waitzberg DL, Lima-Gonçalves E. Intermediário de livre movimentação para esquema de nutrição parenteral em ratos. *Acta Cir Bras* 1989;4(3):122-4.
21. Cunha J, Motta AA, Fraga JC, Carvalho PA, Silveira TR. Modificação em intermediário de livre movimentação para nutrição parenteral em ratos. Tema livre apresentado na 12ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre; 1992.
22. Lirussi IF, Vaja S, Murphy GM, Dowling RH. Cholestasis of total parenteral nutrition: bile acid and bile lipid metabolism in parenterally nourished rats. *Gastroenterology* 1989;96:493-502.
23. Bhatia J, Moslen MT, Haque AK, McCleery R, Rassin DK. Total parenteral nutrition-associated alterations in hepatobiliary function and histology in rats: is light exposure a clue? *Pediatr Res* 1993;33:487-92.
24. Gianotti L, Alexander JW, Gennari R, Pyles T, Babcock GF. Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. *J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:69-74.
25. Burke DJ, Alverdy JC, Aoy E. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. *Arch Surg* 1989;124:1369-79.
26. Barber AE, Jones WG, Minei JP. Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet; impact on bacterial translocation, tissue composition and response to endotoxin. *J Parenter Enteral Nutr*

- 1990;14:335-43.
27. Khan J, Liboshi Y, Cui L, Wasa M, Saudo K, Takagi Y, Okada A. Alanyl-glutamine supplemented parenteral nutrition increases luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. *J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:24-31.
28. Iba T, Yagi Y, Kidokoro A, Ohno Y, Kaneshiro Y, Akiiiyama T. Total parenteral nutrition supplemented with medium-chain triacylglycerols prevents atrophy of the intestinal mucosa in septic rats. *Nutrition* 1998;14:667-71.

## Prevalência e incidência da hepatite C em pacientes submetidos a transplante renal

Maria L. Zanotelli <sup>1</sup>, Themis R. da Silveira <sup>2</sup>, Maria C.M. Correa <sup>3</sup>,  
Marisa Chersky <sup>3</sup>, Guido P.C. Cantisani <sup>4</sup>

**OBJETIVO:** Investigar a prevalência do anti-VHC em 48 receptores renais e seus respectivos doadores.

**PACIENTES E MÉTODOS:** Foi coletado sangue dos receptores pré-transplante, 6 meses e 1 ano pós-transplante; e dos doadores, no momento da nefrectomia. As 192 amostras foram conservadas a -20 °C. Os testes anti-VHC utilizados foram peptídeos sintéticos (UBI) e ELISA de segunda geração (Abbott). Nos pacientes com positividade ao anti-VHC pelo teste UBI, foi pesquisado o VHC-ARN por reação em cadeia da polimerase.

**RESULTADOS:** Onze de 40 receptores foram anti-VHC positivos pelo teste da UBI e 12 de 48 pelo teste da Abbott pré-transplante. Dezesesseis pacientes apresentaram positividade ao anti-VHC no período de 1 ano pós-operatório. Dois positivaram aos 6 meses e um em 1 ano. Um deles apresentou positividade também ao VHC-ARN. Nenhum paciente anti-VHC positivo seroconverteu com 1 ano de seguimento. Verificou-se a presença do VHC-ARN em 50% dos receptores renais. Três de 40 doadores foram anti-VHC positivos pelo teste UBI e 4 de 48 pelo teste Abbott. Dois doadores apresentaram positividade ao VHC-ARN.

**CONCLUSÕES:** 1) A prevalência do anti-VHC pré-transplante foi alta, porém a seroconversão para anti-VHC positivo no seguimento de 1 ano foi baixa; 2) nenhum paciente anti-VHC positivo seroconverteu; 3) houve manutenção da positividade ao VHC-ARN demonstrando persistência da replicação viral apesar da imunossupressão; 4) os doadores anti-VHC positivos, mesmo com a presença do VHC-ARN não transmitiram a infecção através do enxerto renal no seguimento de 1 ano pós-operatório.

**Unitermos:** Transplantado renal; hepatite C; avaliação serológica.

### Hepatitis C incidence and prevalence in kidney transplant patients

**OBJECTIVE:** To detect the prevalence and the seroconversion of the anti-HCV in renal transplants, while evaluating the presence of this antibody at the time of the transplant, and during a 1-year follow-up, as well as the possibility of transmitting

<sup>1</sup> Grupo de Transplante Hepático Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Grupo de Transplante Hepático, Santa Casa de Porto Alegre. Correspondência: Dra. Maria Lúcia Zanotelli, Av. Bagé 1301/50, CEP 90460-080, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-332.9416. Fax: +55-51-346.7268. e-mail: macluc@ez-poa.com.br

<sup>2</sup> Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Grupo de Transplante Hepático Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup> Serviço de Imunologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>4</sup> Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Grupo de Transplante Hepático Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Grupo de Transplante Hepático, Santa Casa de Porto Alegre.



*the disease to the recipient of the contaminated organ.*

*PATIENTS AND METHODS: We investigated the prevalence of anti-HCV infection in 48 kidney transplant recipients, and also in their respective donors. Serum specimens were collected from the organ recipients right before kidney transplant, and 6 and 12 months after transplant; serum specimens were collected from donors at the time of nephrectomy. The 192 samples were stored at -20° C. The anti-HCV tests used were commercial kits based on synthetic HCV peptides (UBI), enzyme immunoassay anti-HCV (Boehringer), and Abbot HCV EIA 2nd generation. In patients with a positive anti-hepatitis C UBI test, the presence of HCV-RNA was verified by polymerase chain reaction .*

*RESULTS: Eleven of 40 patients had positive UBI results, and 12 of 48 had positive EIA anti-HCV results before the transplant. Sixteen patients were anti-HCV positive during the 1-year follow-up. Two patients became positive after 6 months, and one after 12 months. One of these patients was also HCV-RNA positive. No transplant recipient patient with positive anti-HCV before transplant seroconverted after 1 year. Fifty percent of the patients who received a kidney were HCV-RNA positive. Three of 40 donors indicated a positive anti-HCV antibody in the UBI test, and 4 of 48 donors indicated a positive anti-HCV antibody in the Boehringer and EIA tests. Two donors were HCV-RNA positive.*

*CONCLUSIONS: The prevalence of anti-HCV before transplant was high, and the seroconversion to positive was low during the follow-up; none of the anti-HCV positive patients seroconverted; the HCV-RNA positive patients did not change to negative after transplant, which indicates the persistence of viral replication even after immunosuppression; anti-HCV positive donors, even in the presence of HCV-RNA, did not transmit the infection during 1 year after transplant.*

*Key-words: Kidney transplant; hepatitis C; serological tests.*

---

Revista HCPA 1998;18 (3):250-8

## Introdução

A hepatite viral é uma complicação comum no transplante (Tx) renal. Estima-se que 10 a 15% (1,2) dos receptores renais apresentam hepatite crônica e, em 50% das vezes, ela é causada pelo vírus C (1), sendo essa a doença hepática mais importante pós-Tx, contribuindo significativamente para o aumento da morbimortalidade.

O vírus da hepatite C (VHC) é o principal responsável pela hepatite pós-transfusão (HTP), determinando praticamente 90% dos casos (3). Os pacientes renais crônicos em hemodiálise (HD) com frequência são transfundidos.

A infecção pelo VHC no Tx renal parece

ter uma evolução diferente da observada nos indivíduos com HPT. O curso da hepatite C pós-Tx, aparentemente, é mais agressivo (4). A persistência da positividade ao anti-VHC pode significar continuidade da infecção pelo VHC, sugerindo que os receptores renais anti-VHC positivos desenvolvem hepatopatia crônica pós-Tx com maior frequência (5). Nos cirróticos, o risco de carcinoma hepatocelular (CHC) é aumentado em torno de 15% (2, 6).

A presença do anti-VHC nos receptores renais é responsável por um alto índice de disfunção hepática pós-Tx. Entretanto, o significado específico da positividade do anti-VHC pré-Tx, sua relação com o Tx e o surgimento de doença hepática pós-Tx ainda precisam ser melhor esclarecidos (7).

O objetivo do presente estudo foi detectar a prevalência e a seroconversão do anti-VHC no Tx renal avaliando a presença do anticorpo pré-Tx e em 1 ano de seguimento pós-operatório, assim como a possibilidade de transmissão da doença para o receptor através do enxerto contaminado.

## Pacientes e métodos

A dimensão da amostra foi feita com base nos seguintes parâmetros: nível de significância: 5%; erro amostral: 8,30%; prevalência de anti-VHC: 12%

Considerando-se um nível de significância de 5%, um erro amostral de 8,30% e com base em uma prevalência do anti-VHC no transplantado renal em torno de 12%, de acordo com dados da literatura, foi calculado que seria aceitável para o estudo um tamanho de amostra com um número de, no mínimo, 30 pacientes. Prevendo-se em 25%-30% as eventuais perdas no seguimento pós-operatório, estimou-se uma amostra de 40 pacientes. Foi possível, no entanto, no período estabelecido, estudar 48 receptores renais e seus respectivos doadores.

### Pacientes

Foi estudada uma amostra de pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) com indicação de Tx e que foram submetidos ao seu primeiro Tx renal com doador vivo relacionado (DVR) ou doador cadáver (DC) na Santa Casa de de Porto Alegre, RS, no período de outubro de 1991 a julho de 1992. De 48 transplantados renais avaliados, 24 (50%) eram do sexo masculino e 24 (50%) do sexo feminino. As idades variaram de 3 a 70 anos, com média de 37 e DP de 14. Quanto à cor, 40 receptores (83,3%) eram brancos. A imunossupressão consistiu de esquema tríplice com ciclosporina, azatioprina e corticoesteróides, ou da associação da azatioprina com esteróide nos receptores de rim de DVR HLA idênticos. Todos os pacientes foram acompanhados por um período de 1 ano pós-Tx.

Avaliou-se ainda a população de doadores, tanto DVR como DC. De 48 doadores, 28 (58,3%) eram do sexo masculino e 20 (41,7%) do sexo

feminino. As idades variaram de 11 a 61 anos, com média de 32 e DP de 12,76. Dezenove rins (39,6%) foram de DC e 29 (60,4%) de DVR.

### Estudo sorológico e bioquímico

Foram coletadas e centrifugadas amostras de 5 ml de sangue dos doadores no momento da nefrectomia; e de 10 ml dos receptores no dia do Tx, aos 6 meses e em 1 ano pós-Tx. O soro foi conservado a -20 °C até o momento da realização dos testes.

A pesquisa do anti-VHC foi realizada através de ensaio imunoenzimático - peptídeos sintéticos do VHC com testes da UBI HCV EIA (*United Biomédica Incorporation, New York, USA*), e ELISA de segunda geração - testes da ABBOTT HCV EIA 2<sup>nd</sup> Generation (ABBOTT *Diagnostics Division*) e da BOEHRINGER - Enzygnost - Anti-VHC, seguindo-se a orientação dos fornecedores. Todas as amostras foram testadas em duplicata. Nos pacientes que apresentaram positividade ao anti-VHC pelo teste UBI foi pesquisada a presença do VHC-RNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR) através da técnica de transcrição reversa *double nested* (duas ampliações).

Nos receptores, 5 ml de sangue foram encaminhados para dosagens bioquímicas de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) — método cinético otimizado, segundo recomendações da *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)* — tendo como valores de referência até 20 U/L para a AST e até 25 U/L para a ALT. Quando os resultados excederam duas vezes esse limite considerou-se o fato como sugestivo de disfunção hepática.

### Análise do dados

Os dados de cada paciente foram armazenados e processados em banco de dados utilizando-se o programa *Epi Info*, versão 5.0. Além da análise descritiva realizou-se o teste  $\chi^2$  para comparação das variáveis e o teste *t de student* foi empregado para avaliação de amostras independentes. As variáveis numéricas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão (DP),

tendo-se adotado o nível de significância de 0,05.

## Resultados

### Características clínicas dos receptores

O tempo de permanência em HD pré-Tx variou de 0 a 74 meses, com média de 21,5 e DP de 16,3. Dez pacientes (20,8%) necessitaram pelo menos de uma sessão de HD no pós-operatório imediato.

O número de transfusões sangüíneas no pré-operatório variou de 0 a 21 unidades, com

imediate. Dos receptores anti-VHC positivos, o que mais foi transfundido recebeu 6 unidades de sangue durante o período de seguimento (tabela 1).

Não foi verificada significância estatística entre o número de transfusões, independentemente do período de sua utilização, com a positividade ao anti-VHC.

Do total de pacientes avaliados, apenas um, anti-VHC negativo, não foi transfundido e não realizou nenhuma sessão de HD, tendo sido transplantado com rim de doador anti-VHC negativo.

**Tabela 1.** Características clínicas dos receptores

Tempo de HD pré-Tx (meses)	
Média ± DP	21,5 ±16,3
Amplitude	0 - 74
HD pós-Tx (nº de pacientes)	10/48
Transfusões sangüíneas (unidades)	
Média ± DP (Amplitude)	
Pré-Tx	3,10 ± 4,18 (0-21)
Transoperatório	0,40 ± 0,76 (0-3)
Pós-Tx	0,13 ± 0,33 (0-1)
Tipo de Doador	
Cadáver	19
Vivo relacionado	29

média de 3,10 e DP de 4,18. No transoperatório, o número de transfusões de sangue ou derivados variou de 0 a 3 unidades, com média de 0,40 e DP de 0,76. No período de 1 ano pós-operatório, o número de transfusões variou de 0 a 1 unidade, com média de 0,13 e DP de 0,33.

Onze de 48 pacientes receberam sangue no período pré-Tx durante a HD, sendo três deles anti-VHC positivos. Treze de 48 foram transfundidos no transoperatório e cinco apresentaram positividade ao anti-VHC. Desses cinco, três não haviam sido transfundidos pré-Tx, mas já eram anti-VHC positivos antes do Tx, assim como os outros dois. Dos três receptores sem transfusão pré-Tx, apenas um permaneceu sem ser transfundido no período de seguimento, no entanto necessitou de HD no pós-operatório

### Avaliação sorológica dos receptores e doadores renais

A pesquisa do anti-VHC pelo teste UBI foi realizada em 40 receptores e seus doadores, totalizando 160 amostras correspondentes aos períodos pré-Tx, 6 meses e 1 ano pós-Tx. Onze de 40 pacientes (27,5%) apresentaram positividade ao anti-VHC pré-Tx e 12 (30%) aos 6 meses e em 1 ano pós-Tx, tendo ocorrido seroconversão de um em 40 pacientes (2,5%) aos 6 meses.

Os testes anti-VHC Abbott e Boehringer foram realizados em 192 amostras de soro, sendo 48 de doadores e 144 de receptores, referentes aos períodos pré-Tx, 6 meses e 1 ano pós-Tx. Doze de 48 pacientes (25%) tiveram

resultado positivo pelo teste anti-VHC ELISA - Abbott pré-Tx, 13 (27%) aos 6 meses e 14 (29%) em 1 ano pós-Tx, tendo ocorrido seroconversão de dois em 48 pacientes (4,2%), um aos 6 meses e o outro com 1 ano pós-Tx. Onze de 48 pacientes (23%) mostraram positividade ao anti-VHC pelo teste ELISA - Boehringer pré-Tx, sendo que três pacientes (6,2%) seroconverteram com 1 ano de pós-Tx, encontrando-se 14 de 48 pacientes (29,2%) positivos nesse período de seguimento.

Independentemente do teste utilizado, nenhum paciente com positividade ao anti-VHC pré-Tx seroconverteu, no entanto, dois de 48 seronegativos pelos três testes pré-Tx positivaram até 1 ano de seguimento pós-operatório (tabela 2).

Na comparação entre os resultados dos testes dos diferentes laboratórios (UBI, Abbott e Boehringer) não foram verificadas significâncias estatísticas nos períodos pré-Tx ( $\chi^2 = 0,244$ ,  $gl = 1$ ,  $P > 0,05$ , valor crítico = 3,841), aos 6 meses ( $\chi^2 = 0,567$ ,  $gl = 1$ ,  $P > 0,05$ , valor

Boehringer, sendo dois de 19 DC (10,5%) e os outros dois de 29 DV (6,9%) (tabela 3). Compararam-se os resultados entre os testes dos diferentes laboratórios, não sendo encontrada significância estatística ( $\chi^2 = 0,021$ ,  $gl = 1$ ,  $P > 0,05$ , valor crítico = 3,841).

Nos receptores e doadores renais com positividade ao anti-VHC pelo teste UBI foi pesquisada a presença do VHC-RNA por PCR. De 11 receptores renais anti-VHC positivo pré-Tx, 5 (45,5%) apresentaram positividade também para o VHC-RNA. Aos 6 meses e em 1 ano pós-Tx, de 12 pacientes anti-VHC positivo, 6 (50%) tinham o vírus (tabela 4). Constatou-se a persistência da replicação viral nesses pacientes no período de 1 ano pós-Tx apesar da imunossupressão. Realizou-se o teste  $\chi^2$  para comparação das variáveis em relação aos períodos de tempo pré-Tx, 6 meses e 1 ano pós-Tx, não sendo encontrada significância estatística ( $\chi^2 = 0,048$ ,  $gl = 1$ ,  $P > 0,05$ , valor crítico = 3,841). De três doadores renais anti-VHC positivo, 2 (66,7%) evidenciaram a

**Tabela 2 .** Positividade ao ANTI-VHC nos receptores renais pré-Tx, aos 6 meses e em 1 ano pós-Tx pelos testes Elisa da UBI, Abbott e Boehringer

Testes N (%)	Pré-Tx <sup>a</sup> N (%)	6 meses <sup>b</sup> N (%)	1 ano <sup>c</sup>
UBI positivos	11/40 (27,50%)	12/40 (30,00%)	12/40 (30,00%)
UBI negativos	29/40 (72,50%)	28/40 (70,00%)	28/40 (70,00%)
Abbott positivos	12/48 (25,00%)	13/48 (27,08%)	14/48 (27,08%)
Abbott negativos	36/48 (75,00%)	35/48 (72,92%)	34/48 (70,83%)
Boehringer positivos	11/48 (22,92%)	11/48 (22,92%)	14/48 (29,17%)
Boehringer negativos	37/48 (77,08%)	37/48 (77,08%)	37/48 (70,83%)

<sup>a</sup>  $\chi^2 = 0,244$ ; <sup>b</sup>  $\chi^2 = 0,567$ ; <sup>c</sup>  $\chi^2 = 0,007$ ;  $P > 0,05$

crítico = 3,841) e em 1 ano pós-Tx ( $c^2 = 0,007$ ,  $gl = 1$ ,  $p > 0,05$ , valor crítico = 3,841).

Três de 40 pacientes (7,5%) doadores renais apresentaram positividade ao teste anti-VHC - UBI, sendo dois DC e um DV. Considerando-se a prevalência em relação ao tipo de doador, houve dois de 15 DC (13,3%) e um de 25 DV (4%) anti-VHC positivo. Quatro de 48 doadores (8,3%) mostraram-se positivos pelos testes anti-VHC dos laboratórios Abbott e

presença do VHC-RNA por PCR, sendo 1 DC e 1 DV. Os receptores dos rins correspondentes a esses doadores eram anti-VHC negativo pré-Tx e, no tempo de seguimento de 1 ano pós-Tx, nenhum deles seroconverteu.

### **Avaliação bioquímica dos receptores**

O número de pacientes com alteração dos valores de ALT pré-Tx, aos 6 meses e em 1 ano

**Tabela 3.** Prevalência do anti-VHC nos doadores pelos testes ELISA da UBI, Abbot e Boehringer

Testes	Resultado <sup>a</sup> N (%)
UBI	
positivos	3/40 (7,50%)
negativos	37/40 (92,50%)
Abbott	
positivos	4/48 (8,33%)
negativos	44/48 (91,67%)
Boehringer	
positivos	4/48 (8,33%)
negativos	44/48 (91,67%)

<sup>a</sup> $\chi^2 = 0,021$ ;  $P > 0,05$

pós-Tx foram respectivamente, um em 15 (6,7%), dois em 15 (13,4 %) e dois em 15 (13,4 %) no grupo dos anti-VHC positivos; e de quatro em 33 (12%), um em 33 (3%) e três em 33 (9%) nos negativos. Valores alterados de AST apareceram em cinco de 15 (33,4%) pré-Tx e aos 6 meses, e em dois de 15 (13,4%) em 1 ano pós-Tx nos pacientes com positividade ao anti-VHC. Seis de 33 (18,2 %), dois de 33 (6%) e quatro de 33 (12%) pacientes anti-VHC negativos apresentaram valores anormais de AST (tabela 5). A análise desses dados mostrou uma significância estatística próxima ao valor estabelecido para o estudo ( $t_c = 1,936$ ,  $t$  com 41 gl = 2,020,  $P > 0,05$  ( $P = 0,06$ ) na comparação dos receptores anti-VHC positivos e negativos com o nível sérico de ALT < 2 N após 1 ano do Tx. A média dos valores em u/l no grupo anti-VHC positivo foi superior à do negativo.

## Discussão

Um dos achados mais importantes do presente estudo foi a alta prevalência de positividade do anti-VHC pré-Tx independentemente do tipo de teste sorológico utilizado. Mesmo nos pacientes em que foi pesquisado o VHC-ARN por PCR, o vírus foi detectado na metade dos casos. Talvez essa alta prevalência de anti-VHC positivo na população de urêmicos crônicos no nosso meio seja reflexo de um período longo de hemodiálise pré-Tx, assim como múltiplas transfusões de

hemoderivados, embora esse estudo não tenha encontrado significância estatística na avaliação desses fatores. Este assunto tem discordância na literatura, sendo mencionada associação da positividade ao anti-VHC com a permanência em HD (8 - 11) e número de transfusões pré-Tx (3, 5), entretanto outros estudos não demonstram isso (13, 14). Uma análise local encontrou uma prevalência do anti-VHC em doadores de sangue de apenas 1,74% (15), enquanto que em uma unidade de hemodiálise 40,5% dos pacientes avaliados apresentavam anti-VHC positivo por ELISA II (16).

Nenhum paciente com positividade ao anti-VHC pré-Tx seroconverteu no período de 1 ano de seguimento embora o desaparecimento da positividade ao anti-VHC tenha sido reportada por outros autores (17 - 20). Mesmo os pacientes com VHC-ARN positivo mantiveram esse estado sorológico, constatando-se a permanência da replicação viral com a imunossupressão. O efeito das drogas imunossupressoras na seroconversão precisa ser melhor definido. Assim como a virulência da doença pode não ser afetada pelo uso de imunossupressores pós-Tx (21), pode ocorrer uma diminuição dos títulos do anti-VHC, ficando abaixo da sensibilidade do teste ou, talvez, o desaparecimento do anticorpo seja causado por uma doença aguda auto-limitada. Postula-se, até mesmo, que o anti-VHC pode ser adquirido passivamente por transfusão de sangue em receptores renais que de fato não tenham sido infectados pelo vírus. Entretanto a

**Tabela 4.** Comparação da positividade do VHC-RNA por PCR nos receptores ANTI-VHC positivos pelo teste da UBI

Períodos <sup>a</sup>	UBI Positivo	VHC-RNA Positivo
Pré-Tx	11	5/11 (45,45%)
6 meses	12	6/12 (50,00%)
1 ano	12	6/12 (50,00%)

<sup>a</sup> $\chi^2 = 0,048; P > 0,05.$

persistência da positividade ao anti-VHC pode caracterizar um portador crônico da hepatite C (20).

Dois pacientes anti-VHC negativos pré-Tx positivaram no seguimento de 1 ano pós-Tx apesar de terem recebido enxerto de doador anti-VHC negativo. Diante da possibilidade de outras vias de contaminação, como transfusão de sangue, sessões adicionais de HD devem ser consideradas.

Até o momento permanece controversa na literatura a utilização de rins de doadores anti-VHC positivos, uma vez que pode ocorrer transmissão do VHC pelo enxerto contaminado (4, 21-24). Entretanto parece ser pequena a incidência de doença hepática encontrada nesses receptores com período longo de seguimento pós-operatório (16, 22). No presente estudo quatro doadores eram anti-VHC positivos, sendo que em dois deles constatou-se a

**Tabela 5.** Comparação dos níveis séricos de ALT e AST pré-Tx, aos 6 meses e 1 ano pós-Tx, com os resultados dos testes anti-VHC ELISA de segunda geração nos receptores positivos e negativos

Testes	Anti - VHC positivos			Anti - VHC negativos		
	Pré-Tx	6 meses	1 ano	Pré-Tx	6 meses	1 ano
<b>ALT &lt; 2 N<sup>a</sup></b>						
Nº pacientes	14/15	13/15	13/15	29/33	32/33	30/33
média u/l	21,93	21,92	22,08	18,28	21,50	17,40
DP u/l	±8,91	±4,82	±7,01	±8,49	±6,42	±7,15
<b>ALT &gt; 2 N</b>						
Nº pacientes	1/15	2/15	2/15	4/33	1/33	3/33
média u/l	71,00	63,00	80,50	132,50	94,00	76,00
DP u/l	± $\mu^b$	±14,14	±38,89	±76,44	± $\mu^b$	±14,42
<b>AST &lt; 2 N</b>						
Nº pacientes	10/15	10/15	13/15	27/33	31/33	29/33
média u/l	21,80	17,00	17,77	17,74	19,94	14,97
DP u/l	±7,41	±6,43	±8,06	±8,30	±9,01	±6,13
<b>AST &gt; 2 N</b>						
Nº pacientes	5/15	5/15	2/15	6/33	2/33	4/33
média u/l	62,60	56,20	61,50	182,83	126,00	94,50
DP u/l	±13,96	±25,87	±4,95	±141,59	±118,79	±47,05

<sup>a</sup>t student = 1,936;  $P > 0,05$ ; <sup>b</sup>DP não existente pois há só um elemento no grupo.

presença do VHC-ARN por PCR. Os receptores dos rins correspondentes a esses doadores eram anti-VHC negativos pré-Tx e assim permaneceram com 1 ano de seguimento. Esse tempo de acompanhamento, entretanto, é pequeno para que se possa inferir que o risco de transmissão da doença por essa via é baixo. Ainda é incerta a utilização de doadores anti-VHC positivos no Tx renal especialmente pela inabilidade dos testes anti-VHC em detectar viremia. No entanto, a possibilidade de contaminação pelo VHC, mesmo nos países desenvolvidos, é maior quanto mais longo o período de permanência em HD e dependente da quantidade de transfusões realizadas. Com isso, pode-se dizer que o risco de transmissão da hepatite C pós-Tx diminui, independentemente do estado sorológico anti-VHC do doador, uma vez que são menores as necessidades de HD e transfusões nos transplantados. Em um país com escassez de DC como o nosso e alta prevalência do anti-VHC nos pacientes em HD, sugere-se que sejam aproveitados os rins de DC anti-VHC positivos desde que imunologicamente compatíveis.

Valores alterados de AST e ALT foram detectados com maior frequência nos pacientes anti-VHC positivos e provavelmente essa tenha sido a maior causa de disfunção hepática nesses pacientes, embora uma proporção substancial de transplantados com positividade ao anti-VHC tenham apresentado níveis normais de aminotransferases. Outros relatos da literatura vão de encontro a esse achado (8, 21, 17).

Em resumo concluiu-se que a prevalência do anti-VHC pré-Tx foi alta, embora a seroconversão para anti-VHC positivo no seguimento de 1 ano de seguimento tenha sido baixa, demonstrando que na população estudada o risco de contaminação com o anti-VHC é maior antes do Tx. Nenhum receptor anti-VHC positivo seroconverteu, tendo sido mantida também a positividade ao VHC-ARN demonstrando, com isso, persistência da replicação viral apesar da imunossupressão. Os doadores anti-VHC positivos, mesmo com a presença do VHC-ARN não transmitiram a doença através do enxerto renal no seguimento de 1 ano pós-operatório.

**Agradecimentos.** A Dra Leila M.P.B. Pereira

que, durante seu Fellowship no King's Hospital, Londres / UK, possibilitou a realização da técnica de PCR nas amostras que foram enviadas.

## Referências

1. Fernandez JA, Roth D, Burke G, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant recipient. *Transplant Proc* 1991;23:444-5.
2. Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 1994;45:238-44.
3. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis virus in prospectively followed transfusion recipients and acute and chronic NANB hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-500.
4. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Liver disease and HCV infection after transplantation of organs from hepatitis C antibody positive donors. *Transpl Proc* 1993;25(1):1458-59.
5. Schweitzer EJ, Barlett ST, Keay S, et al. Impact of hepatitis B or C infection on the practice of kidney transplantation in the United States. *Transplant Proc* 1993;25(1):1456-7.
6. Aswad S, Mendez R, Weingart RG, et al. Expanding organ availability by using hepatitis C antibody positive donors. *Transplant Proc* 1993;25(3):2270-1.
7. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998;53(5):1374-81.
8. Baur P, Daniel V, Pomer S, et al. Hepatitis C virus (HCV) antibodies in patients after kidney transplantation. *Hematology* 1991;62:(28)68-73.
9. Conway M, Caterral AP, Brown EA, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C in dialysis patients and transplant recipients and possible routes of transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1226-9.
10. Ihara H, Ikoma F. Influence of anti-hepatitis C virus antibody on kidney transplant survival in a single Japanese center [letter]. *Lancet* 1994;3:781.
11. Klausner R, Franz M, Traindl O, et al. Hepatitis C antibody in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1992;24(1):286-8.
12. Feinman SV, Berris B, Herst R, et al. Anti-HCV in post-transfusion hepatitis: Deductions from a prospective study. *Journal of Hepatol* 1991;12:377-81.

13. Alivanis P, Derveniotis C, Dioudis C. Hepatitis C virus antibodies in hemodialysed and in renal transplant patients: Correlation and chronic liver disease. *Transplant Proc* 1991;23(5):2662-3.
14. Lin HH, Huang CC, Sheen IS, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *Am J Nephrol* 1991;11:192-4.
15. Almeida PR, Mattos AA, Kutczynski JU, et al. Prevalência e impacto histopatológico da infecção pelo vírus C em doadores de sangue. *GED* 1998;17(14):121-8.
16. Flores AL, Mattos AA, Goldani JC, et al. Marcadores virais da hepatite em uma unidade de hemodiálise. *Abstract - GED* 1997;5(16):190.
17. Genesca J, Vila J, Córdoba J, et al. Hepatitis C virus infection in renal transplant recipients: Epidemiology, clinical impact, serological confirmation and viral replication. *Journal of Hepatology* 1995;22:272-7.
18. Lau JYN, Davis GL, Brunson ME, et al. Hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Hepatology* 1993;18:1027-31.
19. Pol S, Saltiel C, Legendre C, et al. Efficacy of adenine arabinoside 5'-monophosphate in kidney recipient with chronic active hepatitis B: A pilot study. *Transplant Proc* 1993;25(1):1446-9.
20. Ponz E, Campistol JM, Barrera JM, et al. Hepatitis C virus antibodies in patients on hemodialysis and after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1371-2.
21. Tesi RJ, Waller MK, Morgan CJ, et al. Use of low-risk HCV-positive donors for kidney transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(1):1472-3.
22. Candinas D, Joller-Jemelka HI, Largiader F. hepatitis C virus and organ transplantation. *N Engl J Med* 1993;328(7):512.
23. Widell A, Mansson S, Persson NH, et al. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV) - infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995;60:642-7.
24. Wreghitt TG, Gray JJ, Allain JP, et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation in the United Kingdom. *J Hepatol* 1994;20:768-72.
25. Miller J, Roth D, Schiff ER, et al. Hepatitis C virus and organ transplantation. *N Engl J Med* 1993;328(8):512.
26. Oka T, Yasumura T, et al. Hepatitis C in kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings* 1996;28(3):1163-7.



## Resposta sustentada após 1 ano de interferon isolado ou associado a ribavirina em pacientes com cirrose pelo vírus C<sup>1</sup>

Hugo Cheinquer<sup>2</sup>, Silvia C. Borges<sup>3</sup>, Nelson Cheinquer<sup>4,5</sup>,  
Samara Arientes<sup>5</sup>, Régis Garcia<sup>5</sup>, Nilo Ikuta<sup>6</sup>,  
Vagner Lunge<sup>6</sup>, André Fonseca<sup>6</sup>

*OBJETIVO: Este trabalho teve por objetivo avaliar a taxa de resposta completa ao final do tratamento e de resposta sustentada em pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C tratados com interferon isolado ou combinado com ribavirina.*

*PACIENTES E MÉTODOS: Um total de 33 pacientes cirróticos ambulatoriais, VHC positivos, sem outras causas identificáveis de doença hepática, compensados e classificados como Child-Pugh A, foram divididos em dois grupos, de forma não-randomizada: Grupo 1 (n=13), tratado com interferon 3 MU, subcutâneo, três vezes por semana, por 12 meses; Grupo 2 (n=20), tratado com interferon na mesma posologia anterior, associado a ribavirina, 1000 mg/dia, via oral, em duas tomadas, diariamente, por 12 meses.*

*RESULTADOS: Dos 33 pacientes, 24 (73%) eram homens e a idade variou entre 35 e 72 anos (média de 50,7 ± 9 anos). A taxa de resposta completa ao final do tratamento e de resposta sustentada foi, respectivamente, de 1/13 (8%) e 0/13 (0%) no Grupo 1 versus 11/20 (55%) e 7/20 (35%) no Grupo 2 (P<0,005). Ambos os grupos eram semelhantes quanto a idade, sexo, ferritina sérica, gamaglutamil-transpeptidase, tempo estimado de doença, grau de atividade necro-inflamatória e genótipo do VHC. Comparando-se os pacientes não-respondedores (n=26) com aqueles que obtiveram resposta sustentada (n=7), observou-se que o único fator preditivo de resposta estatisticamente significativo foi o tipo de tratamento utilizado (P<0,002).*

*CONCLUSÕES: Pacientes ambulatoriais com cirrose compensada causada pelo VHC apresentam taxa de resposta sustentada significativamente superior quando tratados com 1 ano de interferon combinado com ribavirina, em comparação com interferon isolado pelo mesmo período. Não houve diferença estatística na frequência de efeitos adversos entre os grupos.*

*Unitermos: Cirrose; VHC; tratamento com interferon; tratamento com interferon e ribavirina.*

---

<sup>1</sup> Trabalho realizado na Disciplina de Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA). Fellow em hepatologia, *Center for Liver Diseases*, Miami, FL, EUA. Correspondência: Dr. Hugo Cheinquer, Rua Hilário Ribeiro 202/502, CEP 90430-000, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone/fax: +55-51-346-2890. e-mail: drhugo@pro.via-rs.com.br

<sup>3</sup> Fellow em gastroenterologia, *Center for Liver Diseases*, Miami, FL, EUA.

<sup>4</sup> Centro de Saúde Murialdo.

<sup>5</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>6</sup> Simbios Biotecnologia; Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Sustained response after 1 year of treatment with interferon, alone or combined with ribavirin, in positive hepatitis C virus cirrhotic patients**

*OBJECTIVE: The objective of this study was to assess the rate of end of treatment complete response and sustained response in positive HCV cirrhotic patients that were either treated with interferon only, or with interferon in combination with ribavirin.*

*PATIENTS AND METHODS: A total of 33 ambulatory HCV-positive cirrhotic patients, without any other identifiable etiology of liver disease and classified as Child-Pugh A were divided in a non-randomized manner into the following groups: Group 1 (n=13), treated with subcutaneous doses of interferon (3 UM), three times per week, for 12 months; Group 2 (n=20), treated with the same interferon schedule as described above, though associated with oral ribavirin (1000 mg/day) twice a day for 12 months. Among the 33 patients, 24 (73%) were male, and the age of all patients ranged from 35 to 72 years (mean of 50.7 ± 9 years).*

*RESULTS: The rate of end of treatment complete response and of sustained response for Group 1 was 1/13 (8%) and 0/13 (0%) respectively, versus 11/20 (55%) and 7/20 (35%) for Group 2 (P<0.005). The groups did not differ significantly with respect to age, sex, serum, serum ferritin, gamma-glutamyl-transpeptidase, estimated disease duration, degree of necro-inflammatory activity, and HCV genotype. Upon comparing patients that did not present a sustained response (n=26) with patients that did present a sustained response (n=7), we observed that the only predictor of sustained response with statistical significance was the type of treatment employed (P<0.002).*

*CONCLUSIONS: Ambulatory patients with compensated cirrhosis caused by the HCV, when submitted to the interferon and ribavirin treatment for 1 year, presented a statistically significant higher rate of sustained response than patients submitted to the interferon only treatment for the same period of time. There was no statistically significant difference between the groups in terms of frequency of side-effects.*

*Key-words: HCV virus; cirrhosis; interferon treatment; ribavirin treatment.*

---

Revista HCPA 1998;18 (3): 259-68

## Introdução

O vírus da hepatite C (VHC) é considerado uma das principais causas de doença hepática, com mais de 150 milhões de indivíduos cronicamente infectados em nível mundial (1). Apesar da história natural da infecção pelo VHC não estar ainda totalmente elucidada, acredita-se que entre 20 e 50% dos casos apresentam evolução para cirrose em um período de 10 a 30 anos após o contágio (2). Em seguimento de 9 anos, demonstrou-se que metade dos pacientes com cirrose pelo VHC irão apresentar sinais de insuficiência hepática e/ou hipertensão porta, sendo verificada uma taxa de mortalidade

ao redor de 10% nesse período, tanto por falência hepática quanto carcinoma hepatocelular (CHC) (3). Apenas nos Estados Unidos verificam-se, anualmente, cerca de 10 mil mortes e pelo menos 1000 transplantes hepáticos diretamente relacionados ao VHC (4).

O tratamento de escolha para hepatite crônica C baseia-se no uso de interferon (IFN) por 1 ano, embora existam estudos recentes sugerindo que a combinação com ribavirina (RIB), um análogo de nucleosídeos com atividade antiviral contra amplo espectro de vírus RNA e DNA, possa aumentar consideravelmente a taxa de resposta sustentada sem elevar de forma significativa a frequência de efeitos adversos (5,6).

Sabe-se que pacientes com cirrose compensada podem ser tratados com segurança; porém, a eficácia parece ser menor nessa população e os resultados, controversos. De fato, enquanto alguns estudos mostram aumento da sobrevida, com redução na ocorrência de insuficiência hepática e CHC (7-9), outros autores não confirmam esses achados (10,11). Este trabalho teve por objetivo comparar a taxa de resposta sustentada obtida com 12 meses de IFN isolado ou associado a RIB em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de cirrose pelo VHC, sem qualquer evidência clínica e/ou bioquímica de descompensação hepática.

## Pacientes e métodos

No período de agosto de 1992 a agosto de 1998, 84 pacientes consecutivos, VHC positivos e portadores de cirrose documentada histologicamente, foram avaliados ambulatorialmente, de forma prospectiva, pelo Grupo de Estudos em Hepatite Viral (GEHV), em Porto Alegre, RS. Destes, 33 (39%) foram tratados e possuíam tempo suficiente de seguimento para serem analisados neste estudo, sendo divididos de forma aberta e não-randomizada em dois grupos. O Grupo 1 foi formado por 13 (39%) pacientes tratados com esquema de IFN isolado (3 MU), três vezes por semana, por 12 meses; o Grupo 2 foi formado por 20 (61%) pacientes tratados com o mesmo esquema de IFN acrescido de RIB, 1000 mg/dia divididos em duas tomadas diárias, por 12 meses. O tratamento foi interrompido nos pacientes que apresentaram aminotransferases elevadas e/ou positividade para o RNA-VHC no 6º mês de tratamento.

Todos os pacientes possuíam anti-VHC positivo por método de enzima imuno-ensaio (ELISA) de segunda ou terceira geração e detecção do RNA-VHC por reação em cadeia da polimerase pós-transcrição reversa (RT-PCR, Simbios Biotecnologia, *in-house*), realizada por técnica *double-nested*, utilizando *primers* da região 5' não-codificante do genoma viral e limite de detecção estimado em 1000 cópias de RNA-VHC/ml, conforme descrição previamente publicada (12). Todas as amostras de soro foram armazenadas a -70°C e processadas no máximo

7 dias após a colheita, sendo realizadas em pelo menos quatro ocasiões: pré-tratamento, final do tratamento, 6 meses pós-tratamento e, no caso de elevação das aminotransferases durante o tratamento, após haverem normalizado.

Alguns pacientes foram submetidos a genotipagem do VHC, de acordo com a técnica de *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) (13). Resumidamente, uma alíquota de 5 ml do produto externo da PCR pós-transcrição reversa foi digerido com 1U cada da enzima Rsa I e Hae III em solução tampão, por 1,5 hora a 37°C, e 1U cada de BstNI e HinfI por 1,5 hora a 37°C mais 1,5 hora a 60°C. O produto da digestão foi então separado por eletroforese em gel de poli-acrilamida a 12,5% e visualizado por coloração rápida de prata. Os padrões de bandas dos diferentes genótipos do VHC foram interpretados de acordo com critérios previamente publicados (13).

Nenhum paciente apresentava HBsAg, alcoolismo ativo ou uso atual de drogas ilícitas, autoanticorpos, hemocromatose, uso de drogas hepatotóxicas, deficiência de alfa-1-antitripsina, tratamento prévio com interferon ou corticóides, HIV e hemodiálise.

A biópsia hepática foi obtida através do uso de agulha trucut guiada por ultra-sonografia. O tecido hepático obtido por punção biópsia hepática foi fixado em formalina a 10% e incluído em parafina, sendo diagnosticada cirrose através da presença de fibrose, regeneração nodular e alteração da arquitetura hepática. Além do diagnóstico histológico convencional, procedeu-se à realização de escore numérico de atividade necro-inflamatória periportal de cada fragmento de biópsia hepática por patologista independente, baseado nos seguintes critérios: Grau 1: atividade necro-inflamatória restrita à membrana limitante, compatível com hepatite crônica persistente (HCP); Grau 2: presença de necrose em saca-bocado discreta, compatível com hepatite crônica ativa leve (HCAL); Grau 3: necrose e inflamação invadindo o parênquima, porém sem pontes, compatível com hepatite crônica ativa moderada (HCAM); Grau 4: necrose e inflamação invadindo o parênquima e formando necrose em ponte, compatível com hepatite crônica ativa intensa (HCAI).

Os tipos de resposta ao tratamento antiviral obedeceram as seguintes definições:

**Não-respondedor (NR):** ausência de normalização da aminotransferase da alanina (ALT) e negatização do RNA-VHC por PCR ao final do tratamento;

**Escape ou breakthrough (ESC):** nova elevação da ALT e positividade do RNA-VHC por PCR durante o tratamento, após haverem normalizado;

**Resposta completa ao final do tratamento (RCFT):** normalização da ALT e negatização do RNA-VHC por PCR ao final do tratamento;

**Recidiva (REC):** nova elevação da ALT e positividade do RNA-VHC por PCR nos 6 meses de seguimento pós-tratamento, em pacientes que já haviam atingido a RCFT;

**Resposta sustentada (RS):** permanência de ALT normal e RNA-VHC negativo por PCR ao final dos 6 meses de seguimento pós-tratamento, em pacientes que já haviam atingido a RCFT. Na eventualidade de resultados divergentes entre ALT e PCR, optou-se pela definição de resposta baseada no critério virológico (RNA-VHC por PCR).

A análise estatística foi feita pelo teste de

Kruskal-Wallis ( $\chi^2$  KW) nas comparações entre variáveis quantitativas e variáveis qualitativas descritivas. O nível mínimo de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ . Os resultados foram analisados de acordo com intenção-de-tratamento, considerando-se os pacientes que interromperam o tratamento por qualquer motivo como não-respondedores.

Todos os pacientes assinaram consentimento informado.

## Resultados

Em relação aos dados demográficos, 24 (73%) dos 33 pacientes eram homens e nove (27%), mulheres. A idade variou entre 35 e 72 anos (média de  $50,7 \pm 9$  anos).

Os 13 pacientes do Grupo 1, tratados apenas com IFN, eram semelhantes aos 20 pacientes do Grupo 2, tratados com IFN + RIB, quanto aos aspectos demográficos (sexo e idade), classificação de Child-Pugh (todos classificados como "A"), resultados laboratoriais (aminotransferases, gamaglutamil-

**Tabela 1.** Comparação entre os grupos tratados com interferon com e sem ribavirina

	Interferon isolado (n = 13)	Interferon + ribavirina (n=20)	Análise estatística <sup>a</sup>
Idade (anos)	50,7 ± 9,8 (37-72)	50,8 ± 8,8 (35-64)	NS
Sexo (Masculino/Feminino)	9/4	15/5	NS
Tempo de doença (anos)	18,9 ± 5,8 (11-27)	19,9 ± 5,5 (10-30)	NS
ALT (UI/l)	189,2 ± 114 (75-454)	226,6 ± 147,6 (55-594)	NS
Genótipos			NS
1	1/5 (20%)	5/11 (45%)	
2	1/5 (20%)	0/11 (0%)	
3	3/5 (60%)	6/11 (55%)	
Não realizado	8/13	9/20	
Atividade histológica (graus)	3,2 ± 0,7 (2-4)	3,1 ± 0,6 (2-4)	NS

<sup>a</sup>NS = não significativo.

transpeptidase e ferritina), tempo de contágio (estimado nos pacientes que possuíam fator de risco definido), grau de atividade inflamatória na avaliação histológica e genotipagem (tabela 1).

Comparando-se os 13 pacientes do Grupo 1, tratados com IFN isolado, e os 20 pacientes do Grupo 2, tratados com IFN + RIB, obteve-se os seguintes tipos de resposta, respectivamente (figura 1): NR [9/13 (69%) vs 4/20 (20%),  $P < 0,002$ ]; ESC [0/13 (0%) vs 2/20 (10%),  $P > 0,05$ ]; RCFT [1/13 (8%) vs 11/20 (55%),  $P < 0,002$ ] e RS [0/13 (0%) vs 7/20 (35%),  $P < 0,005$ ]. A taxa de recidiva, estimada a partir dos pacientes que obtiveram resposta completa ao final do tratamento, foi de 1/1 (100%) no Grupo 1 vs 4/11 (36%) no Grupo 2 ( $P < 0,05$ ).

Dentre os 13 pacientes do Grupo 1, dois (15%) necessitaram diminuição da dose e três (23%) necessitaram interrupção do tratamento. Por outro lado, dos 20 pacientes do Grupo 2, um

(5%) necessitou diminuição da dose de RIB e três (15%) necessitaram interrupção do tratamento por efeitos adversos. As diferenças observadas não foram consideradas estatisticamente significativas ( $P > 0,05$ ).

Do total de 33 pacientes cirróticos tratados, sete (21%) obtiveram RS. Comparando-se esses pacientes com os 26 (79%) restantes, a única diferença estatisticamente significativa encontrada foi o tipo de tratamento utilizado ( $P < 0,002$ ), sendo todas as demais variáveis consideradas não-significativas, incluindo a idade, sexo, ferritina, gamaglutamil-transpeptidase, níveis de ALT, tempo estimado de contágio, grau de atividade necro-inflamatória na biópsia hepática e genotipagem (tabela 2).

## Discussão

Reunião de consenso realizada em março

**Tabela 2.** Comparação entre as características dos pacientes com e sem resposta sustentada

	Sem resposta sustentada	Com resposta sustentada	Análise estatística <sup>a</sup>
Número de pacientes/Total (%)	26/33 (79%)	7/33 (21%)	NS
Idade (anos)	51,1 ± 9 (37-72)	49,4 ± 10 (35-62)	NS
Tempo de doença (anos)	19,3 ± 5,3 (10-27)	19,4 ± 6,7 (12-30)	NS
ALT (UI/l)	210 ± 136,8 (55-594)	218,9 ± 137 (110-454)	NS
Ferritina (ng/ml)	855,4 ± 1608,8	626,5 ± 735,3	NS
Genótipos			
1	5/14 (36%)	1/2 (50%)	NS
2	1/14 (7%)	0/2 (0%)	
3	8/14 (57%)	1/2 (50%)	
Não realizado	12/26	5/7	
Atividade histológica (grau)	3,1 ± 0,6	3,2 ± 0,8	NS

<sup>a</sup>NS = não significativo.

de 1997, nos Estados Unidos, pelos *National Institutes of Health* (NIH), definiu como tratamento padrão da hepatite crônica pelo VHC o uso de IFN por 12 meses, na dose de 3 MU, três vezes por semana. Nesta ocasião, foram definidos como candidatos ideais ao tratamento os pacientes com RNA do VHC positivo por PCR no soro, ALT elevada e atividade histológica significativa (necrose em saca-bocado e fibrose), sem descompensação hepática ou outras doenças sistêmicas significativas (14).

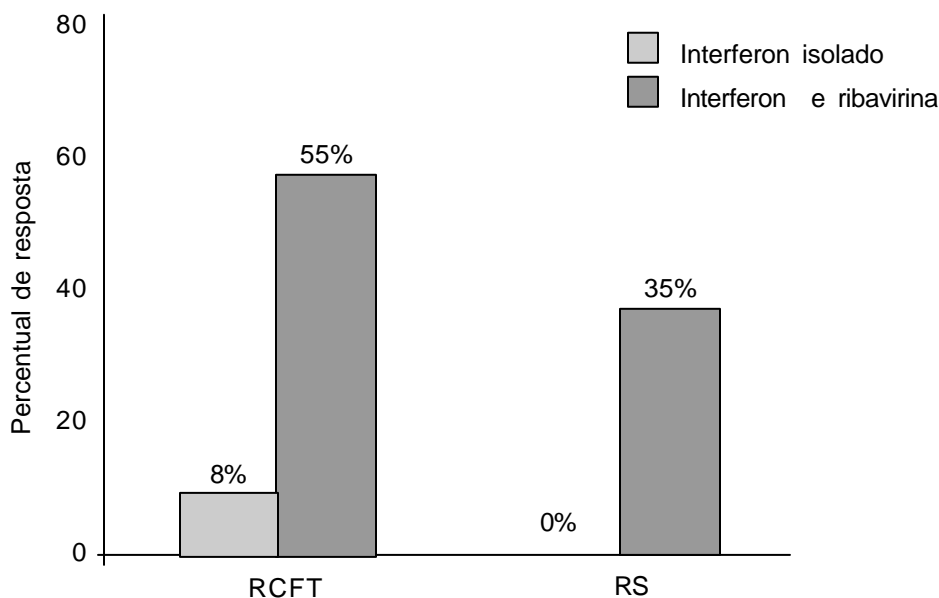
Com relação ao tratamento dos pacientes cirróticos compensados (sem ascite, icterícia, encefalopatia ou hemorragia digestiva relacionada a hipertensão porta), ficou estabelecido naquela ocasião que a decisão terapêutica deveria ser tomada entre o paciente e seu médico, considerando-se a relação risco-benefício em cada caso individual. Em consequência, os especialistas encontram-se atualmente divididos em dois grupos antagônicos: os que tratam e os que não tratam pacientes com cirrose documentada.

Os principais argumentos empregados por aqueles que são contrários ao uso de IFN em cirróticos baseiam-se, primeiramente, no fato de que a taxa de resposta sustentada parece ser menor nesses indivíduos e, em segundo lugar, na noção de que não haveria benefício algum

em eliminar-se o agente etiológico na fase de cirrose, pois esta representa fase avançada e irreversível da hepatite crônica C.

Quanto à eficácia do IFN na cirrose hepática, realmente existem evidências de que a resposta sustentada é menor nesses pacientes. De fato, Idilman et al. (3) revisaram recentemente 26 estudos publicados que permitiam comparação dos resultados do tratamento com IFN em cirróticos e não-cirróticos. De um total de 1315 pacientes, 884 (67%) tinham apenas hepatite crônica e 431 (33%), cirrose documentada histologicamente. A taxa de normalização da ALT ao final do tratamento foi de 53% no grupo sem cirrose e apenas 27% no grupo com cirrose. Análise do RNA-VHC por PCR estava disponível em somente nove dos 26 estudos, sendo evidenciada resposta virológica (negativação do RNA viral) em 30% de 297 casos sem cirrose e apenas 8% dos 153 casos com cirrose.

A eficácia a longo-prazo do IFN na cirrose por VHC foi melhor avaliada em três estudos recentes, sendo um prospectivo (8) e dois retrospectivos (9,10), compreendendo um total de 703 pacientes seguidos por 3 a 5 anos, em média. A taxa de resposta sustentada virológica foi de 14%, evidenciando baixo, porém não desprezível, percentual de eliminação do VHC



**Figura 1.** Taxa de resposta completa ao final do tratamento (RCFT) e resposta sustentada (RS) em pacientes cirróticos tratados com interferon com ou sem ribavirina.

nesse grupo de pacientes. Estudo de cinética viral, utilizando medidas freqüentes da viremia em 147 pacientes VHC positivos tratados com IFN, mostraram RNA-VHC negativo na 4<sup>o</sup> semana de tratamento em 21% dos 34 cirróticos, em comparação com 42% dos 113 não-cirróticos (15). Embora a taxa de recidiva tenha sido semelhante nos dois grupos, o número de não-respondedores foi superior nos pacientes com cirrose, sugerindo a necessidade de doses maiores de IFN ou combinação com outros agentes para melhorar sua eficácia.

Nesse sentido, um estudo recente (16) empregou dose de 9 MU de IFN alfa-2a, três vezes por semana, por 24 semanas, em 13 pacientes com cirrose causada por VHC genótipo 2, alcançando 57% de resposta sustentada. Porém, sabe-se que pacientes cirróticos são mais sensíveis aos efeitos adversos do IFN, dificultando o uso de doses elevadas. No entanto, excetuando-se leucopenia e trombocitopenia, a maior parte dos estudos analisados não sugere maior incidência de efeitos adversos do IFN em cirróticos, porém adverte que esses pacientes deveriam ser acompanhados de forma um pouco mais intensiva do que os não cirróticos durante o tratamento antiviral (3).

Quanto ao uso de outros agentes, recentemente dois estudos multicêntricos randomizados e controlados com IFN (3 MUI, três vezes por semana, por via subcutânea ou intramuscular) combinado a RIB (1000 a 1250 mg, diariamente, por via oral) ou placebo, por períodos de 6 e 12 meses, comprovaram que essa associação aumenta a eficácia do tratamento em pacientes com hepatite crônica C (5,6).

Em comparação com o uso de IFN isolado, os estudos mostraram resposta sustentada significativamente superior com o tratamento combinado, variando entre 13 e 19% com IFN isolado por 12 meses e 38 a 43% com IFN + RIB por 12 meses. Além disso, verificou-se que a taxa de resposta não foi afetada de forma significativa pela presença de fibrose em ponte ou cirrose. No estudo multicêntrico de McHutchison et al. (5), por exemplo, 250 pacientes apresentavam fibrose em ponte (grau 3) ou cirrose (grau 4), enquanto que 608 apresentavam ausência de fibrose (grau 0) ou apenas expansão fibrosa portal (grau 1). Curiosamente, a taxa de resposta

sustentada virológica com IFN + placebo por 12 meses foi de 13% no grupo com fibrose graus 3/4 vs 13% no grupo com fibrose graus 0/1. Do mesmo modo, nos pacientes tratados com IFN + RIB por 12 meses, verificou-se taxas de 38% no grupo com fibrose e 39% no grupo sem fibrose significativa, indicando que a terapêutica combinada induz à maior eliminação do VHC independente do grau de fibrose.

Por outro lado, dados conflitantes ocorreram no estudo multicêntrico de Poynard et al. (6). Naquele estudo, 152 pacientes apresentavam fibrose 3/4, enquanto que 628 possuíam fibrose 0/1, sendo observada resposta sustentada virológica em 10% do grupo com fibrose e 21% do grupo sem fibrose significativa, com uso de IFN + placebo por 12 meses. Do mesmo modo, nos pacientes que usaram IFN + RIB por 12 meses, verificou-se taxas de 33% no grupo com fibrose 3/4 vs 46% no grupo com fibrose 0/1. Assim, embora tenha havido considerável aumento na resposta virológica observada com IFN/RIB, esta foi significativamente menor entre os pacientes com fibrose avançada.

Em nosso estudo, dos 33 cirróticos tratados, verificou-se que apenas 1/13 (8%) pacientes que usaram IFN isolado por 12 meses apresentaram PCR negativo ao final do tratamento e nenhum apresentou resposta sustentada, enquanto que, dos 20 pacientes tratados com IFN + RIB por 12 meses, 11 (55%) e 7 (35%) apresentaram resposta virológica completa e sustentada, respectivamente. O fato de nenhum dos pacientes cirróticos por nós tratados com 12 meses de IFN isolado ter alcançado resposta sustentada diverge um pouco das taxas de 13% e 10% alcançadas nos estudos multicêntricos mencionados (5,6). Por outro lado, a ocorrência de 35% de resposta sustentada com IFN/RIB em nosso estudo é virtualmente idêntica aos 38% e 33% relatados respectivamente naqueles estudos (5,6). Estes dados comprovam que, mesmo na presença de cirrose estabelecida, é possível eliminar o VHC de forma sustentada em mais de um terço dos pacientes tratados com a combinação IFN/RIB.

Os efeitos colaterais não aumentam significativamente com o uso combinado de RIB, embora freqüentemente ocorra anemia hemolítica sub-clínica, raras vezes determinando

a suspensão da droga (5,6). Em nosso estudo, não houve diferença significativa quanto ao número de pacientes que necessitaram diminuição da dose e/ou interrupção do tratamento entre os grupos tratados com IFN associado ou não à ribavirina.

Além disso, um efeito benéfico observado durante o tratamento com RIB consiste no aumento do número de plaquetas reacionais à anemia, sendo especialmente importante quando se considera o tratamento de pacientes cirróticos trombocitopênicos. De fato, em estudo multicêntrico (6), a queda das plaquetas foi mais pronunciada nos grupos tratados com IFN e placebo do que nos que receberam IFN associado à RIB.

Quanto ao argumento de que a eliminação do VHC não parece mudar a história natural dos pacientes com cirrose, deve-se considerar o fato de que pacientes com cirrose compensada causada pelo VHC costumam apresentar um prognóstico relativamente bom a médio prazo, mesmo na ausência de tratamento antiviral. Nesse sentido, Fattovich et al. (17) acompanharam, por período médio de 5 anos, uma coorte de 384 pacientes VHC positivos com ALT elevada e cirrose compensada, evidenciando 91% de sobrevida, 18% de descompensação hepática e surgimento de CHC em apenas 7% dos casos. Porém, esse estudo identificou, através de criteriosa análise multivariada, um subgrupo de pacientes com idade acima de 54 anos, estigmas de hepatopatia crônica, bilirrubina maior do que 1 mg/dL e plaquetas inferiores a 130000 mm<sup>3</sup> os quais, embora compensados, apresentaram mortalidade duas vezes maior em relação aos demais pacientes. Assim, verifica-se que o potencial de evolução da cirrose por VHC varia de acordo com o tipo de paciente estudado, devendo-se evitar generalizações.

Quanto ao benefício real do uso de IFN em cirróticos, resta saber se a eliminação do VHC poderá influir de forma significativa na redução de morbi-mortalidade desses pacientes. Nesse sentido, uma série de estudos têm sugerido que cirróticos VHC positivos com resposta sustentada costumam apresentar menor evolução para insuficiência hepática, transplante hepático e CHC, observando-se inclusive melhora na sobrevida em relação aos controles não tratados

(3,7-9,15,16,18-20).

Em três estudos (8-10), reunindo 703 pacientes com cirrose por VHC, a taxa de CHC encontrada após seguimento de 3 a 5 anos foi de 15% nos 272 não tratados, 4% nos 371 não-respondedores ao IFN e 0 nos 60 casos com resposta sustentada. Interessante notar que o efeito benéfico do IFN ocorreu tanto nos pacientes que erradicaram o VHC quanto nos que permaneceram com a infecção ativa (não-respondedores), indicando que o efeito antiproliferativo pode ocorrer independentemente dos efeitos antiviral e imunomodulador.

Por outro lado, Kasahara et al. (18), analisando 1022 pacientes com hepatite crônica C associada ou não à cirrose, verificaram taxa de CHC 7 anos após em 6% dos respondedores sustentados em comparação com 21% dos respondedores transitórios e 26% dos não-respondedores. Resultados semelhantes foram descritos em outro estudo (19), sugerindo que o IFN, quando não elimina definitivamente o VHC, apenas atrasa temporariamente o surgimento do CHC, sem, contudo, impedir seu surgimento a longo prazo.

Deve ser ressaltado, contudo, que uma análise mais aprofundada desses estudos tem apontado algumas falhas metodológicas, sugerindo que as diferenças significativas encontradas na prevalência de CHC poderiam estar relacionadas a vícios de seleção dos pacientes, visto que os cirróticos respondedores ao IFN apresentavam menor idade e doença menos avançada em relação aos não-tratados e aos não-respondedores (11).

Nesse sentido, Serfaty et al. (20) acompanharam prospectivamente 103 cirróticos pelo VHC, sendo 59 tratados com IFN, por média de 12 meses. Importante ressaltar que os pacientes tratados não apresentavam qualquer diferença significativa em relação aos não tratados, quanto aos aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais. Seguimento de 4 anos mostrou taxa de CHC de 4% no grupo tratado vs 23% no não tratado, com sobrevida de 4 anos em 92% e 63%, respectivamente.

Por outro lado, Fattovich et al. (10), acompanhando 329 pacientes com cirrose compensada, não encontraram diferença significativa na propabilidade de CHC em 5 anos, sendo 2,1% no grupo tratado vs 2,7% no grupo



controle, aumentando assim a controvérsia em relação a este tema polêmico. Em nossa opinião, mesmo assumindo, como pensam alguns, que o IFN não modifica em nada a história natural da cirrose pelo VHC, ainda assim haveria benefício na erradicação desse agente viral em cirróticos compensados, pois esses pacientes podem, eventualmente, vir a necessitar transplante hepático. Nesta situação, pacientes PCR negativos teriam menor chance de recidivar a infecção viral no enxerto, como é a regra nos indivíduos PCR positivos pré-transplante, com potencial de evolução para cirrose e insuficiência hepática (3).

## Conclusões

Em um grupo de pacientes com cirrose compensada pelo VHC, analisou-se a segurança e a eficácia do tratamento com IFN isolado comparado a IFN + RIB, pelo período de 12 meses. Os resultados evidenciaram que mais de 1/3 dos pacientes que usaram o tratamento combinado obtiveram resposta sustentada virológica. Além disso, não foram observadas diferenças significativas na incidência de efeitos adversos entre os grupos.

Conclui-se que o tratamento de pacientes com cirrose pelo VHC utilizando-se a associação IFN/RIB é eficaz e seguro. Estudos futuros deverão elucidar se existe realmente benefício clínico em termos de morbi-mortalidade nessa população, embora vários estudos na literatura atual apontem para menor taxa de insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e óbito, especialmente nos pacientes que alcançam negativação sustentada do RNA-VHC.

## Referências

- Shapiro CN. Epidemiology of viral hepatitis. In: American Association for the Study of Liver Diseases Postgraduate Course. Viral Hepatitis A to F: An Update. Chicago, 1994:1-12.
- Hopf U, Moller B, Kuther D, et al. Long term follow-up of posttransfusion hepatitis and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus. *J Hepatol* 1990;10:69-76.
- Idilman R, Demaria N, Colantoni A, Dokmeci A, Van Thiel DH. Interferon treatment of cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hep* 1997;4:81-91.
- Terrault N, Wright T. Interferon and hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1509-11.
- Mchutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomized trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
- Camm'a C, Dimarco V, Lo Iacono O, et al. Long term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:531-7.
- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomized trial of effects of interferon-a on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-5.
- Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141-7.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Effectiveness of interferon alpha on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in European patients with cirrhosis type C. *J Hepatol* 1997;27:201-5.
- Schalm SW, Fattovich G, Brouwer JT. Therapy of hepatitis C: Patients with cirrhosis. *Hepatology* 1997;26(suppl 1):128S-32S.
- Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, et al. Hepatitis C virus genotypes in southern Brazil. *Braz J Med Res* 1996;29:1-4.
- McOmish F, Yap PI, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microb* 1994;32:884-92.
- NIH Consensus Development Conference: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(suppl 1): 1S - 155S.
- Brouwer JT, Nevens F, Kleter BEM, et al. Efficacy of interferon dose and prediction of response in chronic hepatitis C: Benelux Study in 336 patients. *J Hepatol* 1995;23(suppl 1):84.
- Ikeda K, Kumada H, Saitoh, et al. A randomized controlled trial of interferon-alpha in patients with cirrhosis by 2a/2b genotype hepatitis C virus. *J Hepatol* 1998;28:910-1.

17. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
18. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1394-402.
19. Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998;129:94-9.
20. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435-40.

## Fatores associados à insuficiência renal aguda pós-transplante hepático

Mário R. Álvares-da-Silva<sup>1</sup>, Fábio L. Waechter<sup>1</sup>,  
Deise L.O. Fonseca<sup>2</sup>, Cristiane Traiber<sup>2</sup>,  
Juliana M. Zignani<sup>2</sup>, José A. Sampaio<sup>1</sup>, Rinaldo D. Pinto<sup>1</sup>,  
Elvino Barros<sup>3</sup>, Fernando S. Thomé<sup>3</sup>, Carlos F. Francisconi<sup>1</sup>,

*OBJETIVO:* A prevalência e os fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA nos pacientes submetidos a transplante no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de setembro/96 a setembro/98.

*PACIENTES E MÉTODOS:* Foram comparados os pacientes que desenvolveram IRA (grupo 1) com os que não desenvolveram (grupo 2). Foram analisados no pré-operatório: etiologia da insuficiência hepática, classificação de Child-Pugh, diabetes melito (DM) e nível de creatinina; no trans-operatório: tempo de isquemia quente, tempo cirúrgico, tempo de anestesia, unidades de concentrado de hemácias (CHAD), tipo de anastomose porto-cava; e no pós-operatório: níveis de creatinina, infecções, necessidades de diálise, permanência na unidade de tratamento intensivo (UTI), níveis de ciclosporina, reintervenções e mortalidade. Todos os dados foram avaliados nos primeiros 7 dias de pós-operatório, com exceção de insuficiência renal crônica e mortalidade avaliados por 3 meses.

*RESULTADOS:* A prevalência de IRA foi elevada, sendo de aproximadamente 49%. Verificamos que a presença de DM prévia ( $P = 0,03$ ), unidades de CHAD utilizados no trans-operatório ( $p = 0,046$ ), o tempo de internação na UTI ( $P = 0,001$ ), técnica cirúrgica ( $P = 0,04$ ) e necessidade de reintervenção cirúrgica ( $P = 0,02$ ) estiveram associados significativamente com o desenvolvimento de IRA no pós-operatório de TxH em nossa amostra. Os pacientes que desenvolveram IRA apresentaram uma significativa mortalidade ( $P = 0,02$ ). Concluímos que a IRA é uma causa significativa de mortalidade nos pacientes submetidos à transplante hepático estando associada a múltiplos fatores de risco.

*Unitermos:* Insuficiência renal aguda; transplante hepático.

### Factors associated to acute renal failure after hepatic transplant

*OBJECTIVE:* To evaluate the prevalence and the risk factors associated to the development of acute renal failure in patients submitted to liver transplant, at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from September 1996 to September 1998.

*PATIENTS AND METHODS:* 36 patients that developed acute renal failure after liver transplant (group 1) were compared to those who did not develop acute renal failure after liver transplant (group 2). The following factors were analyzed prior to surgery: etiology of the renal failure, classification of Child-Pugh, diabetes mellitus,

<sup>1</sup> Grupo de Transplante Hepático Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Mário R. Álvares-da-Silva, Praça São Caetano, 90 casa 07, CEP 91720-420, Porto Alegre, RS, Brasil. e-mail: mras@zaz.com.br

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

and creatinine levels; during surgery: duration of warm ischemia, duration of surgery, duration of anesthesia; CHAD type of portocaval anastomosis; and after surgery: creatinine levels, infections, need for dialysis, duration of stay at the intensive care unit, cyclosporine levels, need for another intervention, and mortality. All data were evaluated during the first 7 days after surgery, with the exception of chronic renal failure and mortality, which were evaluated during a 3-month period.

**RESULTS:** The prevalence of acute renal failure was high (approximately 49%). The presence of previous diabetes mellitus ( $P=0.03$ ), the CHAD units used during surgery ( $P=0.046$ ), the duration of stay at the intensive care unit ( $P=0.01$ ), the surgical technique ( $P=0.04$ ), and the need for another intervention ( $P=0.02$ ), were all significantly associated to the development of acute renal failure after liver transplant in our sample. There was a significant level of mortality among patients that developed acute renal failure ( $P=0.02$ ).

**CONCLUSIONS:** We concluded that acute renal failure is a significant cause of mortality among patients submitted to hepatic transplant when associated to multiple risk factors.

*Key-words:* Acute renal failure; hepatic transplant.

---

Revista HCPA 1998;18 (3):269-75

## Introdução

A insuficiência renal aguda (IRA) é complicação freqüente observada no pós-operatório de transplante hepático (TxH) (1,2). A incidência de disfunção renal relatada varia conforme o período pós-operatório e os níveis de creatinina sérica considerados (3). Embora alguns pacientes necessitem de diálise, a maioria recupera a função renal normal. A IRA é uma das maiores causas de morbimortalidade após o TxH (4,5), sendo que Nuño et al (6) apontam probabilidade de mortalidade 7,8 vezes maior nos pacientes que desenvolveram IRA e 15 vezes maior nos que necessitaram diálise. Vários fatores nos períodos pré, trans e pós-operatório poderiam explicar a disfunção renal. Entre os fatores pré-operatórios, destacam-se: diabetes melito, história de ascite e encefalopatia e lesão renal prévia (3,6,8). Crawford et al (3) descreveram a ocorrência de lesões glomerulares como sendo universal a todos os pacientes com lesão hepática terminal. As anormalidades, neste estudo, consistiam em anormalidades glomerulares menores, glomeruloesclerose, glomerulonefrite

mebranoproliferativa e nefropatia IgA. No período trans-operatório, a hipovolamiamia, o número de unidades de CHAD necessárias e o tempo de isquemia são descritos como fatores associados (6, 8, 9). Algumas séries correlacionam uso de drogas nefrotóxicas, como a ciclosporina, como um fator que contribuiria para a lesão renal (1,10, 9). Entretanto, essa também pode ser resultante de complicações como sepse e falência de múltiplos órgãos (6). O objetivo deste estudo é avaliar os fatores associados ao desenvolvimento de insuficiência renal no pós-operatório imediato de um programa de TxH.

## Pacientes e métodos

Foram estudados prospectivamente 36 pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre setembro/96 e setembro/98. Três pacientes foram excluídos do estudo por óbito no trans-operatório. As variáveis estudadas foram: etiologia da insuficiência hepática, classificação de Child-Pugh, estado nutricional aferido pela avaliação nutricional subjetiva global (ANSO), presença de diabetes melito e nível de

**Tabela 1.** Características dos pacientes estudados

Idade (anos)	47,16 ± 10,86
Sexo (%)	
Masculino	22 (67)
Feminino	11 (33)
Causa (%)	
Cirrose Vírus C	10 (30)
Cirrose Alcoólica	7 (21)
Cirrose Vírus C + Alcoólica	6 (18)
Outras Causas	10 (31)
Insuficiência Renal pré-transplante (%)	2 (7)
Estado Nutricional (%)	
Bem nutrido	7 (21)
Desnutrição	26 (79)
Diabete melito (%)	7 (21)
Child (%)	
A e B	22 (71)
C	9 (29)
CHAD (unidades)	9,0 ± 1,03
Tipo de anastomose	
Clássica	9 (27)
Látero-lateral	24 (73)
Tempo de isquemia quente (min)	58,03 ± 3,08
Tempo de cirurgia (min)	519,03 ± 26,27
Tempo de anestesia (min)	625,86 ± 26,51
Nível sérico de ciclosporina	350,42 ± 38,06
Infecções (%)	22 (67)
Dias de intubação	8,21 ± 4,44
Dias de internação na UTI	8,76 ± 1,38
Reintervenção cirúrgica (%)	10 (30)
Insuficiência renal aguda pós-operatório (%)	16 (49)
Diálise (%)	9 (27)
Insuficiência renal crônica (%)	2 (7)
Óbito (%)	8 (24)
Causa do óbito (%)	
Sepse	4 (50)
Complicações vasculares	3 (38)
Falência de múltiplos órgãos	1 (12)

creatinina sérica no pós-operatório; tempo de isquemia quente, tempo cirúrgico, tempo de anestesia, número de unidades de CHAD e tipo de anastomose no trans-operatório; nível de creatinina sérica, infecções, necessidade de diálise, tempo de permanência na UTI, níveis de ciclosporina sérica monoclonal (média e pico), reintervenção cirúrgica e mortalidade no pós-

operatório. Todos os dados referentes ao pós-operatório foram avaliados nos primeiros 7 dias após o transplante, com exceção da mortalidade e insuficiência renal crônica avaliados em 3 meses. Na tabela 1 estão resumidas as características dos indivíduos estudados. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, os que desenvolveram IRA e grupo 2, sem

IRA. O critério utilizado para considerar IRA foi de uma elevação da creatinina sérica maior do que 2 mg/dl. Nos pacientes com alteração de creatinina prévia, considerou-se IRA pós-operatória uma elevação de duas vezes ou mais no valor pré-operatório. A imunossupressão utilizada foi tríplice: corticóides, azatioprina e ciclosporina. Em pacientes com insuficiência renal prévia, foram utilizados OKT3 ou timoglobulina. A veia cava foi reanastomosada utilizando-se a técnica clássica e a de reconstrução látero-lateral (11, 12).

### **Análise e estatística**

Os dados obtidos são expressos através da média utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas e teste exato de Fisher para variáveis qualitativas. Um  $P < 0,05$  foi considerado como significativo.

### **Resultados**

Do grupo analisado, 16 pacientes desenvolveram IRA. Quando comparados os 2 grupos, com IRA (grupo 1) e sem IRA (grupo 2), observou-se média de idade de  $50,6 \pm 7,6$  e  $49,9 \pm 12,6$  ( $P = 0,10$ ) respectivamente. Não houve diferença estatística ( $P = 0,90$ ) quanto ao sexo, encontrando-se 10 homens e seis mulheres no grupo 1 e 12 homens e cinco mulheres no grupo 2. No grupo 1, nove pacientes foram classificados como Child A e B e seis pacientes com Child C; a dois pacientes este escore não se aplicou por não serem cirróticos. No grupo 2, treze pacientes eram Child A ou B e três Child C ( $P = 0,18$ ). Dois pacientes apresentavam creatinina prévia maior do que 2, ambos pertencentes ao grupo 2. Ao analisarmos a média de creatinina prévia não houve diferença significativa entre os dois grupos (tabela 2). No grupo 1, seis pacientes eram diabéticos e no grupo 2, apenas um paciente apresentava esta patologia ( $P = 0,03$ ). A anastomose clássica foi realizada em nove pacientes, sendo que os restantes foram submetidos à anastomose látero-lateral. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao desenvolvimento de IRA ( $P = 0,04$ ). A média de unidades de CHAD utilizadas durante o trans-operatório foi de  $10,9$

$\pm 6,8$  no grupo 1 e  $7,1 \pm 4,0$  no grupo 2, havendo diferença significativa entre os dois grupos ( $P = 0,046$ ). Quanto ao tempo operatório, tempo de isquemia quente e tempo de anestesia, não se obteve diferença significativa quando comparados os dois grupos (tabela 2). Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao padrão hemodinâmico no período trans-operatório. Entre os pacientes do grupo 1, nove necessitaram de diálise e dois desenvolveram insuficiência renal crônica. Ao considerarmos o tempo de permanência na UTI e de intubação, houve diferença importante entre os dois grupos, tendo o grupo 1 apresentado média de dias de internação na UTI de  $12,3 \pm 10,1$  e o grupo 2 de  $5,4 \pm 2,2$  ( $P = 0,001$ ). A moda do tempo de intubação foi de 5 dias no grupo 1 e de 1,5 dias no grupo 2 ( $P = 0,0002$ ) - a média e o desvio padrão estão apresentados na tabela 2. Na análise dos níveis de ciclosporina sérica não verificamos diferença significativa entre a média ou seu pico máximo entre os dois grupos (tabela 2). Não houve diferença significativa entre o tipo de imunossupressão e o desenvolvimento de IRA. Quanto à necessidade de reintervenção cirúrgica, houve diferença significativa entre os dois grupos ( $P = 0,02$ ) o que não se observou quanto ao desenvolvimento de infecção (tabela 2). A totalidade dos pacientes foi acompanhada no período pós-operatório com diferença significativa de mortalidade entre os dois grupos nos primeiros 3 meses, com índice de mortalidade no grupo 1 e 2 de respectivamente 46,67% (7/15) e 7,14% (1/14) ( $P = 0,02$ ). As causas de óbito nos pacientes do grupo 1 foram: sepse em três pacientes, complicações vasculares (trombose de veia porta e trombose de artéria hepática) em outros três e falência de múltiplos órgãos em um. No grupo 2, um paciente foi a óbito por sepse.

### **Discussão**

Os pacientes submetidos a TxH são, em geral, muito graves, e, como tal, sujeitos a complicações extra-hepáticas relevantes que podem vir a aumentar seu risco no pós-operatório. Os rins são órgãos particularmente suscetíveis a dano nestes indivíduos. A

magnitude do procedimento cirúrgico e o uso de inúmeras drogas nefrotóxicas podem contribuir na gênese da IRA no período pós-transplante (1). A função renal pré-operatória, a hipotensão durante ou após o procedimento cirúrgico, o desenvolvimento de sepse, a diminuição de função do enxerto e a falência do mesmo estão relacionadas à IRA precoce pós-transplante (4,8).

Além disso, os pacientes que desenvolvem IRA costumam permanecer mais tempo internados. O custo do transplante nestes indivíduos eleva-se significativamente (13). Tanto os custos quanto a mortalidade aumentam ainda mais se o paciente necessita hemodiálise. A sobrevida pós-transplante é significativamente menor nestes pacientes. (2, 14).

Evitar a IRA pós-transplante é, portanto,

**Tabela 2.** Comparação entre os grupos 1 e 2 quanto às características apresentadas

Característica	Com IRA pós (n = 17)	Sem IRA pós (n = 16)	Significância
Idade <sup>a</sup>	50,57 ± 7,60	49,94 ± 12,60	P = 0,10
Sexo			P = 0,90
Masculino	10	12	
Feminino	6	5	
Creatinina pré <sup>a</sup>	1,21 ± 1,37	0,89 ± 0,25	P = 0,75
Estado Nutricional (ANSG)			
Bem nutrido	3	4	P = 0,53
Desnutrição	13	13	
Diabete melito <sup>b</sup>	6	1	P = 0,03
Child			P = 0,18
A e B	9	13	
C	6	3	
CHAD <sup>a,b</sup>	10,87 ± 6,83	7,12 ± 4,03	P = 0,46
Tipo de Anastomose			P = 0,46
Clássica	7	2	
Látero-lateral	9	15	
Tempo de Isquemia Quente <sup>a</sup>	60,60 ± 19,19	55,76 ± 15,97	P = 0,48
Tempo de Cirurgia <sup>a</sup>	550,36 ± 160,17	491,62 ± 126,82	P = 0,20
Tempo de Anestesia <sup>a</sup>	658,21 ± 159,40	597,56 ± 130,03	P = 0,11
Ciclosporina sérica média <sup>a</sup>	348,53 ± 279,8	352,2 ± 129,5	P = 0,32
Ciclosporina (pico máximo) <sup>a</sup>	541,6 ± 556,6	577,7 ± 402,7	P = 0,34
Dias de intubação	6,7 ± 10,36	9,64 ± 34,62	P = 0,0002
Dias de internação na UTI <sup>a</sup>	12,31 ± 10,12	5,41 ± 2,21	P = 0,0015
Infecções	11	11	P = 0,90
Tipo de Infecção			P = 0,036
Sepse	6	2	
Pneumonia	3	5	
FO	0	4	
Outras	2	0	
Reintervenção <sup>b</sup>	8	2	P = 0,21
Níveis de Creatinina <sup>a,b</sup>	2,17 ± 0,60	1,12 ± 0,58	P = 0,00032
Diálise <sup>a</sup>	9	0	P = 0,00029
Insuficiência Renal Crônica	2	0	P = 0,20
Óbito <sup>b</sup>	7	1	P = 0,22

<sup>a</sup> média ± desvio padrão; <sup>b</sup> P < 0,05 = significativo.

uma meta a ser perseguida. Algumas estratégias têm sido empregadas, com maior ou menor êxito. A preservação da veia cava inferior no ato cirúrgico é uma tentativa de aliviar a estase sangüínea e a conseqüente hipertensão renal que pode estar associada à IRA. As técnicas látero-lateral e piggy-back prescindem do clampeamento total da cava e apresentam potencialmente melhor resultado hemodinâmico e função renal pós-transplante. Outra tentativa é a administração de alprostadil, uma prostaglandina da família, que é um potente vasodilatador. Ensaio clínico randomizado tem demonstrado o efeito benéfico da PGE1 sobre a função renal quando administrada profilaticamente no período trans-operatório (15, 16). Nos pacientes com grave comprometimento renal pré-transplante, a hemodiálise durante a cirurgia pode ser tentada (17). O uso de drogas nefrotóxicas deve ser judicioso e limitado ao mínimo necessário. O ajuste do nível sérico de ciclosporina ou FK-506 deve ser feito diária e obsessivamente. A intervenção terapêutica nos indivíduos que desenvolvem IRA deve ser precoce e agressiva, de forma a minimizar as conseqüências desta grave complicação (1).

No presente estudo, verificamos que a presença de DM prévia, o número de unidades de CHAD utilizados no trans-operatório, o tempo de internação em UTI e a necessidade de reintervenção cirúrgica estiveram associados significativamente ao desenvolvimento de IRA no pós-operatório imediato do TxH. Estes achados estão de acordo com o descrito na literatura.

Em relação ao tempo de intubação, este foi significativamente menor no grupo que não desenvolveu IRA. Optou-se pelo uso da moda neste caso em função do elevado desvio-padrão observado.

Os pacientes submetidos à técnica de anastomose caval látero-lateral desenvolveram menos IRA em comparação aos submetidos à anastomose clássica. Nestes últimos houve necessidade maior de hemodiálise que nos primeiros. Sevillano et al (17) encontraram achados semelhantes em seu estudo.

Não houve correlação entre o uso de ciclosporina e IRA. O nível sérico foi semelhante nos dois grupos. Isto certamente deve-se ao

cuidado na monitorização da ciclosporinemia. Excetuando-se algum possível caso de nefrotoxicidade relacionada a dano renal independente da dose empregada, o que não temos como excluir, parece-nos que este potencial vício foi bem controlado.

No estudo em questão a presença de IRA se correlacionou significativamente com mortalidade nos primeiros 3 meses pós-transplante.

Os autores concluem que a insuficiência renal pós-transplante é possivelmente de origem multifatorial e sugerem que a preservação da veia cava esteja relacionada à menor incidência desta complicação.

## Referências

1. Jindal MR, Popescu I. Renal dysfunction associated with liver transplantation. *Postgrad Medicin J* 1995;71:513-24.
2. Pascual E, Gómez-Arnau J, Pensado A, De La Quintana B, Carrera A, Arribas MJ, et al. Indice and risk factors of early acute renal failure in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1993;25(2):1837.
3. Andrés A, Morales JM, Farias J, Hernandez G, Gomez M, Calleja J, et al. Acute renal failure after liver transplantation in patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 1992;24(1):126-7.
4. Crawford DHG, Endre ZH, Axelsen RA, Lynch SV, Balderson GA, Strong RW, et al. Universal occurrence of glomerular abnormalities in patients receiving liver transplants. *American Journal of Kidney Diseases* 1992;19(4):339-44.
5. Nuño J, Cuervas-Mons V, Vicente E, Turrión V, Pereira F, Mora NT, et al. Renal Failure after liver transplantation: analysis of risk factors in 139 liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27(4):2319-20.
6. Haller M, Schönfelder R, Briegel J, Pratschke E, Spengler U, Pfeiffer M, et al. Renal function in the postoperative period after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1992;24(6):2704-6.
7. Platz KP, Mueller AR, Bechstein WO, Blumhardt G, Neuhaus P. Causes of death following liver transplantation in FK-506- and cyclosporine - treated patients. *Transplant Proc* 1994;26(6):3133-4.
8. Ishitani M, Wilkowski M, Stevenson W, Pruett T.



- Outcome of patients requiring hemodialysis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(2):1762-3
9. Bechstein WO, Blumhardt G, Rossaint R, Gahl G, Steffen R, Neuhaus P. Improved outcome of dialysis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23(3):1982-3.
  10. Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G, Bachmann S, Bechstein WO, Kahl A, et al. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994;58(2):170-8.
  11. Starlz TE, Demetris AJ. *Liver transplantation*. Chicago: Year Book Medical Publ; 1990.
  12. Belghiti J, Sauvanet A, Panis Y, Gayet B, Fekete F. Transplantation hépatique sans clampage de la veine cave inferieure. *Presse Med* 1992;1:569-71.
  13. Brown RS Jr, Lombardero M, Lake JR. Outcome of patientns with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62(12):1788-93.
  14. Mendoza A, Fernandez F, Mutimer DJ. Liver transplantation for fulmint hepatic failure: importance of renal failure. *Transplant Int* 1997;10(1):55-60.
  15. Henley KS, Lucey MR, Normolle DP, Merion RM, McLaren ID, Crider BA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of prostaglandin E1 in liver transplantation. *Hepatology* 1995;21(2):366-72.
  16. Klein AS, Cofer JB, Pruett TL, Thuluvath PJ, McGory R, Uber L, et al. Prostaglandin E1 administration following orthotopic liver transplantation: a randomized prospective multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;111:710-5.
  17. Sevillano A, Perez-Cerda F, Munoz JF, Cortes M, del Campo I, Davila P, et al. Intraoperative anesthetic management of kidney failure in adult liver transplantation. Conventional hemodialysis. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1997;44(2):62-9.

## Infecções em pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático

**Cristina T. Ferreira<sup>1</sup>, Carlos O. Kieling<sup>2</sup>, Sandra M. G. Vieira<sup>1</sup>,  
Geraldo Bischopp<sup>3</sup>, Adão Machado<sup>4</sup>, Helena Müller<sup>5</sup>, Ruy Alencastro<sup>5</sup>,  
Maria L. Zanottelli<sup>6</sup>, Guido P. C. Cantisani<sup>7</sup>, Themis R. da Silveira<sup>8</sup>**

*OBJETIVO: Identificar infecções bacterianas, virais e fúngicas nos primeiros 20 pacientes pediátricos submetidos a transplante de fígado no HCPA.*

*PACIENTES E MÉTODOS: 21 transplantes foram realizados em 20 crianças e adolescentes, no período de março de 1995 a setembro de 1997, no HCPA. Todos os transplantes foram de doador cadavérico, do mesmo grupo sanguíneo ABO. Nove transplantes foram de fígado inteiro e 11, de fígado reduzido. O diagnóstico de infecção bacteriana foi feito quando havia evidências clínico-laboratoriais e/ou hemocultura e/ou outros culturais positivos. Os vírus pesquisados foram citomegalovírus e Epstein Barr. Fungos eram pesquisados através de hemoculturas e culturas de secreções, drenos e coleções, cateteres e urina.*

*RESULTADOS: Dos 20 pacientes transplantados, dois morreram nas primeiras 24-48 horas e apenas quatro não apresentaram infecção e/ou culturais positivos, clinicamente significativos. Quatorze pacientes apresentaram infecção bacteriana, sendo que nove pacientes apresentaram mais do que um episódio infeccioso. Os organismos mais frequentes foram Staphylococcus aureus e epidermidis e Xantomonas maltophilia. Cinco receptores positivaram antigenemia para CMV, sendo que apenas um apresentava sorologia negativa no pré-transplante. Infecção fúngica foi diagnosticada em dois pacientes e um terceiro paciente apresentou cultura do dreno biliar positiva.*

*CONCLUSÕES: Dos 20 pacientes transplantados, quatro foram ao óbito por complicações infecciosas. Um controle cuidadoso e medidas profiláticas e terapêuticas adequadas podem diminuir infecções e suas conseqüências após transplante hepático.*

*Unitermos: Infecção; transplante hepático; profilaxia.*

### **Infections in pediatric patients submitted to hepatic transplant**

*OBJECTIVE: To identify bacterial, viral, and fungal infections in the first 20 pediatric patients submitted to liver transplant at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.*

*PATIENTS AND METHODS: Twenty-one liver transplants were performed in 20*

<sup>1</sup> Grupo de Transplante Hepático Infantil/Gastro Ped, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: GPPG, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-316.8000. Fax: +55-51-332.8324.

<sup>2</sup> Programa de Mestrado em Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Residência em Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Comissão de Infecção, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>5</sup> UTI Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>6</sup> Transplante Hepático Infantil/Cirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>7</sup> Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>8</sup> Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

infant and adolescent patients from March 1995 to September 1997, at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All transplanted organs were taken from deceased donors with the same ABO blood type as the organ transplant recipient. Nine patients received a whole liver transplant, and 11 patients received a reduced liver transplant. Bacterial infection was diagnosed by the existence of clinical and laboratory evidence; and/or by hemoculture; and/or by positive cultures. For the diagnosis of viral infections, patients were examined for Epstein Barr virus and for cytomegalovirus. For the diagnosis of fungal infection, hemocultures and secretion cultures were taken, and patients were also submitted to draining and sample collections, such as urine samples using a catheter.

**RESULTS:** Of the 20 organ transplant recipient patients, two died within the first 24-48 hours, and only four of the patients did not present any infections and/or positive cultures that were clinically significant. Fourteen patients had bacterial infection, and nine patients had more than one case of infection. The most frequently found organisms were *Staphylococcus aureus* and *epidermidis*, and *Xanthomonas maltophilia*. Five transplant recipients were positive for cytomegalovirus antigenemia, and only one of these recipients was seronegative before the transplant. Fungal infection was diagnosed in two patients, and a third patient presented a positive culture of the biliary drain.

**CONCLUSIONS:** Of the 20 liver transplant recipients, four died due to infection complications. By exerting a careful control, and establishing appropriate prophylactic and therapeutic measures, infection and its consequences may be reduced.

*Key-words:* Infection; liver transplant; prophylaxis.

---

Revista HCPA 1998;18 (3):276-84

## Introdução

No mundo inteiro, o transplante de fígado apresentou uma grande evolução nos últimos anos, passando por um estágio inicial de técnica experimental e chegando à qualidade atual de procedimento terapêutico usual para tratar as doenças hepáticas terminais. Devido às mudanças e aperfeiçoamento, principalmente das técnicas cirúrgicas e de imunossupressão, as taxas de sobrevivência em 1 ano, dos pacientes e dos enxertos, foram melhorando progressivamente até alcançar 85-90% em diversos centros (1-4). Apesar desses avanços, infecção continua a ser um problema maior (5,6). As infecções invasivas permanecem como a principal causa de morte em pacientes transplantados de fígado, com uma incidência bem maior do que aquela observada nos transplantes de rim e de coração (1). Aproximadamente 2/3 dos indivíduos que

realizaram transplante de fígado vão experimentar pelo menos um episódio de infecção severa (2). A gravidade, as manifestações e o espectro dessas infecções são muito variáveis. As infecções nos transplantados, particularmente as oportunistas, segundo Rubin (7), são determinadas pela interação de dois fatores: a exposição aos agentes infecciosos e o estado imunológico dos pacientes. Se um processo infeccioso não é identificado precocemente ele pode evoluir rapidamente, disseminar-se e acarretar a morte do paciente. Os receptores pediátricos apresentam diferenças dos adultos no que diz respeito a certas características, incluindo cirurgia hepatobiliar prévia (nos casos de atresia biliar-cirurgia de Kasai), diferenças anatômicas e infecções prévias (5).

O paciente hepatopata encontra-se freqüentemente em mau estado geral e com a imunidade já comprometida antes do transplante

**Quadro 1.** THI - Prevenção de infecções

1. Bacterianas	
Vancomicina	Início no transoperatório
Aztreonam <sup>a</sup>	Continua até 48-72h quando retirada de drenos e cateteres
2. Virais	
Citomegalovírus:	
Receptor negativo	14 dias de Ganciclovir EV
Doador positivo	Início 2 <sup>o</sup> semana
Todas as outras situações	PCR para CMV a partir da 2 <sup>o</sup> semana. Se positivo, antigenemia
3. Fúngicas	
Pneumocistis	SMx/TMP <sup>b</sup> 3x/semana
	Início: quando liberar VO
Cândida	Micostatin 100.000U VO durante toda 1 <sup>o</sup> hospitalização

<sup>a</sup>Atualmente usamos aztreonam, que substitui cefotaxime.

<sup>b</sup>SMx/TMP:sulfametoxazoltrimetropima.

é submetido a uma cirurgia tecnicamente complexa e posteriormente mantém-se imunodeprimido, sendo que às vezes, essa imunossupressão necessita ser intensificada quando há episódio de rejeição (2,3).

Segundo Emmanouilides e colaboradores (3), 60 a 80% de todos os pacientes que são submetidos a transplante de fígado vão experimentar infecção. O número médio de infecções por paciente infectado varia entre 1,5 e 2,5 (3,6). De maneira geral, a ocorrência de infecções nas crianças transplantadas é maior nas 2 primeiras semanas (2). As infecções bacterianas são as mais frequentes, depois vêm as virais e, por último, as fúngicas (1-3,5). O tipo, a intensidade e a prevalência das infecções observadas estão diretamente relacionadas com as práticas profiláticas utilizadas em cada centro.

O objetivo do presente trabalho foi identificar infecções bacterianas, virais e fúngicas nos primeiros 20 pacientes pediátricos submetidos a transplante de fígado no HCPA.

### Pacientes e métodos

Vinte e um transplantes hepáticos foram realizados em 20 crianças e adolescentes, no período de março de 1995 a setembro de 1997, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um

paciente foi submetido a retransplante, mas os dados referentes a este segundo transplante não serão analisados. As idades variaram de 1 a 18 anos, com uma mediana de 4 anos (tabela 1).

Todos os pacientes foram submetidos a transplante ortotópico de fígado, com enxerto proveniente de doador cadavérico. Nove transplantes foram de fígado inteiro (45%) e 11 (55%), de fígado reduzido. Os transplantes segmentares foram 5 de lobo esquerdo e 6 de segmento lateral esquerdo (tabela 1). A solução de preservação utilizada foi Universidade de Wisconsin (UW). Todos os receptores eram do mesmo grupo sanguíneo ABO do doador.

Todos os pacientes receberam profilaxia antibiótica com Vancomicina e Cefotaxime, iniciando 1/2 hora antes da indução anestésica e, após, de 6/6 horas e de 8/8 horas, respectivamente, até completar 48-72 horas, quando eram retirados cateteres e drenos. Nenhum paciente fez descontaminação intestinal.

As infecções por bactérias, vírus e fungos, na internação pós-transplante, foram analisadas nesses 20 pacientes pediátricos. Os pacientes permaneceram internados de 1 a 119 dias (mediana 35 dias) (tabela 1).

O diagnóstico de infecção bacteriana foi feito quando havia evidências clínico-

laboratoriais (febre, hemograma com desvio à E, proteína C reativa aumentada) e/ou hemocultura e/ou outros culturais positivos, sem evidência de rejeição, tendo necessitado antibioticoterapia.

Os vírus pesquisados nesse período foram basicamente citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr (EBV). PCR para CMV era coletado semanalmente e, quando positivo, era colhida uma antigenemia. Antigenemia positiva, com sinais e sintomas compatíveis com infecção por CMV foi considerada como diagnóstico de infecção por citomegalovírus e tratadas com ganciclovir EV. O esquema de prevenção de infecções atualmente utilizados pelo programa de THI, no HCPA, é apresentado no quadro 1. Imunofluorescência para os anticorpos IgM e IgG do EBV foi pesquisada quando havia suspeita diagnóstica. Ao se tornarem positivos era colhido PCR para EBV.

Fungos eram pesquisados através de hemoculturas e culturas de secreções, drenos,

coleções, cateteres e urina.

O tratamento imunossupressor consistiu de ciclosporina e corticóide (metilprednisolona EV e Prednisona VO) em todos os pacientes. Azatioprina foi acrescentada ao esquema imunossupressor quando não havia nenhuma contra-indicação (oito pacientes).

## Resultados

Dos 20 pacientes transplantados, dois morreram nas primeiras 24-48 horas por síndrome de infecção sistêmica, diagnosticada por achados necroscópicos, e apenas quatro não apresentaram infecção e/ou culturais positivos, clinicamente significativos, não necessitando tratamento antibiótico (tabela 2).

Quatorze pacientes (70%) apresentaram infecção bacteriana clinicamente significativa, necessitando antibioticoterapia nos primeiros 30 dias pós-transplante. Desses, em 12 o agente causador foi identificado. Um paciente

**Tabela 1.** Características dos 20 pacientes submetidos a Tx Hepático

TxN	Idade	Peso	Fígado <sup>a</sup>	Hosp	Urg	Diagnóstico pré-THI <sup>b</sup>	Evolução
1	18a 7m	53	Inteiro	81	N	Cirrose criptogênica	Retransplante/Óbito
2	8a 4m	22,5	Inteiro	25	N	FHC	Excelente
3	2a 10m	13,9	Inteiro	30	N	AVBEH	Excelente
4	8a 9m	27,5	Inteiro	38	N	AVBEH	Bom
5	11a 2m	37,2	LE	46	N	FHC	Excelente
6	4a 8m	16,5	LE	29	N	AVBEH	Excelente
7	3a 1m	15,5	LE	80	N	Cirrose/Def A1AT	Excelente
8	4a 9m	12,2	SLE	47	N	Cirrose biliar sec CE	Excelente
9	2a 5m	9,76	SLE	29	S	Cirrose criptogênica	Óbito
10	3a 2m	14	SLE	50	N	AVBEH	Excelente
11	1a 1m	9,99	LE	1	N	AVBEH	Óbito
12	5a 5m	19,4	Inteiro	30	N	Cirrose criptogênica	Excelente
13	1a 5m	9,8	SLE	57	N	AVBEH	Óbito
14	1a 6m	11,3	SLE	1	N	AVBEH	Óbito
15	2a 9m	14,3	Inteiro	48	N	AVBEH	Bom
16	3a 1m	12	SLE	3	S	Hepat viral A fulminante	Óbito
17	10a 6m	30,2	Inteiro	37	N	Cirrose/Def A1AT	Excelente
18	10a 6m	34,4	Inteiro	22	N	AVBEH	Excelente
19	7a 2m	18,3	LE	119	N	Cirrose criptogênica	Óbito
20	10a 5m	30,4	Inteiro	33	N	AVBEH	Excelente

<sup>a</sup>LE: lobo esquerdo; SLE: segmento lateral esquerdo.<sup>b</sup>FHC: fibrose hepática congênita; AVBEH: atresia de vias biliares extra-hepáticas; Def A1AT: deficiência alfa-1-antitripsina; CE: colangite esclerosante.

**Tabela 2.** Infecções nos pacientes transplantados

Tx	Hemocultura	Dreno biliar	Dreno abdominal	Coleções Abdominal	Ascite	Urocultura	LBA	Pneumonia	Sinusite	Outros
1	S simulans Citrobacter freundii Bacilo gram negativo oxidase negativo	S epidermidis	Serratia marcescens S hominis	Serratia marcescens	Serratia marcescens		Serratia marcescens	Sim c/ DP		LBA
2		Pseudomonas aeruginosa								"sepsis"
4						Acinetobacter E coli				Klebsiella pneumoniae copro
5		Enterobacter cloacae			S aureus					
6						E coli Citrobacter		Sim		
7		Pseudomonas aeruginosa S aureus								
8						Klebsiella oxytoca		Sim		
9	S aureus S epidermidis		S aureus		Xantomonas maltophilia					
10	S hominis					Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa		Sim c/ DP	Sim	
13	S epidermidis							Sim c/ DP		
15	S aureus									
18										Sim
19	S epidermidis Corynebacterium sp			Enterococcus faecalis Xantomonas maltophilia				Sim c/ DP		

apresentou sinusite e o outro não teve diagnóstico etiológico definido. A hemocultura foi positiva em seis pacientes e a cultura do dreno (abdominal e biliar) também foi positiva em seis pacientes (tabela 2). Dois pacientes apresentaram culturas positivas de punções de coleções abdominais. Nove pacientes apresentaram mais do que um episódio infeccioso, necessitando tratamento. Os organismos mais frequentemente isolados foram *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Xantomonas maltophilia* (figura 1).

Quatro pacientes apresentaram uroculturas positivas. Seis pacientes tiveram diagnóstico radiológico de pneumonia e dois, de sinusite, todos com clínica significativa de infecção. Três pacientes apresentaram culturas positivas de líquido de ascite: *Xantomonas*, *Serratia* e *S. aureus*.

Cinco receptores (25%) positivaram antigenemia para CMV e necessitaram tratamento com ganciclovir. Apenas um paciente apresentava sorologia negativa no pré-transplante.

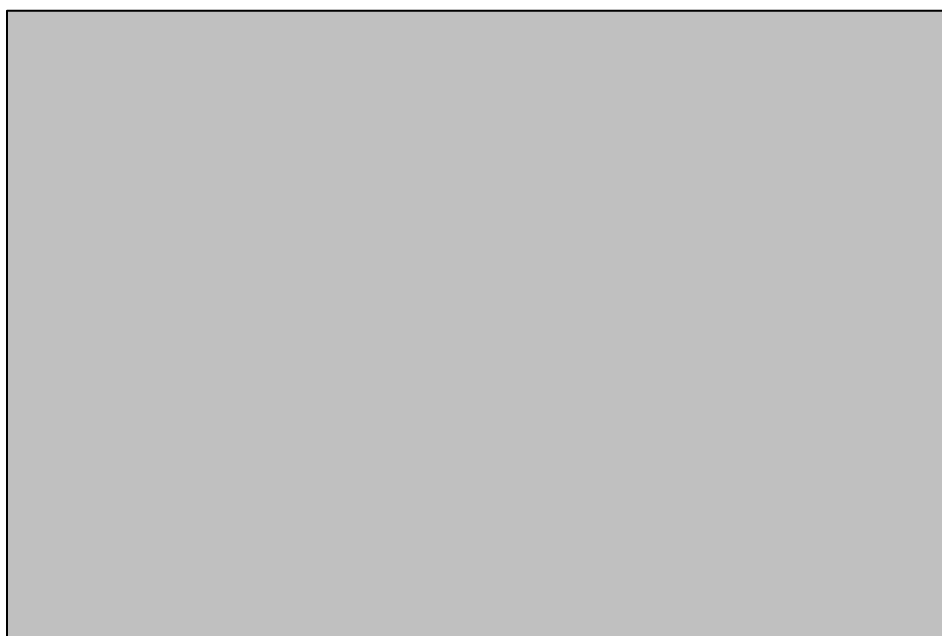
Infecção fúngica foi diagnosticada em dois pacientes (10%): *Cândida krusei* - sangue, dreno e cavidade abdominal e *Cândida albicans* e glabrata coleção abdominal e biliar. Um terceiro paciente apresentou cultura de dreno biliar positiva para *Trichosporum beigellii* e foi tratado como sendo infecção, embora pudesse se tratar

de colonização.

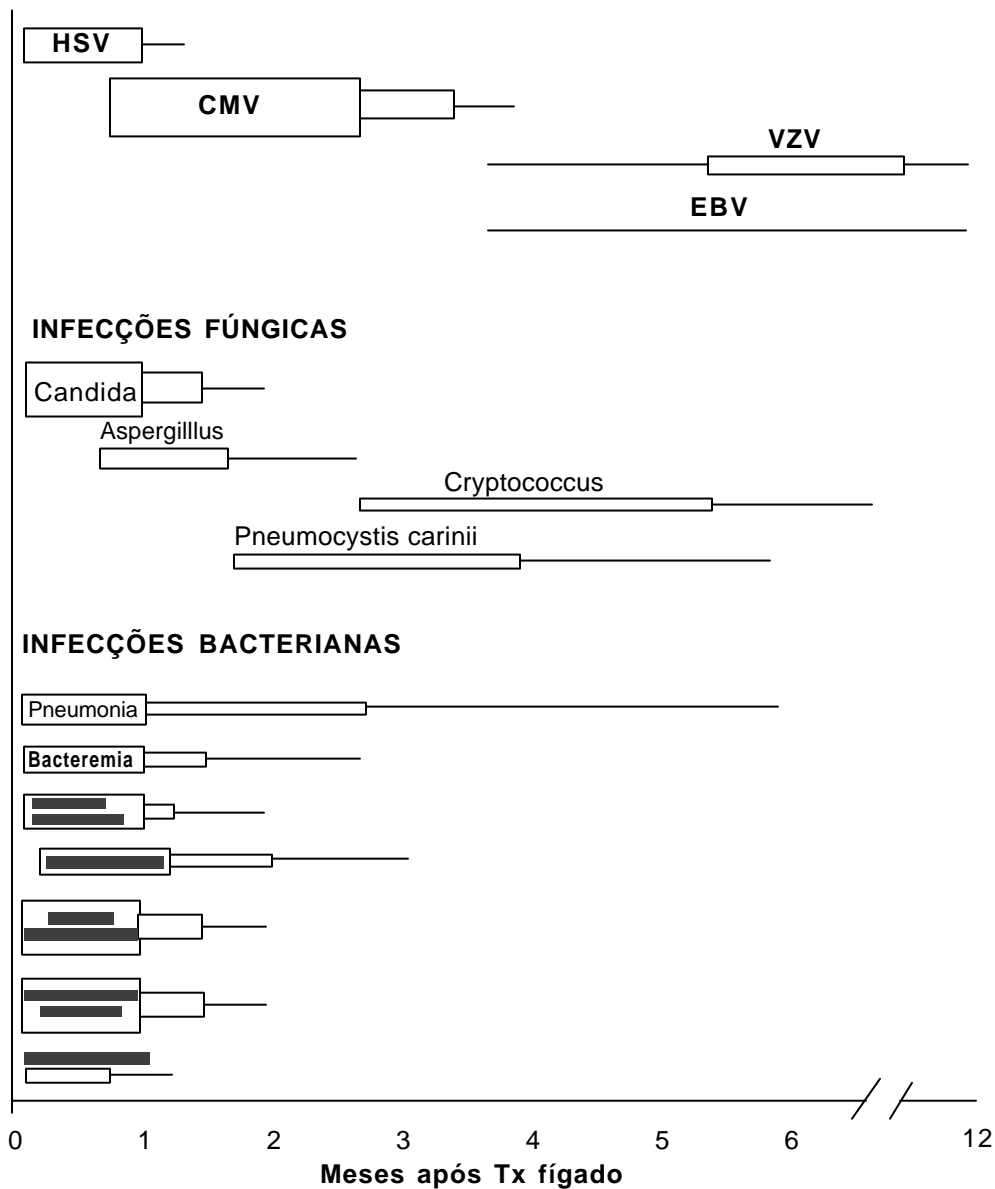
Desses primeiros 20 pacientes transplantados, 13 (65%) apresentam boa evolução. Os outros sete evoluíram para o óbito: cinco por complicações infecciosas. Nenhum paciente morreu no transoperatório. Os pacientes que tiveram êxito letal por complicações infecciosas apresentaram: aneurisma fúngico da artéria hepática com complicações biliares 5 meses após o primeiro transplante, retransplante e sepsis (paciente número 1); sepsis fúngica, 4 meses após (paciente número 19); SIS no PO imediato em dois pacientes menores (1 ano e 6 meses e 1 ano e 1 mês - pacientes números 11 e 14); sepsis 5 meses após o transplante (paciente número 13) (tabela 1).

## Discussão

As infecções invasivas são causa importante de morbidade e de mortalidade em pacientes submetidos a transplante de fígado, com uma prevalência bem maior do que nos transplantes cardíacos e de rim (1). Como os doadores desses órgãos tendem a ser os mesmos, e devido ao fato de que a imunossupressão usada nos três tipos de transplantes é muito similar, a explicação para essa taxa mais elevada de infecção parece estar nos aspectos peculiares do transplante hepático. O paciente hepatopata que se submete a um



**Figura 1.** Bactérias isoladas nas culturas de pacientes transplantados.



**Figura 2.** Infecções comuns após Tx Fígado. HSV: herpes simplex virus; CMV: citomegalovirus; VZV: varicella-zoster virus; EBV: Epstein-Barr virus.

transplante apresenta o risco de complicações infecciosas inerentes a qualquer transplante, acrescido das várias complicações únicas ao transplante de fígado: anastomoses biliares e vasculares, presença de hematomas e coleções devido à coagulopatia, hipertensão porta e a freqüente necessidade de suporte ventilatório prolongado (1). Além disso, o receptor pediátrico freqüentemente apresenta cirurgia hepatobiliar prévia (5).

Obviamente o estado geral do paciente antes do transplante e a urgência do

procedimento podem afetar o tipo e a severidade das infecções pós-operatórias.

A grande maioria das infecções acontecem nos primeiros 2 meses de pós-operatório, período em que a imunossupressão é maior e que ocorre a maior parte das rejeições (2) (figura 2). De uma maneira geral, 50 a 60% das infecções são bacterianas, 20 a 40% são virais e 5 a 15%, fúngicas. Menos do que 10% das infecções são causadas por *Pneumocystis carinii* ou *Toxoplasma*, mas essas não costumam ocorrer nos primeiros meses pós-transplante (3).



Em nossa casuística tivemos 70% de infecções bacterianas, 25% virais e 10% fúngicas, o que representa uma taxa mais elevada de infecções bacterianas do que a relatada na literatura. Mas, se considerarmos vários centros, a incidência de infecção é variável, fornecendo taxas de 35 a 83% (3,5).

Taxa elevada de 72% de infecção foi relatada por George e colaboradores (5), em 1992, em 47 transplantes hepáticos em 36 crianças, seguidas por até 883 dias (de 70 a 883, média 287 dias). Os autores observaram 2,1 episódios infecciosos por paciente, sendo de 15% a taxa de mortalidade nos infectados. Desses pacientes, 17 haviam usado antilinfocíticos profiláticos, o que aumenta o risco de infecção pós-transplante.

Teixeira e colaboradores (8), em São Paulo, encontraram, em 42 casos de transplante de fígado em 38 cirróticos adultos, 60% com infecção (23 pacientes). O germe mais comum foi *S. aureus* (45%). Nas infecções fúngicas, o mais freqüente foi *Cândida sp* (84%). Já Chapchap e colaboradores (9), em transplantes com doador vivo familiar, em 12 pacientes pediátricos, observaram que sete pacientes (58%) apresentaram pelo menos um episódio de infecção bacteriana ou viral ou fúngica. Souza Dias e colegas (10), também de São Paulo, encontraram 43,2% dos pacientes com infecção hospitalar, com uma média de 1,7 infecção por paciente, sendo *S. coagulase negativo* o germe mais freqüente.

As infecções bacterianas em receptores de transplante hepático podem ser muito difíceis de diagnosticar, pois as manifestações clínicas podem ser mascaradas pela imunossupressão. Além disso, rejeição, lesão de preservação e lesões isquêmicas do enxerto podem mimetizar episódios infecciosos. Dessa maneira deve-se sempre recorrer a todas as técnicas disponíveis, invasivas ou não, na busca de um esclarecimento diagnóstico. Uma vez isolado o organismo, deve-se tratar agressivamente e o tratamento deve ser bem direcionado para aquele patógeno, minimizando o risco de superinfecção (1,2,3).

As infecções bacterianas mais comuns na primeira semana de pós-operatório são pneumonia, bacteremia e sepsis vasculares relacionadas a cateteres (4). Nas crianças o abdome é um local freqüente de infecção e os

patógenos predominantes são bactérias (5).

Seis de nossos pacientes apresentaram pneumonias, confirmadas radiologicamente. Dois pacientes menores faleceram nas primeiras 24-48 horas pós-transplante e a autópsia revelou achados compatíveis com síndrome de infecção sistêmica.

Outras infecções bacterianas ocorrem primariamente no primeiro mês pós-transplante em pacientes que apresentam obstruções biliares ou disfunção do enxerto, embora possam ocorrer mais tardiamente como resultado de isquemia vascular ou rejeição crônica (2,3).

Os patógenos bacterianos mais comuns incluem organismos gram positivos (*S. aureus*, *S. coagulase negativo* e *Streptococcus grupo D*) e Gram negativos (*Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*). Os patógenos anaeróbios são menos prevalentes. Da mesma maneira, *Nocardia*, *Listeria* e *Legionella* são organismos incomuns, mas potencialmente significativos (1,3,5).

O patógeno bacteriano mais freqüentemente isolado em nossos pacientes foi *estafilococcus*, o que está de acordo com a literatura.

A infecção viral mais comum após transplante de fígado é por CMV, podendo ser documentada em 30 a 65% dos pacientes (3).

Virtualmente todas as infecções por CMV iniciam entre 1 e 4 meses pós-transplante, mas no caso do fígado, elas podem aparecer mais cedo, talvez porque o inoculum infectante seja maior dentro do fígado (4). Três padrões epidemiológicos maiores de infecção por CMV são observados: infecção primária, reativação e superinfecção (3,4). A maioria dos receptores CMV negativo, que recebem um fígado CMV positivo, irão desenvolver infecção primária: 40 a 60% desses apresentarão doença sintomática (3). O papel da imunossupressão na reativação do CMV é aceito pela grande maioria dos autores. Estudo experimental recente, no entanto, sugere que o TNF (fator de necrose tumoral) possa ser um mediador importante mesmo na ausência de imunossupressão (11).

De nossos pacientes, todos receberam fígados de doadores CMV positivo e apenas um receptor possuía sorologia negativa no pré-transplante, sendo o único, portanto, a apresentar infecção primária. Todos foram tratados e

responderam bem ao ganciclovir EV.

Infecções micóticas podem ser complicações sérias e freqüentemente fatais no receptor de transplante de fígado. Infecções fúngicas invasivas apresentam uma incidência distinta em cada centro considerado, variando de 4 a 48% com uma taxa de mortalidade de 50 a 80% (3,12). A incidência de infecções fúngicas, especialmente as causadas por *Cândida albicans*, também é maior nos transplantados de fígado quando comparado com outros órgãos (12). Oitenta por cento de todas as infecções fúngicas ocorrem no primeiro mês pós-operatório (3). *Cândida*, com todas as suas espécies, é o patógeno mais comum, causando cerca de 75% de todas as infecções fúngicas, sendo que a espécie *albicans* é a mais freqüente (80% de todas as infecções por *Cândida*) (5,6). Uma complicação muito séria, que ocorreu em um de nossos pacientes (número 1), é o desenvolvimento de aneurisma micótico, que pode resultar em deiscência da anastomose da artéria hepática. Essa complicação também ocorreu em um dos pacientes de George e colegas (5) e é relatada em pacientes adultos.

Infecções micóticas esporádicas podem ser causadas por outros organismos, como ocorreu em um dos nossos pacientes, que apresentou *Trichosporum beigelli*.

Infecções fúngicas usualmente aparecem em pacientes que têm pior prognóstico porque apresentam mais complicações médicas e/ou cirúrgicas. De fato, nossos dois pacientes com candidíase disseminada evoluíram para o óbito.

Dos nossos 20 primeiros pacientes pediátricos transplantados, 13 (65 %) apresentam boa evolução. Os outros sete evoluíram para o óbito, cinco por complicações infecciosas, sendo que um apresentou complicações tardias, quando já estava com função hepática normal.

Fatores múltiplos, externos e do hospedeiro, colocam o paciente que recebe um transplante de fígado em risco de infecções. Para minimizar morbi e mortalidade decorrentes de infecções pós-transplante, é importante tentar identificar aqueles pacientes que estão em maior risco. Um controle cuidadoso desses pacientes, assim como medidas profiláticas e terapêuticas adequadas, podem diminuir as conseqüências negativas das infecções após o transplante de fígado.

## Referências

1. Rubin RH. Infectious Disease Problems. Maddrey WC, Sorrell MF, editors. Transplantation of the Liver. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1995; 367-98.
2. Kleinman RE, D'Agata ID, Vacanti JP. Liver Transplantation. Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd ed. Missouri: Mosby; 1996; 1340-61
3. Emmanouilides C, Holt CD, Winston DJ. Infections after liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. Transplantation of the Liver. Pennsylvania: WB Saunders Company; 1996; 633-47.
4. O'Grady JG. Management of the patient including infective episodes. Williams R, Portmann B, Tan KC, editors. The Practice of Liver Transplantation. USA: Churchill Livingstone; 1995; 163-74.
5. George DL, Arnow PM, Fox A, Thistlethwaite R, Emond J, Broelsch CE. Patterns of infection after pediatric liver transplantation. *Am J Dis Child* 1992;146:924-9.
6. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Howard JP, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995;21(5):1328-36.
7. Rubin RH, Tolloff-Rubin NE. Management of infection risk in the organ transplantation recipient (Abstract). XVII World Congress of The Transplantation Society, 1998;99 Montreal:Canada.
8. Teixeira ACS, D'Albuquerque LAC, Silva AO, Cardoso ES, Melo CRR, Santos TE. Infecção em transplante ortotópico de fígado: análise de 42 casos. *GED* 1997;16(5):169.
9. Chapchap P, Carone E, Pugliese V, Porta G, Miura I. Transplante hepático com doador vivo familiar: análise de 12 casos. *GED* 1997;16(5):168.
10. Souza Dias MB, Barrasca VL, Molina E, Chapchap P, Carone E, Porta G, et al. Infecção hospitalar em transplante hepático. *GED* 1997;16(5):182.
11. Koffron A, Varghese T, Hummel M, Yan S, Kaufman D, Fryer J. Immunosuppression is not required for reactivation of latent MCMV. (Abstract). XVII World Congress of The Transplantation Society, 1998;p.333, Montreal:Canada.
12. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170:644-52.

## **Transplante hepático infantil: as contra indicações sociais trabalhadas pelo serviço social no processo de avaliação junto às famílias de crianças candidatas ao transplante**

**Maria G. Grossini<sup>1</sup>, Marleci Hoffmeister<sup>1</sup>**

*OBJETIVO: Identificar a natureza das principais contra-indicações sociais apresentadas por 89 famílias de crianças candidatas a transplante de fígado que foram avaliadas pelo Serviço Social no Programa de Transplante Hepático Infantil do HCPA.*

*MATERIAIS E MÉTODOS: Trata-se de uma pesquisa documentada de cunho quantitativo elaborada a partir de dados existentes no protocolo de atendimento do Serviço Social, onde são cadastrados crianças candidatas ao procedimento.*

*RESULTADOS: Do total de 89 famílias avaliadas, 55 delas, equivalente à 61,8% apresentam alguma contra-indicação social imediata. Deste total de 55 famílias, 69,1% apresentaram déficit na categoria relações familiares; 25,4% destas 55 famílias apresentaram déficit aspecto cultural-familiar. Na categoria organização sócio-econômica apenas uma família não apresentou déficit.*

*CONCLUSÃO: Os resultados indicam a importância do trabalho do assistente social junto à equipe do programa de Transplante Hepático Infantil, pois das 55 famílias avaliadas socialmente e que apresentaram contra-indicação social imediata, 34 delas, equivalente a 61% , estão aptas socialmente para a realização do transplante, a partir do trabalho desenvolvido pelo serviço social*

*Unitermos: Transplante hepático infantil; contra-indicações sociais.*

### **Hepatic transplant in children: the social side-effects encountered by social service personnel in the process of evaluating families of children who require liver transplant**

*OBJECTIVE: To identify the nature of the main social side-effects of 89 families of children who require liver transplant, and who were evaluated by the social service with the program for hepatic transplant in children at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.*

*MATERIALS AND METHODS: A quantitative research project was designed using existing data from the registration form of social service, which contains information regarding children who are candidates to transplant.*

*RESULTS: From a total of 89 families that were evaluated, there was an indication of immediate social side-effects in 55 families, or 61.8% of the total; there was also an indication of deficit in the category family relationships in 69.1% of these 55 families; and 25.4% of these 55 families indicated a deficit in the category family cultural aspects. Only one family did not indicate deficit in the category social and economic organization.*

---

<sup>1</sup> Serviço Social, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Serviço Social do HCPA, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bom Fim, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

*CONCLUSION: The results indicate the importance of the work of social service personnel for the program of hepatic transplant in children at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Of the 55 families that were evaluated the social service, and that presented immediate social side-effects, 34 families, or 61%, were socially prepared to have their child submitted to transplant as a result of the work performed by social service.*

*Key-words: Childhood hepatic transplant; social counterindication.*

Revista HCPA 1998;18 (3):285-8

## Introdução

Atualmente os transplantes de órgãos fazem parte do arsenal terapêutico a ser empregado em pacientes com insuficiência de um ou mais órgãos. No entanto, para que haja sucesso na substituição de órgãos doentes por órgãos sadios, vários critérios são necessários para contribuir com o menor risco de incompatibilidade por parte do doador e receptor. Nestes critérios está incluída a seleção adequada de quem vai receber o órgão doado, assim como o treinamento de uma equipe especializada para trabalhar com todos os aspectos que envolvem a realização de um transplante.

Uma das preocupações presentes na prática do assistente social que trabalha com transplantes é o fato de existirem fatores sociais que contra-indicam a realização do procedimento. Estes fatores podem inviabilizar a troca do órgão doente por outro sadio, impossibilitando que o paciente venha a beneficiar-se com a única alternativa capaz de oferecer-lhe uma sobrevida maior e melhor.

## Materiais e métodos

No primeiro semestre de 98 foi realizada uma pesquisa de cunho quantitativo pelo Serviço Social do HCPA a partir de sua intervenção no Programa de Transplante Hepático Infantil.

A pesquisa foi elaborada a partir dos dados contemplados no Protocolo de Atendimento do Serviço Social que avalia crianças candidatas ao transplante de fígado.

A amostra corresponde a 89 famílias avaliadas no período de agosto de 1995 à maio de 1998.

Com relação ao protocolo do Serviço

Social, as informações contempladas são as seguintes:

- Identificação do paciente;
- Constituição da família;
- Renda familiar total;
- Situação educacional;
- Relacionamento familiar;
- Interação com o meio;
- Alteração de atividades;
- Hábitos familiares em relação ao uso de bebidas alcólicas;
- Motivação da família e paciente para o transplante;
- Grau de aderência ao tratamento;
- Existência de riscos pós-transplante;
- Mobilização de doadores de sangue;
- Informações que a família possui a respeito de morte cerebral e doação de órgãos.

Os critérios de elegibilidade escolhidos para avaliar as principais contra-indicações sociais apresentadas pelas famílias das crianças candidatas ao transplante são descritas a seguir.

### **Organização sócio-econômica**

Caracteriza-se por baixa renda familiar total, falta de infra-estrutura sanitária no local de moradia do paciente e também pelo tempo que o mesmo levará para deslocar-se até o hospital quando for chamado para receber o órgão a ser transplantado.

### **Relacionamento familiar**

Neste critério contemplamos as situações familiares subjetivas que dificultam a colocação da criança em lista de espera para o transplante, tais como: doenças mentais por parte dos pais,

relação familiar conflituosa, baixa aderência familiar ao tratamento, ausência completa do pai quando a mãe encontra dificuldades em assumir o tratamento sozinho, falta de suporte de família colateral quando o pai apresenta um problema de saúde importante e não dispõe do auxílio da mãe, minimização do problema por parte da família.

### **Aspecto cultural**

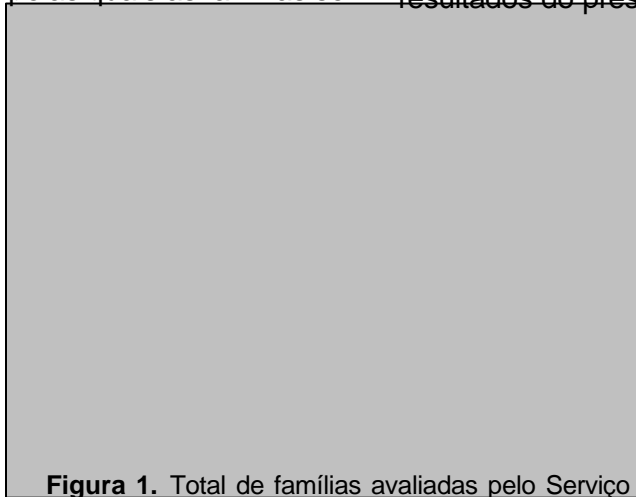
Neste critério apresentamos aspectos referentes às formas pelas quais as famílias se

relacionam com o binômio saúde x doença assim classificados:

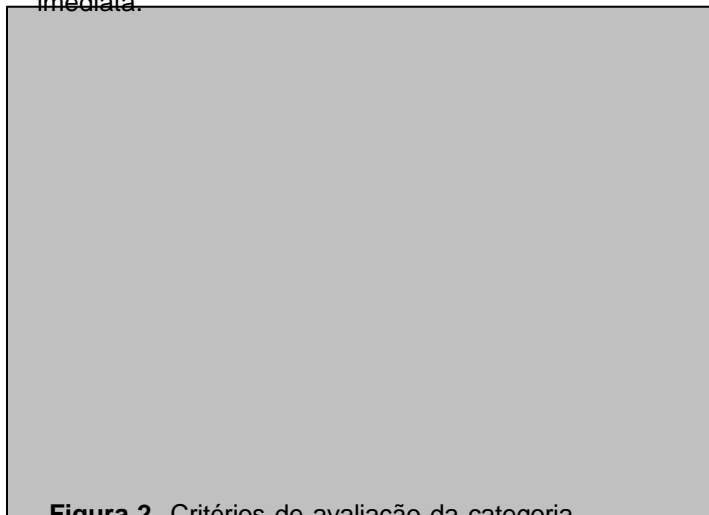
- Pais com déficit cognitivo;
- Relação “tratamento x doença” enfraquecida;
- Falta de consentimento dos pais para a realização do transplante;
- Negligência em relação aos cuidados com o filho.

### **Resultados**

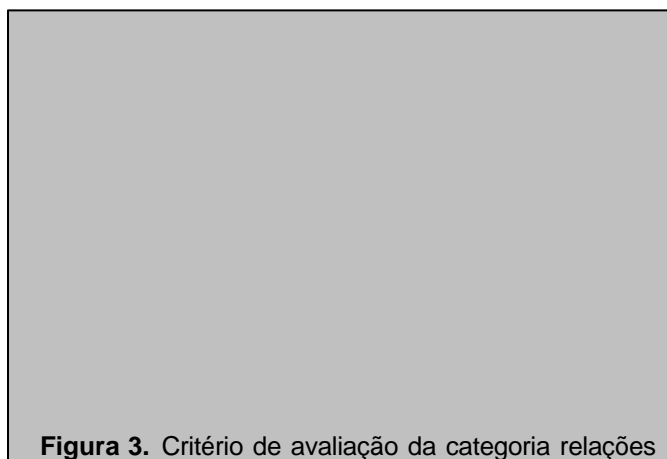
As figuras de 1 a 4 apresentam os principais resultados do presente trabalho.



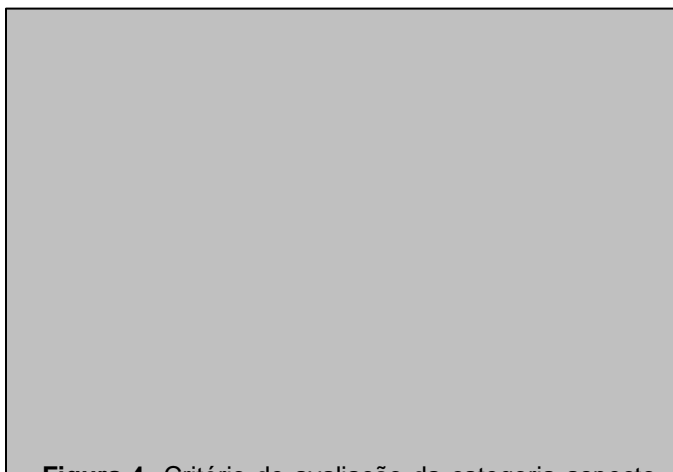
**Figura 1.** Total de famílias avaliadas pelo Serviço Social no PTHI/HCPA de agosto/95 a maio/98. 1. Apresentaram contra-indicação social imediata 2. Não apresentaram contra-indicação social imediata.



**Figura 2.** Critérios de avaliação da categoria organização sócio-econômica. 1. Baixa renda familiar; 2. baixa renda familiar e distância do local de moradia; 3. distância do local de moradia; 4. baixa renda familiar e falta de infra-estrutura sanitária; 5. baixa renda familiar, distância e falta de infra-estrutura sanitária; 6. famílias que não apresentaram déficit nesta categoria.



**Figura 3.** Critério de avaliação da categoria relações familiares. 1. Pais com transtorno afetivo importante; 2. pai ausente; 3. desmobilização familiar; 4. baixa aderência familiar ao tratamento para resolver o problema; 5. pai com doença importante sem suporte familiar; 6. relação familiar conflituosa; 7. famílias que não apresentaram déficit nesta categoria.



**Figura 4.** Critério de avaliação da categoria aspecto cultural familiar. 1. Pais com déficit cognitivo; 2. relação "tratamento x doença" enfraquecida; 3. falta do consentimento dos pais; 4. negligência familiar em relação à higiene do filho; 5. famílias que não apresentaram déficit nesta categoria.

## Referências

1. Kalaustian SM, organizador. Família brasileira, a base de tudo. São Paulo: Cortez, Brasília:DF: UNICEF, 1994.
2. Lakatos, Eva M<sup>ª</sup> e Marconi, Marina de Andrade. Metodologia do Trabalho Científico: Procedimento Básico, Pesquisa, Bibliografia, Projeto e Relatório, Publicações e Trabalhos Científicos - 1<sup>a</sup> Edição, São Paulo, Atlas, 1985.
3. Landman J. Medicina não é saúde. 2<sup>a</sup> Edição, RJ, Nova Fronteira, 1983.
4. Marconi MA e Lakatos EM. Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisa, amostragem e técnicas de pesquisa, elaboração, análise e interpretação de dados. 1<sup>a</sup> Edição, São Paulo, Atlas, 1982.
5. Silveira TR. Protocolo de transplante hepático infantil. Porto Alegre, HCPA, 1997.

## Concentração sérica de procolágeno amino-terminal tipo III como marcador de fibrose hepática em lactentes com hepatopatia crônica

Carmem M.V. Santos<sup>1</sup>, Susana Luft<sup>1</sup>, Jarbas R. de Oliveira<sup>1</sup>,  
Carlos T. Cerski<sup>1</sup>, Aristóteles de A. Pires<sup>1</sup>,  
Leticia R. Machado<sup>1</sup>, Themis R. Silveira<sup>1</sup>

*OBJETIVO: Avaliar comparativamente os níveis séricos de PIIP com o estudo histológico de lactentes hepatopatas.*

*PACIENTES E MÉTODOS: Foram avaliados 38 pacientes, com idade entre 5 e 104 semanas, com hepatopatia crônica de diferentes causas. A análise histológica foi feita conforme escore de Knodell, demonstrando quatro pacientes com escore 0, 11 com escore 1, 20 com escore 2 e três com escore 4.*

*RESULTADOS: Os níveis de PIIP demonstraram elevação em 12 pacientes, diminuição em 10 pacientes e níveis dentro da faixa de normalidade para faixa etária em 16 pacientes, demonstrando uma grande variabilidade nos valores. A análise estatística da comparação do PIIP com fibrose teve  $r = 0,549$ , com teste de correlação de Spearman de  $-0,25$ . O odds ratio foi de 1,47 correlacionando níveis elevados de PIIP com fibrose.*

*CONCLUSÕES: Estes dados permitem concluir que o PIIP não foi um marcador adequado para a fibrose hepática no grupo de lactentes. A análise histológica permanece como método de escolha.*

*Unitermos: Hepatopatia crônica; fibrose; lactente; método de escolha.*

### **Serum concentration of type III aminoterminal procollagen as a marker of hepatic fibrosis in infants with chronic hepatitis**

*OBJECTIVE: To compare type III aminoterminal procollagen serum levels with the histological hepatic study of infants with hepatitis*

*PATIENTS AND METHODS: We evaluated 38 patients, with ages that ranged from 5 to 104 weeks, and who had chronic hepatitis caused by different reasons. The histological analysis was carried out according to Knodell's score.*

*RESULTS: Four patients had a Knodell score of 0, 11 patients had a Knodell score of 1, 20 patients had a Knodell score of 2, and three patients had a Knodell score of 4. The levels of type III aminoterminal procollagen increased in 12 patients, decreased in 10 other patients, and were normal, for the respective age range of the patient, in the remaining 16 patients. The result of the statistical analysis of the comparison between type III aminoterminal procollagen and fibrosis was  $P=0.549$ , with Spearman's correlation test  $-0.25$ . The odds ratio was 1.47, which correlates high levels of type III aminoterminal procollagen with fibrosis.*

<sup>1</sup> Unidade de Gastroenterologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Laboratório de Pesquisa do HCPA. Correspondência: GPPG, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-316.8000. Fax: +55-51-332.8324.

*CONCLUSION: We concluded that type III aminoterminal procollagen is not an adequate marker for hepatic fibrosis in infants. Histological analysis remains the method of choice.*

*Key-words: Chronic hepatopathy; fibrosis; infants; choice of method.*

Revista HCPA 1998;18 (3):289-95

## Introdução

A fibrose é um dos principais componentes das doenças crônicas do fígado. Inicialmente, há deposição de tecido conjuntivo no parênquima e evolução para cirrose (1,2). O aumento do tecido conjuntivo nem sempre é uniforme, podendo atingir um grau mais ou menos acentuado em diferentes partes de um mesmo fígado. O colágeno que equivale a 5 a 10% da proteína em pessoas sem doença, pode representar até 50% em pacientes cirróticos (3). As alterações bioquímicas decorrentes da perda de função hepática são tardias e não acompanham o progresso da lesão (1).

A análise histológica da biópsia hepática (percutânea ou a céu aberto) é o método mais utilizado para avaliar a presença e evolução da fibrose. Contudo, todo método invasivo tem riscos, e a análise histológica não pode ser feita de maneira seriada como seria desejado, além de não representar o processo em toda a extensão do órgão (2, 4).

Tem-se estudado, há algum tempo, marcadores séricos que possam facilitar a monitorização da fibrose, um processo complexo e dinâmico que envolve alterações na quantidade dos componentes da matriz extra-celular, na ativação de células produtoras de material da matriz, na liberação de citoquinas e na remodelação tecidual (2, 5-9).

A matriz extra-celular é dividida em três grandes grupos de substância: as proteínas (colágeno e elastina), os glicoconjugados (proteoglicanos e glicoproteínas) e glicosaminoglicanos (ácido hialurônico) (9-11).

Entre os vários tipos de colágeno, o tipo I é encontrado no osso mineralizado e tecido conjuntivo, o tipo II na cartilagem e o tipo III somente no tecido conjuntivo (12). Usualmente encontra-se o colágeno tipo I circulante em níveis mais elevados, mas durante a resposta

fibroproliferativa, como a que ocorre durante o desenvolvimento do processo fibrótico, a elevação e deposição do tipo III precede a do tipo I (13). O fígado cirrótico pode conter seis vezes mais colágeno e proteoglicanos que um órgão sadio (14). Dentro do grupo do colágeno, o procolágeno aminoterminal tipo III (PIIIP) tem sido muito estudado, pois sendo um peptídeo liberado durante a biossíntese do colágeno (conversão do procolágeno III em colágeno III e também na degradação), é um indicador não invasivo dos níveis de colágeno tipo III, refletindo a intensidade da formação do tecido conjuntivo (2, 15). Alguns estudos demonstram que o PIIIP tem valor preditivo de atividade de doença hepática, principalmente em adultos. Em crianças, os valores normais de PIIIP são muito variados conforme a faixa etária, tendo sido vistas concentrações elevadas mesmo em crianças sem hepatopatia, mas em fase de crescimento rápido (16-18).

O objetivo do presente estudo é comparar a potencial utilidade dos níveis séricos deste componente da matriz extra-celular como marcador de fibrose hepática em crianças com hepatopatia crônica, comparando com a análise histológica.

## Pacientes e métodos

Foram avaliados 38 lactentes que consultaram no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1992 a março de 1996, em investigação de hepatopatia crônica e que se submeteram a biópsia hepática percutânea ou a céu aberto.

A idade variou de 5 a 104 semanas, sendo 13 do sexo feminino e 25 do sexo masculino.

As causas da hepatopatia foram: atresia de vias biliares extra-hepática em 15 pacientes,



hepatite neonatal em nove, cirrose criptogênica em seis, glicogenose em três, hepatoblastoma em dois, fibrose hepática congênita, deficiência de alfa-1-antitripsina e síndrome de Alagille em um paciente cada. Nenhum paciente tinha fibrose pulmonar ou doença reumática concomitante.

### **Dosagens séricas**

As amostras séricas (soro) foram armazenadas, após centrifugação, em freezer a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Estudos prévios demonstraram que o estoque por período longo a pelo menos  $-20^{\circ}\text{C}$  não induz mudanças significativas nos níveis de PIIIP (19).

O tempo médio entre a coleta sérica e a biópsia foi de 7 dias.

O procolágeno aminoterminal tipo III foi analisado por radioimunoensaio utilizando o Kit Procollagen® (PIIINP) da Orion Diagnóstica com antígeno humano e anticorpo policlonal (variação intra-ensaio 4% e inter-ensaio 5%). Foram considerados valores normais: Grupo A: 5 a 40 semanas:  $46,6 \pm 16,4$  mg/ml; Grupo B: 41 a 60 semanas:  $29,2 \pm 7,4$  mg/ml e Grupo C: 61 a 104 semanas:  $21,5 \pm 5,0$  mg/ml (13).

### **Análise histológica**

A análise histológica da fibrose foi feita por patologista (CTC) do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utilizando o Escore de Knodell (semi-quantitativo): ausência de fibrose = 0, expansão da fibrose portal = 1, pontes porta-porta = 2, pontes porta-centro = 3 e cirrose = 4 (20). Utilizaram-se as colorações

de hematoxilina-eosina, picrossírius, tricrômico PAS.

### **Análise estatística**

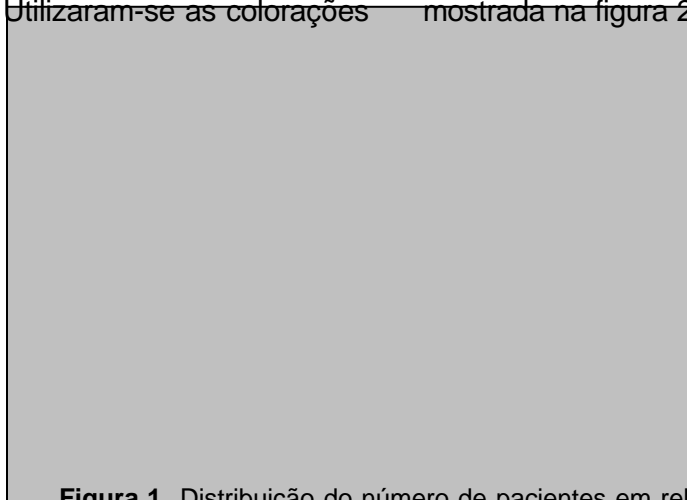
A análise estatística foi feita através do método de Kruskal-Wallis para comparação do marcador sérico com o escore histológico de fibrose, com  $P < 0,05$  e Teste de Correlação de Spearman para avaliar a relação entre o grau de fibrose e os níveis séricos dos marcadores.

Foram calculados a sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo para avaliar a possível eficácia do PIIIP como teste marcador de fibrose. Para determinar a significância, foram calculados intervalos de confiança de 95% através da distribuição quadrática de Fleiss. A estimativa do efeito foi determinada pelo odds ratio (OR) com seus intervalos de confiança calculados pelo método proposto por Cornfield.

### **Resultados**

A análise histológica demonstrou ausência de fibrose (Knodell 0) em quatro pacientes, expansão fibrose portal (1) em 11, expansão porta-porta (2) em 20 e cirrose (4) em três (figura 1).

Em relação ao PIIIP, no grupo A (5 a 40 semanas) 11 pacientes tiveram níveis elevados, 16 normais e sete diminuídos; no grupo B (41 a 60 sem) um paciente teve nível diminuído; e no grupo C (61 a 104 sem) dois pacientes tiveram níveis diminuídos e um elevado. A correlação do PIIINP com grau histológico de fibrose é mostrada na figura 2.

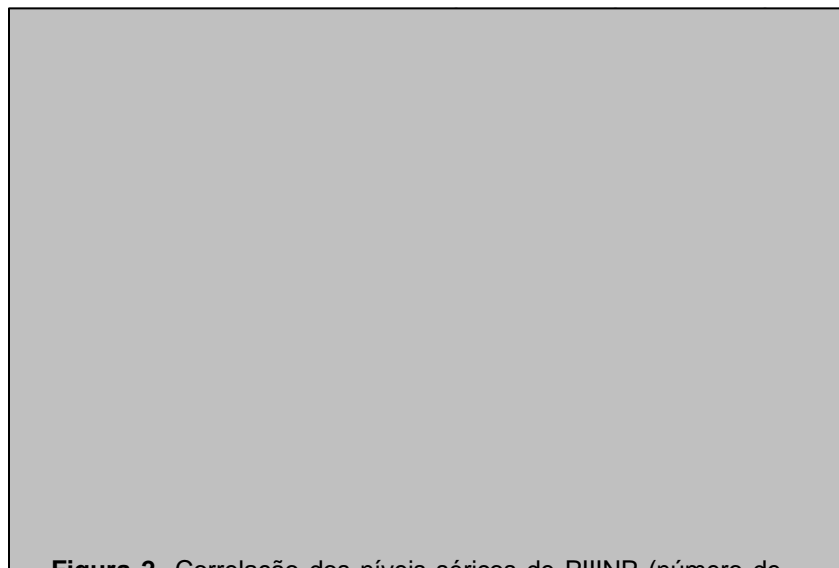


**Figura 1.** Distribuição do número de pacientes em relação ao grau de fibrose encontrado.

**Tabela 1.** Níveis séricos de PIIP e AH e grau de fibrose dos pacientes analisados, com diagnósticos e idade em semanas

Paciente	Sexo	Idade	Diagnóstico	Fibrose <sup>e</sup>	PIIP <sup>d</sup>
01	F	6m	Glicogenose	1	21,8
02	F	3m	Glicogenose	0	40,9
03	M	1a2m	FHC <sup>a</sup>	2	14,8
04	M	7m	AVBEH <sup>b</sup>	2	37,7
05	F	1m	Hepatite Neonatal	1	39,9
06	M	4m	AVBEH <sup>b</sup>	2	135
07	M	3m	Hepatite Neonatal	1	157
08	F	3m	AVBEH <sup>b</sup>	2	230
09	M	3m	Hepatite Neonatal	1	48,7
10	M	4m	Colestase	0	129
11	M	4m	Hepatite Neonatal	0	38,3
12	F	3m	AVBEH <sup>b</sup>	2	246
13	F	8m	Glicogenose	2	40,8
14	M	1a 8m	D1AT <sup>c</sup>	2	33,6
15	M	3m	Hepatoblastoma	2	63,0
16	F	4m	Cirroze biliar	4	44,5
17	M	3m	AVBEH <sup>b</sup>	2	100,5
18	M	2m	Hepatite Neonatal	0	150
19	F	3m	AVBEH <sup>b</sup>	2	69,0
20	F	7m	Cirroze biliar	4	31,1
21	M	3m	Hepatite Neonatal	1	30
22	M	3m	Atrofia VB	2	115,5
23	M	2m	AVBEH <sup>b</sup>	1	41,4
24	M	57d	AVBEH <sup>b</sup>	1	35,9
25	M	4m	AVBEH <sup>b</sup>	2	14,4
26	M	70d	Cir Criptog	1	43,1
27	M	4m	Hepatite Neonatal	1	247
28	F	3m	AVBEH <sup>b</sup>	2	29,3
29	M	3m	S. Alagille	2	59,4
30	M	2 a 2m	Fibrose	1	13,0
31	F	1a 10m	Hepatoblastoma	2	9,6
32	M	3m	Hepatite Neonatal	1	41,0
33	M	2m	Hepatite Neonatal	2	36,3
34	F	10m	AVBEH <sup>b</sup>	2	23,1
35	F	9m	Cirroze	4	28,2
36	F	8m	AVBEH <sup>b</sup>	2	22,6
37	M	6m	AVBEH <sup>b</sup>	2	33,6
38	M	3m	AVBEH <sup>b</sup>	2	29,7

<sup>a</sup>Fibrose hepática congênita, <sup>b</sup>Atresia de vias biliares extra-hepática, <sup>c</sup>Deficiência de 1-antitripsina <sup>e</sup>Escore de Knodell <sup>d</sup>Valores de PIIP expressos em mg/ml



**Figura 2.** Correlação dos níveis séricos de PIIP (número de pacientes) com o grau de fibrose ( $r = 0,549$ ).

A análise estatística da comparação da fibrose avaliada histologicamente com PIIP teve  $P = 0,549$ . A correlação de Spearman entre os níveis de PIIP e grau de fibrose foi  $r = -0,25$ .

As características dos pacientes avaliados, bem como os valores absolutos do PIIP e grau de fibrose estão discriminadas na tabela 1.

A sensibilidade do PIIP foi de 34,8%, com intervalo de confiança (95 %) de 17,2 a 57,2%, a especificidade foi de 73,3 % com intervalo de 44,8 a 91,1 %. O valor preditivo positivo foi de 66,7 % com intervalo de 35,4 a 88,8 % e valor preditivo negativo de 42,3 % com intervalo de 24 a 62,8 %.

O odds ratio (OR) do PIIP (elevado em relação a normal ou diminuído) para ausência de fibrose e fibrose mínima (Knodell e 1) ou fibrose moderada a cirrose (Knodell 2, 3 e 4) foi de 1,47 (intervalo de 0,35 a 6,13). O OR do PIIP elevado em relação ao normal para os mesmos critérios de fibrose foi de 3,05 (intervalo de 0,57 a 16,19).

## Discussão

A análise histológica usada como padrão ouro para avaliação da fibrose hepática tem limitações técnicas e na interpretação dos resultados. Knodell definiu que a amostra ideal deveria ter mais de 2 cm e 6 espaços porta, sendo isto muitas vezes difícil, principalmente em crianças com biópsia percutânea (20). O fragmento obtido com a agulha de Menghini equivale a  $\pm 1/63.000$  do volume do fígado de um adulto, e certamente não reflete as alterações do todo. Com isto, o que se pode dizer sobre o grau de fibrose de um fragmento analisado reflete a uma determinada área, inferindo-se que o restante tenha características semelhantes (21). A utilização do escore de Knodell para avaliação histológica demonstrou em estudos anteriores que a concordância para identificação da fibrose é bem satisfatória, tendo boa reprodutibilidade inter-observador, mesmo em relação a métodos mais descritivos, nos quais

**Tabela 2.** Descrição dos valores de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) dos níveis séricos de PIIP como marcador de fibrose hepática.

	Valor (%)	Intervalo de confiança
S	34,8%	[17,2-57,2]
E	73,3%	[44,8-91,1]
VPP	66,7%	[35,4-88,8]
VPN	42,3%	[24,0-62,8]

as características quantitativas ainda não estão bem estabelecidas (4,22).

A necessidade da identificação de marcadores não invasivos, que possam ser repetidos com frequência, permitindo acompanhar a evolução do quadro, e que representem mais uniformemente os achados hepáticos, tem levado ao estudo de diversos componentes da matriz, tentando encontrar algum com alta especificidade e sensibilidade(22,23).

Em estudos anteriores, o PIIIP teve correlação variada com o grau de fibrose hepática, tendo demonstrado significância em pacientes adultos, em graus que variam de 40 a 60% de sensibilidade e 65 a 80% de especificidade (24). Como os propeptídeos derivam tanto da neossíntese do colágeno como da degradação do colágeno maduro, o PIIIP parece estar mais associado com fibrogênese e processos inflamatórios e não com a extensão da fibrose. Também pode estar aumentado em algumas doenças extra-hepáticas como artrite reumatóide, escleroderma, doença pulmonar fibrosante bem como com exercício (2). Em outros estudos, está indicado como marcador de sobrevida (25).

Em crianças, diferente dos adultos, pode-se encontrar níveis elevados de PIIIP naqueles sem hepatopatia, relacionados com crescimento; bem como pode-se observar graus avançados de fibrose com valores séricos normais do peptídeo. Também pode-se encontrar valores diminuídos por desaceleração do crescimento relacionado a doença hepática ou a imunoterapia (2). Trivedi demonstrou em crianças com cirrose da índia um aumento dos níveis de PIIIP, mas sem relação com os achados histológicos hepáticos (26). Niemela sugere que a técnica de radioimunoensaio utilizada poderia não diferenciar os três peptídeos aparentemente diferentes relacionados a processos distintos do tecido conjuntivo (25), contudo a melhora da técnica de radioimunoensaio permitiu uma melhor acurácia (13,25).

Este estudo confirmou a grande variabilidade dos valores de PIIIP em lactentes, já demonstrada previamente. Foram observados valores elevados em 31,5% de valores elevados mas sem correlação com o grau de fibrose por biópsia ( $P = 0,549$ ).

Vários autores utilizaram marcadores séricos, principalmente o PIIIP e ácido hialurônico em estudos com pacientes com cirrose biliar primária, sendo que a análise destes mostrou-se inconclusiva em relação a utilização de marcadores séricos (22,23). Em alguns estudos houve correlação entre PIIIP e AH com o grau de fibrose em adultos (12,22), mas não encontrou-se correlação com achados em hepatite (12), nem entre a B e C (13). Contudo houve aumento sérico destes marcadores, indicando aumento do metabolismo do tecido conjuntivo (12,13).

No nosso meio, Camacho et al observaram que doadores de sangue com anti-HVC +, analisando achados histológicos de hepatite crônica e fibrose e dosando transaminases, PIIIP e ácido hialurônico mostrou significância do PIIIP com relação a fibrose e hepatite crônica, o que não foi demonstrado com relação aos outros dois dados analisados (27).

Fatores inflamatórios como hormônios e citocinas dificultam a avaliação dos marcadores séricos, pois ativam a "cadeia" da fibrogênese, sendo liberados por fatores distintos de lesão hepática, como o interferon e fator necrose tumoral b (8).

Nesta amostra, os valores encontrados para sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo demonstraram não ser este um teste confiável. O OR mostrou valores baixos e com intervalo de confiança muito elástico, o que dificulta a sua utilização.

Concluimos que a avaliação histológica permanece como método de escolha para monitorização da fibrose hepática, apesar de suas limitações. Em relação ao PIIIP em lactentes, mais estudos envolvendo outros marcadores séricos devem continuar a ser desenvolvidos, melhorando os métodos laboratoriais e buscando agentes séricos, mais específicos e que se correlacionem melhor com a histologia, principalmente em crianças.

## Referências

1. Sherlock S. Cirrhosis hepatic. Disease of the liver and biliary system. 9° edition, 1998;357-69.
2. Plebani M, Burlina A. Biochemical markers of hepatic fibrosis. Clin Biochem 1991;24:219-39.
3. Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in

- normal and fibrotic liver: Collagens and glycoproteins. *Sem Liver Dis* 1990;10:1-10.
4. Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, Chevallier M, Degott C, Deugnier Y, et al. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20(1):15-20.
  5. Tsukamoto H, Matsuoka M, French SW. Experimental models of hepatic fibrosis: a review. *Sem Liv Dis* 1990;10(1):56-65.
  6. Arthur MJP. Matrix degradation in the liver. *Sem Liv Dis* 1990;10(1):47-55.
  7. Bucher NLR, Robinson GS, Farmer SR. Effects of extracellular matrix on hepatocyte growth and gene expression: implications for hepatic regeneration and the repair of liver injury. *Sem Liv Dis* 1990;10(1):11-9.
  8. Friedman S. Cellular sources of collagen and regulation of collagen production in liver. *Sem Liv Dis* 1990;10(1):20-9.
  9. Gressner AM, Bachem MG. Cellular sources of noncollagenous matrix proteins: Role of fat-storing cells in fibrogenesis. *Sem Liv Dis* 1990;10(1):30-46.
  10. Biagini G, Ballardini G. Liver fibrosis and extracellular matrix. *J Hepatology* 1989;8:115-24.
  11. Kleman J, Giry-Lozingue C, Van der Rest M. Diversity and modularity of extracellular matrix macromolecules at the gene and protein levels. *J Hepat* 1995;22(Suppl 2):3-9.
  12. Trivedi P, Cheesaman P, Portmann B, Hegarty J, Mowat AP. Variation in serum type III procollagen peptide with age in healthy subjects and its comparative value in the assessment of disease activity in children and adults with chronic active hepatitis. *Eur J Clin Invest* 1985;15:69-74.
  13. Flier JS, Underhill LH. The cellular basis of hepatic fibrosis - Mechanisms and treatment strategies. *N Eng J Med* 1993;328(25):1828-35.
  14. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders (Review). *N Eng J Med* 1979;301:13-23.
  15. Guéchet J, Poupon RE, Giral P, Balkau B, Giboudeau J, Poupon R. Relationship between procollagen III aminoterminal propeptide and hyaluronan serum levels and histological fibrosis in primary biliary cirrhosis and chronic viral hepatitis C. *J Hepatology* 1994;20:388-93.
  16. Murawaki Y, Ikuta Y, Nishimura Y, Koda M, Kawasaki H. Serum markers for connective tissue turnover in patients with chronic hepatitis and chronic hepatitis C: a comparative analysis. *J Hepat* 1995;23:145-52.
  17. Risteli J, Niemi S, Trivedi P, Mäentausta O, Mowat AP, Risteli L. Rapid equilibrium radioimmunoassay for the amino-terminal propeptide human type III procollagen. *Clin Chem* 1988;34(1):715-18.
  18. Trivedi P, Risteli J, Risteli L, Hindmarsh PC, Brook CGD, Mowat AP. Serum concentrations of the type I and III procollagen propeptides as biochemical markers of growth velocity in healthy infants and children with growth disorders. *Ped Res* 1991;30(3):276-80.
  19. Torrs-Salinas M, Pares A, Caballeria J, et al. Serum procollagen type III peptide as a marker of hepatic fibrogenesis in alcoholic patients. *Gastroent* 1986;90:1241-6.
  20. Knodell KG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-35.
  21. Feldmann G. Critical analysis of methods used to morphologically quantify hepatic fibrosis. *J Hepat* 1995;22(Suppl 2):49-54.
  22. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
  23. Ramadori G, Zohrens G, Manns M. Serum hyaluronate and type III procollagen aminoterminal propeptide concentration in chronic liver disease. Relationship to cirrhosis and disease activity. *Eur J Clin Invest* 1991;20:323-30.
  24. Trinchet JC. Clinical use of serum markers of fibrosis in chronic hepatitis. *J Hepatology* 1995;22(Suppl 2):89-95.
  25. Niemelä O, Risteli L, Sotaniemi EA, Stenbäck, Risteli J. Serum basement membrane and type III procollagen-related antigens in primary biliary cirrhosis. *J Hepat* 1988;6:307-14.
  26. Trivedi P, Risteli J, Risteli L, Tanner S, Bhawe S, Pandit AN, et al. Serum Type III procollagen and basement membrane proteins as noninvasive markers of hepatic pathology in Indian childhood cirrhosis. *Hepat* 1987;7(6):1249-53.
  27. Camacho V. Relação entre as concentrações séricas de pró-colágeno tipo III e ácido hialurônico com os achados histológicos de fígado em doadores de sangue portadores do anti-VHC. Porto Alegre, 1997.

## Fibrobroncoscopia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: perfil do paciente e técnicas

Luís E. Ulrich<sup>1</sup>, Luís G. Gestrich<sup>1</sup>, Luiz F. Osowski<sup>1</sup>, Marcelo B. de Sousa<sup>1</sup>, Marcelo G. de Oliveira<sup>1</sup>, Marcelo I. Klein<sup>1</sup>, Rogério G. Xavier<sup>1</sup>

*OBJETIVO: O presente estudo baseia-se no fato de que o número de indicações para a realização de fibrobroncoscopias vêm aumentando em nosso meio. Como as instituições que recebem a maior demanda de indicações para o uso deste procedimento são os hospitais universitários, objetivou-se uma avaliação do procedimento e da população submetida ao exame.*

*MATERIAL E MÉTODOS: No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante o ano de 1995, 431 pacientes foram submetidos à fibrobroncoscopia. Os exames foram realizados com aparelhagem adequada, sob sedação consciente, anestesia local e monitorização dos sinais vitais. Os dados foram coletados de prontuários médicos.*

*RESULTADOS: O principal método de coleta foi o lavado broncoalveolar, realizado em cerca de 50% dos exames. Dentre as co-morbidades associadas à doença primária, sobressaiu-se a doença pulmonar obstrutiva crônica, com 26%. Foram de caráter eletivo 90% das indicações, sendo que do total de indicações 73% eram pacientes do sexo masculino. A prevalência da síndrome de imunodeficiência adquirida foi de 26%.*

*DISCUSSÃO: Há algum tempo atrás, o perfil das indicações para fibrobroncoscopia se restringia à investigação das neoplasias pulmonares, hemoptises e remoção de corpo estranho. Na atualidade, houve uma ampliação significativa no espectro dessas indicações, inclusive com novas aplicações.*

*Unitermos: Fibrobroncoscopia; hemoptise; indicações; carcinoma; vias de introdução.*

### **Fiberoptic bronchoscopy at Hospital de Clínicas de Porto Alegre: patient profile and techniques**

*OBJECTIVE: The present study bases on the fact that the number of indications for the fiberoptic bronchoscopy accomplishment comes half increasing in our hospital. As the institutions that receive the largest demand of indications for the use of this procedure are the university hospitals, we decided for an evaluation of this procedure and the population submitted to the exam.*

*MATERIALS AND METHODS: At the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 431 patients were submitted to the fiberoptic bronchoscopy exam during the year of 1995. The exams were accomplished with appropriate equipment, under conscious sedation, local anesthesia and measurement of the vital signs. The data were collected of medical records.*

*RESULTS: The main collection method was bronchoalveolar lavage, accomplished in*

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Luiz Felipe Osowski, Rua Balduino Roehrig, 345, Três Figueiras, CEP 91330-140, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-338.3062. e-mail: osowski@portoweb.com.br

*about 50% of exams. About the comorbidity associated to primary disease, it stood out chronic obstructive lung disease, with 26%. 90% of the indications were of elective character, and 73% of the total of indications were patients of masculine sex. The prevalence of acquired immunodeficiency syndrome was 26%.*

*DISCUSSION: Some time ago, the profile of indications for fiberoptic bronchoscopy was limited to investigation of lung carcinomas, hemoptysis and removal of strange body. At the present time, there was a significant amplification in the spectrum of those indications, besides with new applications.*

*Key-words: Fiberoptic bronchoscopy; hemoptysis; indications; carcinoma; introductinal way.*

Revista HCPA 1998;18 (3):296-301

## Introdução

O protótipo do fibrobronoscópio foi desenvolvido na década de 60, tendo sido apresentado, pela primeira vez, por Ikeda, no Congresso Mundial de Broncoesofagologia, em 1968 (1). Atualmente, o número de procedimentos fibrobronoscópicos estaria aumentando de acordo com a inclusão de novas categorias de indicação para o exame, devendo ser levados em conta também os principais propósitos da instituição assistencial (2). As principais variáveis observadas têm sido a realização do exame em serviços de emergência, centros de tratamento intensivo ou em pacientes imunodeprimidos, secundariamente à síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), tratamento oncológico ou transplantes (3,4).

O objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil da população que atualmente vem sendo submetida à fibrobroncoscopia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), os métodos diagnósticos bronoscópicos mais utilizados, bem como as eventuais complicações do procedimento e sua repercussão na morbidez e mortalidade dos pacientes em estudo.

## Material e métodos

No que diz respeito à avaliação do perfil dos pacientes examinados, foram incluídos os dados referentes a sexo, idade, hábito tabagista e presença ou não de AIDS. Quanto ao método de avaliação diagnóstica, observaram-se as vias de introdução do fibrobronoscópio, o caráter da indicação do exame, as indicações para o exame

e os métodos de coleta do material observado. As co-morbidades mais associadas às doenças investigadas e a segurança do exame empregado também foram avaliadas.

Analisou-se, retrospectivamente, por meio de revisão de registros em prontuário, exames fibrobronoscópicos realizados no HCPA, no ano de 1995, em pacientes de ambos os sexos e qualquer idade. O caráter para indicação do exame poderia ser tanto eletivo quanto emergencial. Os exames ocorreram no Centro Cirúrgico Ambulatorial (CCA) ou no Centro de Tratamento Intensivo Clínico-Cirúrgico (CTICC) do HCPA, utilizando videobronoscópios Pentax VB-1530 ou VB-1830 (Tóquio, Japão) e fibrobronoscópios flexíveis Olympus BF tipos P20 1T20 ou 3C20 (Tóquio, Japão).

Todos os pacientes foram orientados a permanecer em jejum por no mínimo 8 horas antes do exame. Em todos os procedimentos realizados, a saturação de oxigênio ( $O_2$ ) dos pacientes foi monitorizada através da oximetria de pulso contínua não-invasiva, sendo usado  $O_2$  suplementar através de cateter nasal durante todos os exames. Nos pacientes em ventilação mecânica, a fração inspirada de  $O_2$  foi elevada a 1, antes do início do procedimento.

Foi utilizada sedação consciente pela administração endovenosa de midazolam (1-15mg), diazepam (em pacientes com história de alcoolismo, devido ao metabolismo acelerado do midazolam) ou petidina, em caso de agitação ou tosse excessiva. A sedação é de supra importância no que diz respeito à tranquilidade do paciente no decorrer do procedimento, visto que estes fármacos são notoriamente descritos

como bons ansiolíticos. A anestesia local foi procedida com solução spray de lidocaína a 1%, com ou sem adrenalina, diretamente dirigida à orofaringe ou através do canal do fibrobroncoscópio. A anestesia local é fundamental para a realização do exame, já que se trata de um procedimento que pode provocar tosse, vômito e desconforto devido a presença da fibra óptica na orofaringe, que desencadeia reflexos fisiológicos relacionados àqueles sintomas.

A introdução do fibrobroncoscópio, após sedação e anestesia local realizadas, é usualmente feita pelas vias nasal e oral. Menos comumente, pode acontecer através de tubo oro-traqueal (TOT) ou pela traqueostomia. As técnicas de colheita das amostras para os diversos exames incluíram: lavado broncoalveolar (BAL), pela instilação de 5 a 6 alíquotas de 20 ml de solução salina estéril aquecida a 37°C, com retorno considerado satisfatório quando maior que 40% do volume de solução injetado; lavado, escovado e biópsia brônquica, e biópsia pulmonar broncoscópica ou transbrônquica.

## Resultados

Foram analisados, no total, 431 exames fibrobroncoscópicos. Os resultados obtidos foram referentes à frequência das idades, do sexo, da presença de tabagismo e AIDS nos pacientes submetidos ao exame; do caráter de indicação do procedimento, das vias de introdução do fibrobroncoscópio, das indicações diagnósticas e dos métodos empregados na colheita do material.

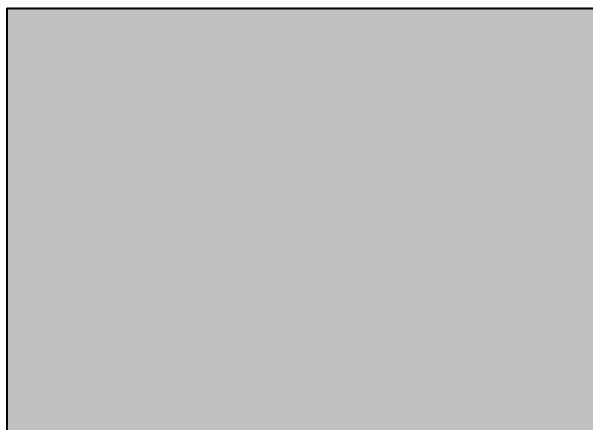
Quanto às idades, verificou-se nesta população, idade mínima de 1 ano, máxima de 97 anos, sendo a média de 51,5 e estando 75% dos pacientes acima dos 38 anos. A prevalência maior foi do sexo masculino, com 73% (figura 1). A prevalência de tabagismo encontrada em ambos os sexos foi de 74% (figura 2); a de AIDS foi de 26% (figura 3).

O caráter da indicação para o exame foi eletivo em 90% das vezes, sendo minoria o caráter emergencial 10% (figura 4). Das vias de introdução do aparelho, a nasal foi a mais usada (figura 5).

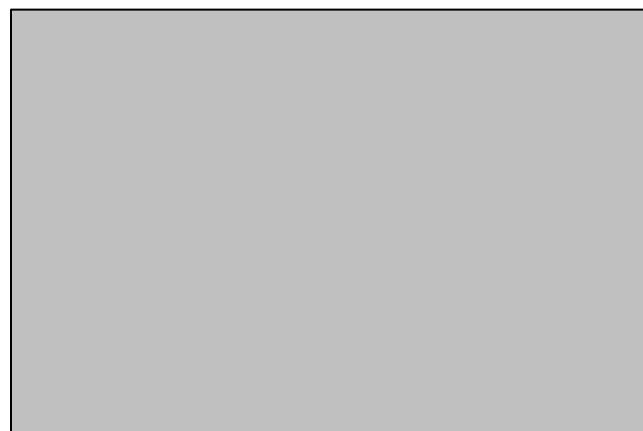
No que diz respeito às indicações para a realização da broncoscopia, observou-se maior

prevalência para consolidações, infiltrações, nódulos ou massas (figura 6).

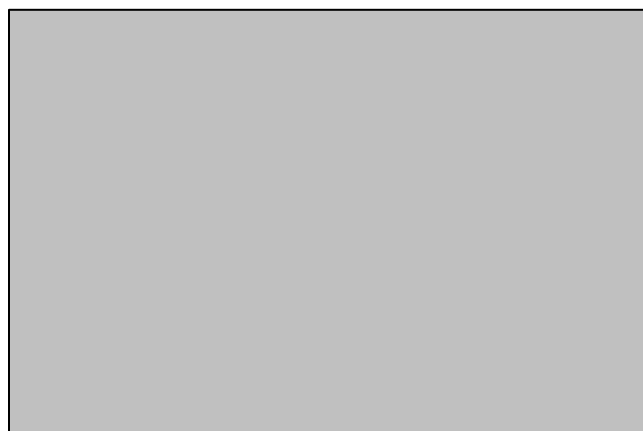
Dos métodos de colheita, o lavado broncoalveolar foi o mais utilizado, sendo responsável por mais da metade do material coletado. Porém, a biópsia brônquica, a biópsia



**Figura 1.** Frequência dos sexos.



**Figura 2.** Frequência de tabagismo entre os pacientes da amostra estudada.



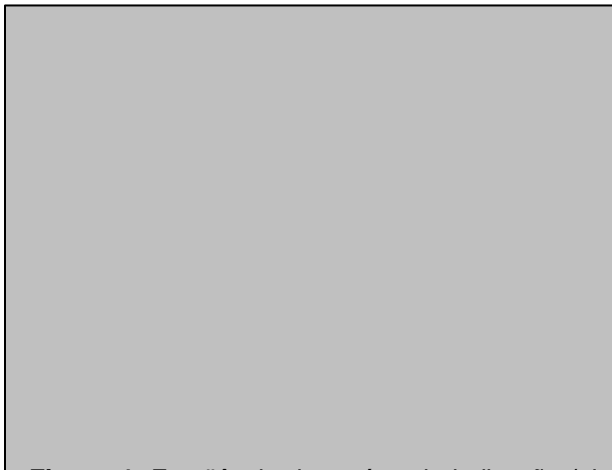
**Figura 3.** Presença de AIDS nos pacientes avaliados



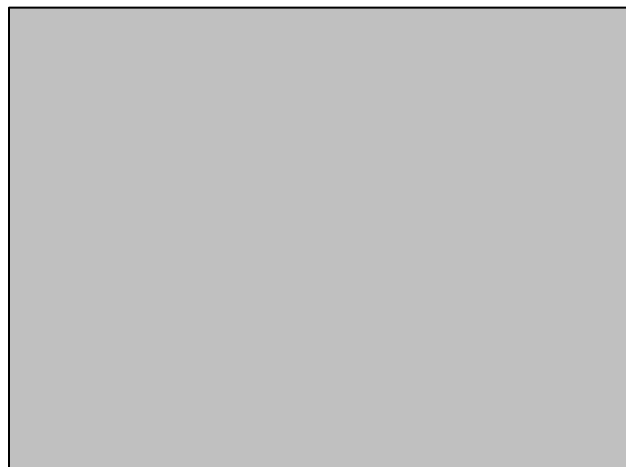
transbrônquica e o lavado brônquico também foram bastante utilizados (figura 7).

Foi também analisada a prevalência de comorbidades, verificando-se que a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (26%),

desconhecidas e remoção de corpos estranhos. Atualmente, há uma ampliação no espectro de indicações (2,5,6). Tal afirmativa, inferida da literatura, é corroborada por nossos resultados quanto à prevalência das indicações



**Figura 4.** Frequência do caráter da indicação (eletivo ou emergencial) para a realização do exame.

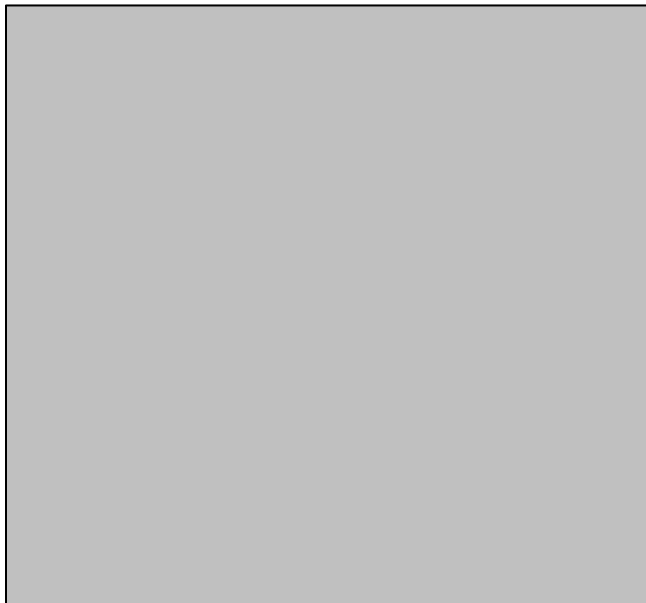


**Figura 5.** Frequência das vias de introdução do fibroscópio para o procedimento.

cardiopatias (15%), hipertensão arterial sistêmica (HAS) (10%) e diabetes melito (9%) foram as mais frequentes (figura 8). A incidência de complicações, que incluíram queda na saturação de O<sub>2</sub> (abaixo de 89%), sangramento, pneumotórax, broncoespasmo e tosse (sendo todos tratados) foi de 4,6%. Não foram observados êxitos letais.

## Discussão

Até a década passada (3,4), o perfil das indicações para fibrobroncoscopias restringia-se a neoplasias pulmonares, hemoptises de causas

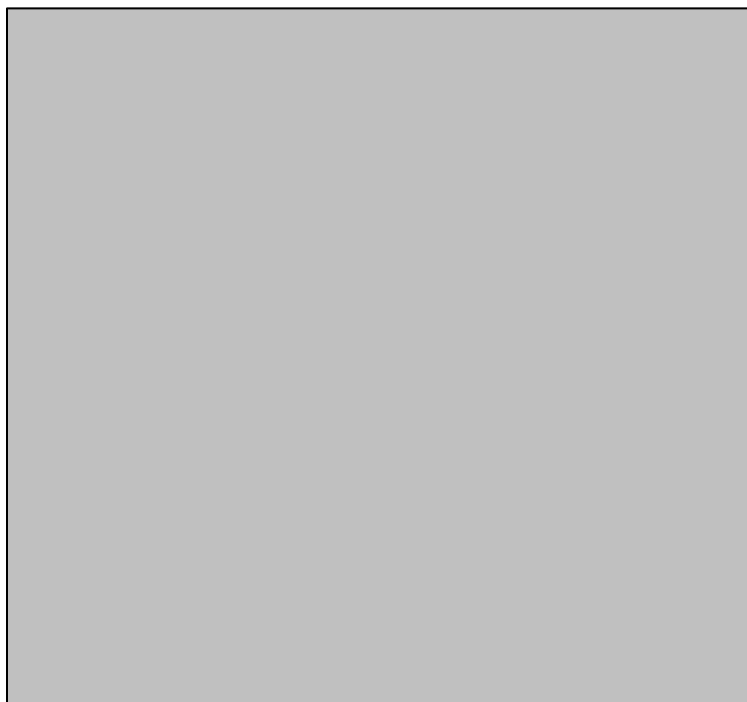


**Figura 6.** Frequência das indicações para exame.  
Nódulo/Mas.: nódulo ou massa pulmonar;  
C.Estranho: corpo estranho;  
Est.CA Bron.: estadiamento de carcinoma brônquico

diagnósticas, sendo mais frequentes as consolidações, infiltrações e nódulos ou massas. É importante ressaltar que o nosso estudo dedicou-se somente às indicações diagnósticas baseadas em estudos radiológicos sugestivos de patologias, ou seja, indicar a fibrobroncoscopia para coleta de material a ser examinado por citopatologia, microbiologia ou anatomopatologia. As indicações terapêuticas, que têm finalidade curativa, como o manejo de hemoptises, não foram por nós avaliadas.

A aplicação da fibrobroncoscopia no diagnóstico das doenças infecciosas é crescente (7). Não somente pelo fato de ser um método confiável neste sentido, mas pelo fato de existirem cada vez mais doenças que proporcionam um estado de imunossupressão, seja pela sua virulência ou pelo tratamento requerido.

O principal método de coleta foi o lavado broncoalveolar com 50,5%. Saliente-se ainda a alta prevalência de tabagismo (74%), DPOC (26%), AIDS (26%), cardiopatias (15%) e diabetes

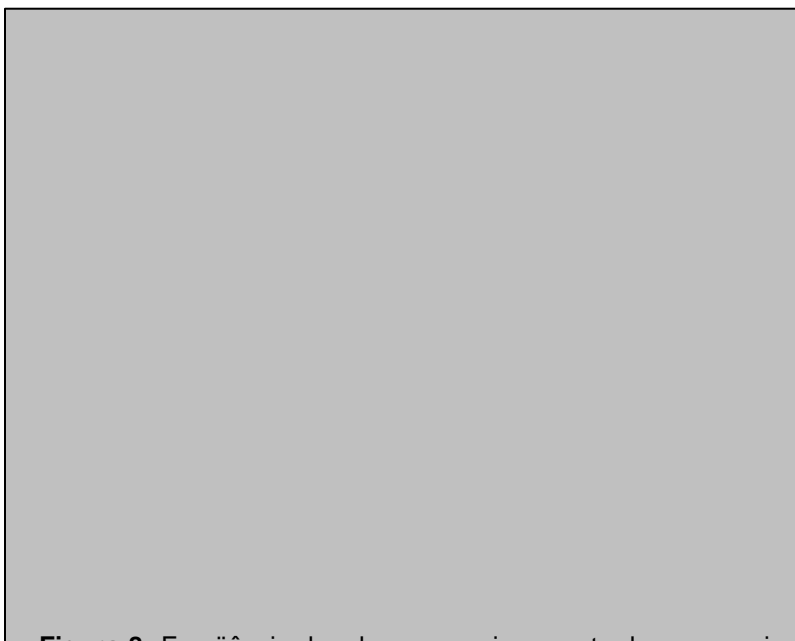


**Figura 7.** Frequência dos métodos de colheita do material.  
LB ou Aspirado: lavado brônquico ou aspirado brônquico.

melito (9%). Estes dados colaborariam no estabelecimento dos grupos de diagnóstico, bem como na determinação do risco relativo a cada grupo. Assim, nos pacientes tabagistas haveria maior risco de sedação do sistema nervoso central durante o procedimento, estando

indicado, na atualidade, o uso de antagonista dos benzodiazepínicos (flumazenil) (8,9).

O perfil do paciente examinado no HCPA se assemelharia ao registrado em outros hospitais-escola (2,4,8): um paciente do sexo masculino, a partir da quarta década de vida,



**Figura 8.** Frequência das doenças mais encontradas nos pacientes submetidos ao exame. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; CAR: cardiopatia; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; IR: insuficiência renal; DCV: doença cardiovascular; HPP: hepatopatia; DD: drogadição.

com hábitos tabagistas e que apresenta uma dessas co-morbidades importantes doença cardiovascular DPOC ou doença metabólica. Este perfil demonstra algumas peculiaridades quanto ao hábito do paciente (fumar ou não) a faixa etária em que se encontra e circunstâncias relacionados às condições de saúde.

A mortalidade nula e a morbidez de 4,6% demonstram um nível de segurança aceitável para o procedimento, comparável ao observado na literatura (6,8). Durante o procedimento, a saturação de O<sub>2</sub> está sujeita a variações a partir da passagem do instrumento pela glote. São aceitáveis quedas até 89% de saturação do O<sub>2</sub>. Quando ocorre queda de até 20% além do limite inferior considerado aceitável (89%), o uso de O<sub>2</sub> durante o exame (3-5 litros/minuto) deverá suplementar a deficiência. Entretanto, quedas maiores durante o exame deverão ser impedidas pela estimulação do paciente, aumento da oferta inspirada de O<sub>2</sub>, uso de inibidores dos benzodiazepínicos ou suspensão do exame.

Assim, os dados analisados no estudo permitem inferir que, tomadas as medidas preventivas inerentes a uma boa técnica, a fibrobroncoscopia é um método diagnóstico eficaz e seguro. A avaliação do presente estudo demonstrou o perfil populacional e técnico dos exames realizados. É esperado que este retrato da população examinada sirva para auxiliar o planejamento e estabelecimento de rotinas diagnósticas e para aprimoramento do método.

## Referências

1. Ikeda S, Yawai, N, Ishikawa S. Flexible bronchofiberscope. *Keio J Med* 1968;17:1-133.
2. Rodrigues JC, Feinsilver SH. Feinsilver, SH, Fein AM, editors. Indications and contraindications for fiberoptic bronchoscopy. *Textbook of Bronchoscopy*. Baltimore: Williams&Wilkins; 1995;3-10
3. Henn LA, Mezzari D, Xavier RG, et al. Avaliação dos cem primeiros exames através da fibrobroncoscopia realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA e Fac Med UFRGS* 1981;1:23-8.
4. Dreisin RB, Albert RK, Talley PA, et al. Flexible fiberoptic bronchoscopy in the teaching hospital. *Chest* 1978;74:144-9.
5. Utz JP, Prakash UBS. Prakash UBS, editor. Indications and contraindications to bronchoscopy. *Bronchoscopy*. New York: Raven Press; 1995.
6. Watanabe S, Sawai S, Hanawa T, et al. Clinical experience with electronic videoendoscopy in tracheobronchial diseases. *J Bronchology* 1997;4:48-51.
7. Chastre J, Trouillet JL. The role of bronchoscopy in the diagnosis of nosocomial bacterial infections. *J Bronchology* 1997;4:54-67.
8. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995;107:430-2.
9. Montravers P, Guzit R, Dombret MC, et al. Cardiopulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Chest* 1993;104:1541-7.

## A placa ductal e a organização do sistema biliar intra-hepático

Jorge L. dos Santos<sup>1</sup>, Aristóteles de A. Pires<sup>1</sup>, Themis R. da Silveira<sup>3</sup>

*Os autores estudam a placa ductal e a sua relação com o desenvolvimento do sistema biliar intra-hepático. Alguns aspectos deste processo são destacados, como a formação e a relação temporal da placa ductal com os diversos estágios de formação do sistema biliar. É salientado o papel de marcadores imunohistoquímicos, como as citoqueratinas, no estudo e na compreensão do desenvolvimento embriológico hepato-biliar. A compreensão destes aspectos é importante para entender a gênese de algumas entidades patológicas que acometem a via biliar, como a atresia biliar e a fibrose hepática congênita.*

*Unitermos: Placa ductal; embriologia do sistema biliar; atresia biliar; fibrose hepática congênita.*

### **The ductal plate and the organization of the intra-hepatic biliary system**

*The authors study the ductal plate and its relationship to the development of the intra-hepatic biliary system. Some aspects of the process are highlighted, such as ductal plate formation and its temporal relationship to several stages in the formation of the biliary system. The authors emphasize the role of immunohistochemistry markers, such as cytokeratines, in the study and understanding of hepato-biliary embryological development. The comprehension of these aspects is important for the understanding of the genesis of some pathological entities which affect the biliary tract, such as biliary atresia and congenital fibrosis.*

*Key-words: Ductal plate; biliary system embryology; biliary atresia; congenital hepatic fibrosis.*

Revista HCPA 1998;18 (3):302-10

### **Introdução**

Há três teorias básicas para explicar a formação do sistema biliar intra-hepático (1). A primeira propõe que todo esse sistema provém do contato entre os hepatócitos, organizados sob a forma de placa ductal, com o mesênquima periportal. A segunda sugere que o sistema intra-

hepático se origina a partir da invaginação dos ductos extra-hepáticos pré-existentes (2). A terceira engloba essas duas teorias iniciais, sugerindo que o sistema intra-hepático provém tanto da invaginação de ductos extra-hepáticos pré-existentes como também dos hepatócitos (3). Embora alguns estágios deste desenvolvimento ainda permaneçam

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Aristóteles de A. Pires, Rua Dona Eugênia, 75/404, CEP 90610-220, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone:+55-51-321.1480.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Departamento de Pediatria e Puericultura, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Unidade de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

desconhecidos, sabe-se que a formação da placa ductal, a sua remodelagem e a organização em ductos biliares configuram etapas imprescindíveis neste processo (4). Alterações na formação da placa ductal e sua organização em ductos maduros são englobadas em um termo amplo denominado de “malformação da placa ductal” (MFPD) (3-4). Já foi proposto que alterações neste processo podem explicar algumas hepatopatias. Desmet postulou que variações de MFPD resultariam em um amplo espectro de doenças dos ductos biliares intra-hepáticos, especialmente em casos de AVBEH e fibrose congênita (5).

Serão estudados alguns aspectos básicos da formação do sistema biliar intra-hepático, enfatizando-se a origem e a importância da placa ductal neste desenvolvimento.

### **Placa ductal e organização do sistema biliar intra-hepático**

Durante o desenvolvimento embriológico do fígado humano, uma estrutura chamada de divertículo hepático origina-se como um grupo de células primitivas que crescem na borda crânio-ventral do intestino primitivo. Estas células precursoras originam-se do endoderma da parede ventral do intestino primitivo. O divertículo hepático cresce em direção ao septo transversal, e já está presente por volta da quarta semana de gestação (5). O cordão hepatocitário é composto por células imaturas que penetram no mesênquima do septo transversal, o qual dá origem aos elementos conectivos, o estroma hepático. A porção cranial do divertículo hepático origina os hepatoblastos, células precursoras dos hepatócitos, enquanto que a porção caudal, o ducto hepático comum, o ducto cístico e a vesícula biliar (4-5).

Tanto os hepatoblastos como as células precursoras do epitélio biliar são originadas de células bipotenciais (6). Essas células progenitoras diferenciam-se de acordo com a interação delas com o mesênquima circunjacente. Aquelas células que interagem mais intensamente com o tecido conectivo diferenciam-se em células com características da via biliar (6,7,8).

Os hepatoblastos migram entre os

sinusóides em processo de desenvolvimento e estabelecem a estrutura do parênquima hepático (8). Em torno da oitava a nona semana de gestação, uma população de hepatócitos adjacentes aos maiores ramos da veia porta, em contato com o mesênquima periportal, transforma-se em células epiteliais cubóides chatas, as quais desenvolvem expressão imunohistoquímica de ducto biliar (1,5,8). Esses hepatócitos são organizados na forma de uma bainha cilíndrica periportal, que, em alguns pontos, é duplicada, originando, desse modo, uma estrutura bilaminada e cilíndrica com lúmen em forma de fenda, que foi denominada placa ductal por Hammar et al (2). O mesmo processo ocorre em outros segmentos portais, e, como resultado, as várias ramificações da veia-porta, desde o hilo até a periferia hepática, são cingidas por placas ductais em processo de formação (8, 9).

Aproximadamente na décima segunda semana de gestação, o desenvolvimento continua com a remodelagem da placa ductal no sentido de individualizar as estruturas ductais (9). As células de algumas porções da placa ductal começam a separar-se do anel inicial e migram para dentro do mesênquima periportal, tomando gradualmente a forma de cordões e túbulos (10).

A remodelagem é um processo complexo que envolve a “seleção” de algumas porções da placa ductal (10). É necessário, portanto, que ocorra uma ação conjunta entre parênquima e mesênquima, para que seja obtida a plena maturação da via biliar (7, 10). Os elementos que determinam essa interação ainda não foram estabelecidos, mas postula-se que o contato existente entre aqueles hepatócitos primitivos com o mesênquima periportal seria um estímulo importante para o desencadeamento da formação da placa ductal e a sua posterior organização em estruturas ductais (11).

Estima-se que a partir de 12 semanas de gestação, a bile já está presente em hepatócitos e colangiólos, e neste período as áreas de remodelagem e formação de ductos biliares são infiltradas por eosinófilos, neutrófilos e células mononucleares (11). Por volta da décima oitava semana de vida gestacional, aquelas porções da placa ductal que atingem a maturação completa

**Tabela 1.** Etapas da formação dos ductos biliares intra-hepáticos

Período de desenvolvimento	Estágios de Formação
I) 9-12 semanas de gestação	Placa ductal
II) 13-17 semanas de gestação	Migração das células da placa ductal para o mesênquima (estágio de remodelagem)
III) 18-40 semanas de gestação	Ductos biliares imaturos (estágio de placa ductal remodelada)
IV) Até um ano após o nascimento	Ductos biliares em processo de maturação
V) Acima de um ano de vida	Ductos biliares maduros

Fonte: Terada et al. (Gastroenterology 1995;108:1236-45).

são as que possuem maior condensação de células no mesênquima circunjacente (10, 11). Os túbulos, já no interior do mesênquima, assumem a forma de estruturas semi-circulares, em forma de fenda, com elementos ductais primitivos aderidos, sendo chamados ductos biliares imaturos (9, 11) (tabela 1).

O processo de remodelagem organiza-se em torno dos grandes ramos da veia porta no hilo hepático, estendendo-se em direção à periferia do fígado até os menores ramos vasculares (4, 12). É importante ressaltar que apenas algumas porções da placa ductal amadurecem completamente, enquanto que aquelas não utilizadas para esse fim são desprezadas. Como resultado, a placa ductal é induzida a formar estruturas ductulares, e os elementos não utilizados para essa finalidade são, em grande parte, reabsorvidos (1, 9, 13).

Após o encerramento da remodelagem do segmento selecionado da placa ductal em ducto biliar, as células restantes apresentam-se como anéis descontínuos e grupos lineares de células localizadas nas margens dos espaços-porta. São os chamados "remanescentes da placa ductal" (RPD) (9, 13). Em neonatos, agrupamentos lineares destes RPD são encontrados em torno dos grandes e pequenos espaços-porta. Em crianças maiores, e mesmo em adultos, estes RPD formam grupos isolados, ocasionais, de

células primitivas que podem ser encontradas nas margens dos espaços-porta (13). Especula-se que os RPD sejam fontes da proliferação ductular que ocorre nas hepatobileopatias (14, 15).

### ***Desenvolvimento dos ductos biliares intra-hepáticos***

Podemos dividir o processo de maturação dos ductos biliares intra-hepáticos de acordo com as várias etapas de desenvolvimento, mostradas na tabela 1.

No primeiro estágio (I), os hepatócitos periportais estão organizados sob a forma da placa ductal. A seguir (II), algumas células que compõem a placa ductal organizam-se em estruturas tubulares e começam a migrar para dentro do mesênquima periportal. No estágio III, aqueles cordões tubulares já constituem-se em ductos biliares imaturos, os quais continuam o seu desenvolvimento até atingir a forma de ductos biliares maduros (períodos IV e V) (10).

Aproximadamente na décima oitava semana de gestação, inicia-se a formação dos ductos biliares imaturos, já com uma estrutura tubular definida (9). Esta etapa do desenvolvimento prolonga-se até a quadragésima semana de gestação. Após o nascimento, os ductos biliares imaturos

umentam em tamanho e número, e este processo (de amadurecimento) pode se estender por cerca de 1 ano de vida pós-natal (4, 11).

Em torno da décima primeira semana de gestação, o lúmen do ducto hepático comum já tem comunicação com o lúmen da placa ductal no hilo, através da confluência de várias estruturas tubulares com origem na placa ductal (12). Há, porém, uma sobreposição de estágios de desenvolvimento dos DBIH num mesmo fígado, coexistindo migração de placa ductal junto a pequenos ramos periféricos da veia porta com ductos biliares em fases mais avançadas de amadurecimento nas proximidades do hilo (11, 13, 14) (figura 1).

### ***O papel das citoqueratinas como marcadores dos ductos biliares em formação***

O processo de desenvolvimento da árvore biliar já foi razoavelmente estudado, tanto em humanos (11, 14, 15), como em modelos animais (16). Um dos principais avanços neste campo de pesquisa se deve à associação da microscopia óptica e eletrônica com o método imuno-histoquímico (17).

Este, como se sabe, fundamenta-se no uso de anticorpos monoclonais e/ou policlonais específicos contra determinadas estruturas das células hepáticas e na posterior análise dos padrões histológicos resultantes (18). Através deste método, elucidaram-se vários passos do desenvolvimento embriológico do tecido hepático humano e proporcionou-se a visualização de aspectos da diferenciação celular. São utilizados, na análise, alguns marcadores hepatobiliares, os quais possibilitam a identificação de estruturas hepáticas específicas, como também a sua relação temporal com o restante do desenvolvimento embriológico humano (19). Dentre os vários marcadores, destacam-se as citoqueratinas (17, 19).

As citoqueratinas (CQ) compreendem um grande grupo de estruturas filamentosas intermediárias das células epiteliais, as quais têm a função de manter a arquitetura celular, e que estão presentes em vários tipos de epitélios (18, 19). Moll et al., utilizando método bidimensional de eletroforese, identificaram 19 tipos diferentes

de CQ. Elas podem ser divididas em dois grupos: tipo I (acídico) e tipo II (básico). As CQ são expressas como pares de polipeptídeos constituídos dos dois tipos (I e II). Todo epitélio humano pode ser classificado de acordo com a expressão de CQ específicas a um determinado tecido (20). A importância das CQ para o estudo embriológico reside no fato de que anticorpos específicos, monoclonais ou não, contra CQ, podem ser identificados através do método imuno-histoquímico ao longo das etapas de desenvolvimento (18-20). Assim, baseando-se na análise dos padrões imunohistoquímicos encontrados, pode-se "mapear" a expressão fenotípica de um determinado tecido. Por exemplo, os hepatócitos e os ductos biliares expressam CQ específicas: os primeiros expressam polipeptídeos compatíveis com CQ 8 e 18, enquanto que o epitélio biliar, CQ 7 e 19 (21).

Alguns estudos elucidaram a expressão das CQ em relação aos ductos biliares intra-hepáticos (DBIH). Van Eyken et al. em 1987, utilizaram um anticorpo monoclonal denominado CAM 5.2 dirigido contra CQ 8, 18 e 19, o qual corou fortemente os ductos biliares (22). Em 1988, Van Eyken, Sciote e Desmet (23), utilizaram o método imuno-histoquímico para o estudo do desenvolvimento de ductos biliares intra-hepáticos em ratos e, posteriormente, em humanos. Neste último estudo (24), utilizaram os anticorpos CAM 5.2 e KL-1, além de outros anticorpos monoclonais específicos contra CK determinadas (CK 7, 8, e 19). Utilizaram, na análise, material recolhido de biópsias hepáticas de pacientes com idade variando entre 6 semanas gestacionais e 1 mês de vida extra-uterina. Os autores demonstraram que as CQ 7, 8, 18 e 19 estão presentes nos DBIH. Também identificaram que houve expressão fenotípica de determinadas CQ de acordo com o desenvolvimento de ductos biliares, ou seja, à medida em que os ductos foram individualizados, houve expressão de CQ específicas deste epitélio biliar. Estes autores corroboraram a idéia de que o processo inicia-se no hilo hepático, estendendo-se à periferia, e que ao nascimento, o sistema biliar intra-hepático ainda não está maduro. Haruna et al. (6), estudando a expressão imunohistoquímica de células progenitoras

(reportar ao início) em humanos, demonstraram que é a partir do período entre a oitava e a décima quarta semana de gestação que ocorre a diferenciação entre a linhagem hepatocitária e a linhagem da via biliar. Shah e Gerber (25), utilizando estudo de moldes similares ao anterior, também chegaram a resultados semelhantes. Estes estudos demonstraram que, efetivamente, os DBIH provém de um anel de hepatócitos primitivos em torno dos ramos da veia porta, os quais lentamente sofrem transformação fenotípica até tornarem-se biliares (4, 25).

A aplicação do estudo imunohistoquímico não se restringe apenas à compreensão da gênese dos ductos biliares. Também, este método tem auxiliado no entendimento dos defeitos relacionados com determinadas doenças hepáticas, como a atresia das vias biliares e fibrose hepática congênita (5, 21, 25). A tabela 2 resume os dados sobre alguns anticorpos anti CQ citados.

### ***Papel dos marcadores imunohistoquímicos na organização da rede biliar***

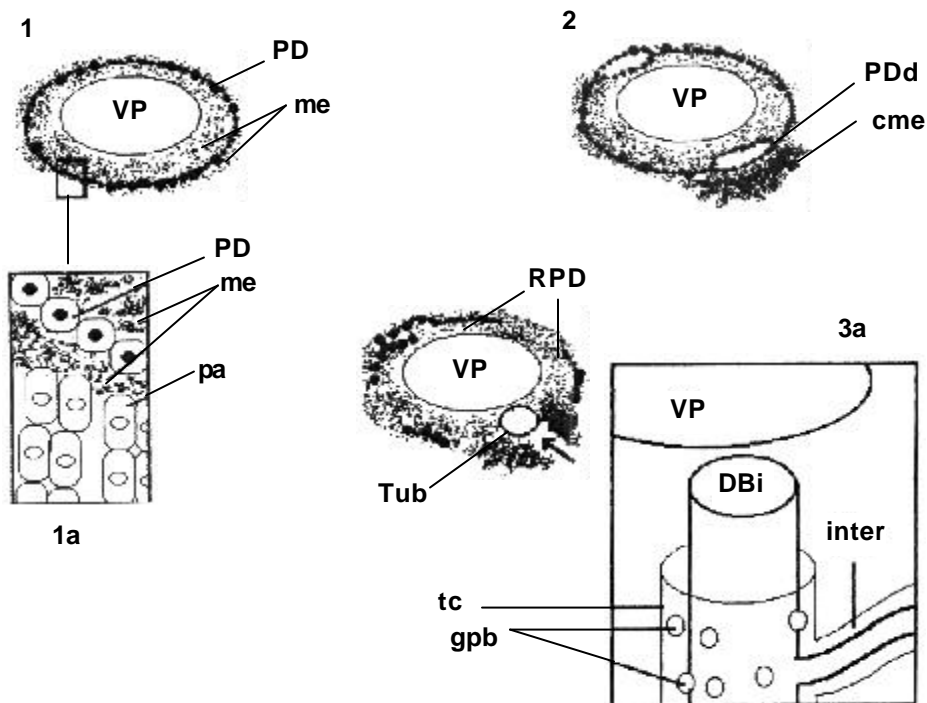
Segundo Tan et al. a proliferação de mesênquima circundante parece moldar de uma forma ativa as estruturas da placa ductal durante sua transformação de ductos biliares definitivos (12). Conforme comentado, apenas um segmento da placa ductal migra para o mesênquima, havendo deleção quase completa das células restantes da bainha epitelial primitiva. O padrão seleção/deleção, migração e remodelagem é bem orquestrado, provavelmente incorporando intrincadas seqüências de sinalização molecular entre as células epiteliais e mesenquimatosas (4, 5, 10 e 22).

Recentes estudos têm demonstrado que não apenas estímulos químicos, mas também influências mecânicas entre a matriz extracelular e o epitélio desempenhem alguma função na

**Tabela 2.** Alguns anticorpos anti - CQ específicas

Anticorpo	Especificidade	Característica
Monoclonal	CQ 7	Expresso tardiamente no desenvolvimento dos ductos biliares intra-hepáticos.
Monoclonal	CQ 8	Cora hepatócitos e ductos biliares e placa ductal após 14 semanas de gestação.
Monoclonal	CQ 18	Cora hepatócitos e ductos biliares e placa ductal após 14 semanas de gestação.
Monoclonal	CQ 19	Cora placa ductal após 14 semanas de gestação.
CAM 5.2	CQ 8, 18 e 19	Cora fortemente hepatócitos primitivos ( até 18 semanas após a gestação) e ductos biliares. Cora fortemente placa ductal até 34 semanas, diminuindo após.
AE1	CQ 10, 14, 15, 19	Cora hepatócitos primitivos precocemente. Cora placa ductal de ductos biliares fortemente até o final da gestação.
KL-1	CQ de 55 a 57Kd	Cora hepatócitos primitivos e placa ductal.





**Figura 1.** Representação esquemática do desenvolvimento dos ductos biliares intra-hepáticos (DBIH). 1 e 1a - a placa ductal (PD) surge a partir de hepatócitos primitivos no mesênquima (me) circundante aos ramos da veia porta (VP); 2 - ocorre duplicação da placa ductal em alguns pontos (Pdd) e há concentração de mesênquima (cme) em torno de um segmento selecionado da placa ductal; 3 - a porção selecionada migra para dentro do mesênquima assumindo a forma de túbulo (Tub), enquanto as porções não selecionadas são deletadas, ou permanecem como remanescentes da placa ductal (RPD); 3a - o processo completa-se com a formação de uma camada de tecido conjuntivo (tc) em torno do ducto biliar imaturo (DBi) e com a formação das glândulas peri-biliares (gpb). Observar as interconexões (inter) entre os ductos biliares.

diferenciação e proliferação do sistema biliar (26). Já foi estabelecido, principalmente em cultura de células, que algumas substâncias (denominadas de integrinas) medeiam a adesão celular, assim como, a adesão epitélio-mesênquima. A ação destas substâncias seria relacionada com a sinalização no sentido de modular o crescimento e a expressão genética, resultando em alterações fenotípicas (como a expressão de determinada CQ, por exemplo) dos hepatócitos em processo de amadurecimento (27).

Vários marcadores imuno-histoquímicos têm auxiliado na compreensão da interação epitélio e mesênquima. Dentre esses, podemos

destacar:

a) Laminina: esta glicoproteína de alto peso molecular é a primeira proteína da matriz-celular a aparecer no embrião. Shah et al. (13) evidenciaram estreita associação entre a deposição de laminina e a diferenciação da placa ductal, como também durante o processo de migração das estruturas tubulares para dentro do trato portal. Esses achados fortalecem a hipótese de que a laminina possa desempenhar um papel determinado na morfogênese e na migração dos ductos biliares humanos (28).

b) Enzimas pancreáticas: Terada et al. observaram que as células dos ductos biliares do hilo hepático embrionário expressam alfa-

amilase, tripsinogênio e lipase no citoplasma, de forma difusa, provavelmente secretando essas enzimas para a luz ou para a matriz extra-celular. Estas enzimas podem ser secretadas para o mesênquima, onde agiriam de forma similar às proteinases da matriz (10).

c) Enzimas proteolíticas: coletivamente denominadas de proteinases da matriz, atuam na migração celular durante o desenvolvimento de órgãos embriônicos. A migração de células biliares primitivas para o mesênquima é um evento crítico no desenvolvimento dos ductos biliares intra-hepáticos. Como já foi demonstrado que essas enzimas degradam a matriz extra-celular e que as células biliares primitivas contêm e secretam essas proteinases, suscita-se que estas enzimas tenham fundamental importância para a migração das células biliares da placa ductal no mesênquima, facilitando o processo migratório (11, 28).

d) TGF beta 1: Esta citocina (transforming growth factor b - 1) foi identificada em áreas com intensas alterações morfológicas durante a embriogênese. O TGF - b age como importante mensageiro molecular na sinalização entre epitélio e mesênquima, estimulando a proliferação mesenquimatosa e inibindo o crescimento epitelial. Também atua na expressão gênica, na diferenciação, na migração celular e na produção de elementos da matriz extra-celular. Recentemente, Tan et al demonstraram que a imunoreatividade desta citocina esteve aumentada nos hepatócitos primitivos humanos, concomitantemente ao processo de remodelagem da placa ductal. Esses achados sugerem que o TGF-  $\beta$  provavelmente esteja relacionado com as duas principais características do processo de remodelagem da placa ductal, ou seja, o estímulo à proliferação mesenquimal e a inibição do crescimento epitelial (29).

### **A formação das glândulas biliares**

Outro elemento importante da árvore biliar intra-hepática, as glândulas peri-biliares originam-se também da placa ductal. A formação dessas glândulas e de uma cobertura de tecido conjuntivo completam o processo de formação dos DBIH (12). Terada e Nakanuma (30)

estudaram, através de imunohistoquímica, o seu desenvolvimento desde o período embrionário até a idade adulta demonstrando o surgimento das glândulas peri-biliares a partir da placa ductal, começando no hilo hepático. Desta estrutura primitiva migram para o mesênquima brotamentos celulares em forma de cordões que dão origem a túbulos a partir da sétima semana de gestação. Por volta da trigésima semana de gestação os brotamentos estão completamente transformados em túbulos. Estes gradualmente aumentam em número e se agregam até formarem, em torno da quadragésima semana, estruturas acinares cercadas por tecido fibroso denso. Nesta etapa, são glândulas biliares incompletas, não produzindo mucinas. Aproximadamente aos três meses de vida extra-uterina, as estruturas acinares tornam-se mais densas, sendo chamadas de "glândulas biliares intra-hepáticas imaturas". O muco surgirá nesta fase, e mucina neutra, sialomucina e sulfomucina poderão ser identificadas no citoplasma das células produtoras de muco. Lentamente, o processo de maturação das glândulas prossegue, com aumento do seu tamanho e número, e se completará por volta dos 15 anos após o nascimento (4, 30).

### **Relação da placa ductal com AVBEH e fibrose hepática congênita (FHC)**

A idéia de que a placa ductal tem relação com a gênese da AVBEH, FHC e outras hepatopatias já foi proposta por vários autores. Jorgensen propôs que cistos de ductos biliares resultam de formas embriológicas anormais da placa ductal (malformações da placa ductal). Desmet postulou que a persistência anormal da placa ductal, ou defeitos no seu processo de remodelagem, resultam em malformações da placa ductal, e variações do espectro destas malformações seriam as responsáveis por várias formas de doenças congênitas dos ductos biliares intra-hepáticos (31).

Em cerca de 20% dos casos de AVBEH, a alteração intra-hepática aparece como ductos biliares aumentados em número, sugerindo um processo de hiperplasia ductal congênita (4, 5).

A lesão básica dos ductos intra-hepáticos nestes casos corresponde a carência de

reabsorção e de remodelagem do excesso de estruturas epiteliais durante a formação da placa ductal (malformação da placa ductal). O padrão histológico destes casos de AVBEH mostra uma combinação de hiperplasia dos ductos biliares intra-hepáticos e as características clássicas da AVBEH: edema, infiltrado inflamatório e proliferação ductular. Há também dilatação do trato portal, com aumento dos ramos da artéria hepática e ramos da veia hepática relativamente pequenos. Em vários casos, tem-se formação de estruturas concêntricas ao redor da veia porta, correspondente a placa ductal parcialmente remodelada ou com o seu processo de remodelagem interrompido, sugerindo formação de placa ductal de modo sucessivo durante as primeiras semanas de vida destes pacientes (3-5, 31).

Propõe-se que estas formações concêntricas da placa ductal correspondam a um tipo embrionário de reação ductular, denominado de hiperplasia ductal. Esta idéia se apoia no achado de que várias áreas dilatadas do trato portal apresentam-se, aparentemente, como fusões de ramos portais menores, já que é possível identificar-se múltiplos complexos de placa ductal circundando os ramos arteriais numa mesma área de mesênquima. Sugere-se que estas fusões da placa ductal sejam o resultado de uma hipoplasia dos ramos da veia porta, levando à formação de brotos que permanecem anormalmente próximos (4).

A presença de reduplicação da placa ductal nos casos de AVBEH e a secundária formação de hiperplasia ductal são padrões histológicos similares encontrados na fibrose hepática congênita. É possível que esta alteração ductal peculiar seja a responsável pelo desenvolvimento posterior do padrão chamado fibrose hepática congênita - like. Este padrão caracteriza-se por aumento do trato portal, fibrose periportal, aumento do número de ductos, os quais exibem formas curvas e circulares típicas de placa ductal e, freqüentemente, descreve-se ramos hipoplásicos de veia porta. Importante ressaltar que todos os pacientes com este padrão de FHC - like exibem malformação da placa ductal (4, 31).

Estes achados sugerem que a presença de malformação da placa ductal representa o denominador comum de alguns casos de

AVBEH, segundo Desmet, e a FHC. A alteração histopatológica comum entre as duas patologias é basicamente a hiperplasia ductal, secundária à malformação da placa ductal (31).

## Conclusões

A partir desta descrição, pode-se avaliar a complexidade dos processos que originam as estruturas biliares. A melhor compreensão destes eventos pode contribuir para o esclarecimento de questões relacionadas com a gênese de algumas hepatopatias, em especial a AVBEH e a fibrose hepática congênita, conforme sugerido por Desmet et al (4, 5, 31).

## Referências

1. Ruebner BH, Tikoes AB, Debarah MD, Burrows MD, Soohoo W, Lund JK. Development and transformation of ductal plate in the developing human liver. *Pediatr Pathol* 1990;10:55-68.
2. Hammar JA. Uber die erste Entstehung der nicht Kapillaren intra-hepatischen Gallengänge beim Mensch. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1926;5:59.
3. Jørgensen MJ. The ductal plate malformation. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1977;(supp 257):1-87.
4. Desmet VJ. Embriology of the liver and intrahepatic biliary tract, and an overview of malformations of the bile duct. In: Mc Intyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzeto M, Rodes J, editors. *The Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Vol I. Oxford England: Oxford University Press; 1991. 497-519.
5. D'agata IDA, Maureen MD, Jonas M, Perez-Atahide AR, Guay-Wooford LM. Combined Cystic Disease of the liver and Kidney. *Semin Liver Dis* 1994;14:215-28.
6. Haunay Y, Sato K, Spaulding S, Nalensnik M, Gerber M. Identification of bipotential progenitor cells in human liver development. *Hepatology* 1996;23:476-81.
7. Raweily EA, Gibson AAM, Burt AD. Abnormalities of intrahepatic bile ducts in extrahepatic biliary atresia. *Histopatologia* 1990;17:521-7.
8. Tan CEL, Moscoso GF. The developing human biliary system at the porta hepatis level between 29 days and 8 weeks of gestation: A way to understanding biliary atresia. Part 1. *Pathol Int* 1994;44:587-599.
9. Tan CEL, Moscoso GF. The developing human biliary system at the porta hepatis level between 11 and

- 25 weeks of gestation: A way to understanding biliary atresia. Part 2. *Pathol Int* 1994;44:600-10.
10. Terada T, Nakamura Y. Expression of pancreatic enzymes (alpha-amylase, trypsinogen, and lipase) during human liver development and maturation. *Gastroenterology* 1995;108:1236-45.
  11. Terada T, Okada Y, Nakamura Y. Expression of matrix proteinases during human intrahepatic bile duct development. *Am J Pathol* 1995;147:1207-13.
  12. Tan CEL, Driver M, Howard ER, Moscoso GJ. Extrahepatic biliary atresia: A first-trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. *J of Pediatr Surg* 1994;29:808-14.
  13. Shah KD, Gerber MA. Development of intrahepatic bile duct in humans: Possible role of laminin. *Arch pathol Lab Med* 1990;114:597-600.
  14. Balistrelli WF. Neonatal Cholestasis. In: *Liver biopsy - Interpretation for the 1990's. Clinicopathologic correlations in Liver Diseases. American Association for the study of Liver Disease*, 1991;76-91.
  15. Desmet VJ. Pathology of paediatric cholestasis. Falk Symposium 63 Paediatric Cholestasis: Novel approaches to treatment. Kluwer Academic Publishers. London, 1992.
  16. Rescan PY, Clement B, Grimaud GA, Guillois B, Strain A, Guilouzo A. A participation of basement membrane components in human and rat liver during the perinatal period. *Cell Differ Dev* 1989;26:131-44.
  17. Denke H. The intermediate filament cytoskeleton in neoplastic and non-neoplastic liver disorders. *J Submicrosc Cytol* 1984;16:141-5.
  18. Lane EB. Monoclonal antibodies provide specific intramolecular marker for the study of epithelial tonofilament organization. *J Cell Biol* 1982;92:665-73.
  19. Battifora H. Clinical applications of the immunohistochemistry of filamentous proteins. *Am J Surg Pathol* 1988;12(suppl. 1):24-8.
  20. Moll R, Franke WW, Schiller DC, Griger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratin polypeptides: patterns of expression of specific cytokeratins in normal epithelia, tumor and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24.
  21. Osborn M. Intermediate filaments as histological markers: an overview. *J Invest Dermatol* 1983;81:104s-9.
  22. Van-Eyken P, Sciort R, Van-Damme B, Wolf-Petters C, Desmet V. Keratin immunohistochemical in normal human liver. Cytokeratin pattern of hepatocytes, bile ducts and acinar gradient. *Virchows Arch Pathol* 1987;412:63-72.
  23. Van-Eyken P, Sciort R, Desmet V. Intrahepatic bile duct development in the rat: A cytokeratin-immunohistochemical study. *Lab Invest* 1988;52-9.
  24. Van-Eyken P, Sciort R, Callea F, Steen KVD, Moeman P, Desmet VJ. The development of the intrahepatic bile ducts in man: a keratin-immunohistochemical study. *Hepatology* 1988;8:1586-95.
  25. Shah KD, Gerber MA. Development of intrahepatic bile duct in humans: Immunohistochemical study using monoclonal cytokeratin antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1135-8.
  26. Vassy J, Beil M, Irinopoulou T, Rigaut JP. Quantitative Image Analysis of Cytokeratin distribution during fetal rat liver development. *Hepatology* 1996;23:630-8.
  27. Blakolmer K, Jaskimirsz K, Dunsford HA, Robson S. Hematopoietic stem cell markers are expressed by ductal plate and bile duct cells in developing human liver. *Hepatology* 1995;21:1510-6.
  28. Terada T, Nakamura Y. Expression of tenascin, type IV collagen and laminin during human intrahepatic bile duct development and in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Histopathology* 1994;25:143-50.
  29. Tan CEL, Chan VSW, Yong RYY, et al. Distortion in TGF- $\beta$  peptide immunolocalization in biliary atresia: Comparison with the normal pattern in developing human intrahepatic bile duct system. *Pathol Int* 1995;45:815-24.
  30. Terada T, Nakamura Y. Development of human intrahepatic peribiliary glands: Histological, keratin immunohistochemical, and mucus histochemical analyses. *Lab Invest* 1993;68:261-9.
  31. Desmet VJ. What is congenital hepatic fibrosis? *Histopathology* 1992;20:465-9.

## Osteodistrofia hepática: revisão da literatura e relato de experiência pessoal em um grupo de crianças e adolescentes com colestase crônica

Sandra M. G. Vieira <sup>1</sup>, Beatriz Amaral <sup>2</sup>,  
Jarbas R. de Oliveira <sup>3</sup>, Themis R. da Silveira <sup>4</sup>

*Osteodistrofia hepática é o termo usado para definir a doença óssea metabólica associada à hepatopatia crônica. Estudada principalmente em indivíduos adultos com colestase crônica, é igualmente prevalente em crianças e adolescentes hepatopatas crônicos. A patogênese é desconhecida mas parece ser multifatorial. Na maioria dos pacientes, ocorre uma perda progressiva de densidade óssea, a qual causa importante fragilidade esquelética. Esta predispõe à perda de estatura, dor óssea e surgimento de fraturas associadas ou não a trauma. A densidade óssea mineral pode ser medida por densitometria óssea de dupla emissão. Nenhuma medida, farmacológica ou profilática, tem se mostrado efetiva em reduzir a osteopenia da hepatopatia crônica. Todavia, aproximadamente 1 ano após transplante hepático, observa-se aquisição de massa óssea em grande parte dos pacientes.*

*Nesta revisão discutimos a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da osteodistrofia hepática e relatamos a nossa experiência com 20 pacientes com colestase crônica acompanhados na unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.*

*Unitermos: Osteodistrofia hepática; osteopenia colestática; hepatopatia crônica.*

### **Hepatic osteodystrophy: literature review and report of a personal experience with children and adolescents with chronic cholestasis**

*Hepatic osteodystrophy is the term used to define the metabolic bone disease associated with chronic liver disease. It has been studied mainly in adults with chronic cholestasis, but it is equally prevalent in children and adolescents. The pathogenesis of hepatic osteodystrophy is unknown, however, it is likely to be multifactorial. The majority of patients experience a progressive loss of bone mineral density, which causes skeletal fragility. Thus, patients are predisposed to loss of height, to bone pain, and to fracturing bones with minimal or no trauma. Bone mineral density may be measured by dual photon absorptiometry. No specific therapy is available to treat or prevent the osteopenia of chronic liver disease. However, 1 year after liver transplant, most patients do regain bone mass. This review discusses the pathophysiology, diagnosis, and treatment of hepatic osteodystrophy. In this review we also report our personal*

---

<sup>1</sup> Serviço de Pediatria, Setor de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Laboratório de Pesquisas Biomédicas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>4</sup> Serviço de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Setor de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dra. Themis R. da Silveira, Rua 24 de outubro, 1184, CEP 90510-001, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-335.1308. e-mail: themisrs@zaz.com.br

*experience with 20 children and adolescents with chronic cholestasis receiving care at the Pediatric Gastroenterology Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.*

*Key-words: Hepatic osteodystrophy; cholestatic osteopenia; chronic liver disease.*

Revista HCPA 1998;18 (3):311-21

## Introdução

Experiências clínicas e laboratoriais sugerem que o desenvolvimento e a manutenção de ossos normais dependem parcialmente de uma função hepática normal (1). Isto não é surpreendente em vista do papel central que o fígado desempenha no metabolismo sistêmico, atuando em diversos mecanismos que variam desde a biodisponibilidade de nutrientes essenciais, a síntese e o metabolismo hormonais até a secreção e excreção de sais biliares. A osteodistrofia hepática (OH) é um termo genérico utilizado para descrever a doença óssea metabólica que pode ocorrer em indivíduos com hepatopatia crônica, particularmente naqueles com colestase crônica.

Inicialmente descrita em mulheres com cirrose biliar primária, a osteodistrofia hepática é hoje reconhecida tanto em adultos de ambos os sexos com cirrose de diversas etiologias (2,3), quanto em crianças com atresia de vias biliares extra-hepática (4,5). O efeito da doença crônica do fígado sobre o metabolismo ósseo cria uma situação na qual forças opostas são geradas favorecendo e ao mesmo tempo se opondo à manutenção da densidade óssea. Iniciaremos este artigo com uma revisão sumária do metabolismo ósseo normal e da sua regulação. Posteriormente, a fisiopatogenia, o diagnóstico, o tratamento da OH bem como a nossa experiência pessoal serão discutidos.

## O tecido ósseo: metabolismo e regulação

O osso é um tecido conjuntivo especializado que tem funções bem definidas: sustentação do corpo, proteção de órgãos vitais e reserva de íons, particularmente cálcio e fósforo (6, 7).

Funcionalmente, o osso apresenta dois componentes, um cortical e um trabecular que são histologicamente semelhantes mas apresentam nítidas diferenças estruturais e funcionais. As primeiras são essencialmente quantitativas e relacionadas ao volume de osso calcificado que corresponde a 80%-90% do osso cortical e 15%-25% do osso trabecular (6). As diferenças funcionais são conseqüências destas diferenças e vice-versa. O osso cortical destina-se principalmente às funções mecânicas e de proteção e o osso trabecular é essencialmente metabólico, sendo a maior parte do seu conteúdo preenchido por medula óssea, vasos sanguíneos e tecido conjuntivo.

As células ósseas e a matriz extra celular são os constituintes fundamentais do osso. A matriz óssea é formada na sua maioria por fibras colágenas (colágeno tipo 1) que, no adulto, alternam-se em camadas conferindo a este tecido uma estrutura lamelar típica. A arquitetura do osso da criança é em trama, com feixes de tamanhos variados, dispostos ao acaso (osso esponjoso). Este tipo de disposição também ocorre em qualquer situação em que a síntese óssea está acelerada, tais como nos processos de reparação de fraturas ou no hiperparatireoidismo. No desenvolvimento normal do esqueleto ou na reparação, o osso esponjoso serve de sustentáculo à deposição do osso lamelar. O componente orgânico não colágeno (substância fundamental amorfa) é composto essencialmente por glicoproteínas e proteoglicanos.

Os osteoblastos são as células que sintetizam a matriz óssea, sendo, por definição, as células responsáveis pela produção do "osso verdadeiro". Possuem grande quantidade de fosfatase alcalina, cuja atividade correlaciona-se claramente com a formação óssea (8). Estão sob o controle destas células: 1) síntese e secreção de colágeno; 2) formação de

microfibrilas, fibrilas e fibras de colágeno e 3) maturação da matriz celular com subsequente deposição de mineral ósseo.

Os osteoclastos são as células reabsorptivas do osso, responsáveis pela osteólise. Reabsorvem o osso por produção de enzimas proteolíticas lisossomais e íons hidrogênio. Encontram-se freqüentemente em metafises de órgãos em crescimento ou em circunstâncias patológicas (9). A reabsorção ajuda a manter os níveis séricos de cálcio e fosfato.

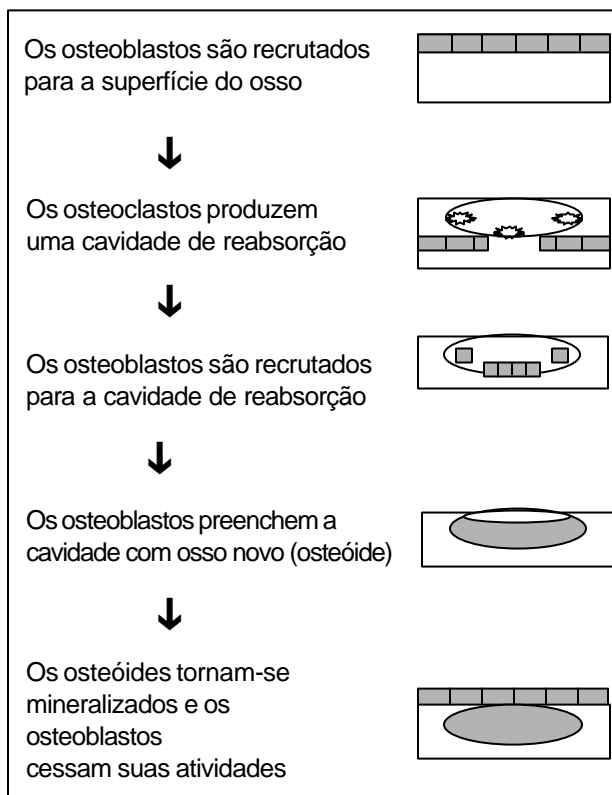
As duas grandes atividades celulares são a modelação e a remodelação ilustradas na figura 1. A primeira está intimamente associada ao crescimento e inclui as funções responsáveis pela transformação dos pequenos ossos de recém-nascido em ossos maiores do adulto de idêntico formato – é o crescimento do osso em diâmetro, e ocorre por reabsorção contínua. A remodelação é o processo responsável pela renovação do osso e pelo seu crescimento longitudinal.

O metabolismo ósseo é regulado por uma variedade de hormônios que atuam sobre a formação e a reabsorção óssea (tabela 1). Simplificadamente, a regulação da homeostase óssea relaciona-se ao controle dos níveis extra e intra celulares dos íons cálcio, fósforo e magnésio. Os hormônios 1,25 hidroxivitamina D<sub>3</sub>, paratormônio e calcitonina, atuam sobre os ossos, intestinos e rins. Os íons são reabsorvidos pelos intestinos, excretados pelos rins e estocados principalmente nos ossos, que são os principais responsáveis pela manutenção dos seus níveis sanguíneos. Este efeito se dá graças ao equilíbrio alcançado entre formação e reabsorção ósseas.

## Fisiopatogenia

A obtenção de uma densidade óssea normal é o resultado do equilíbrio entre reabsorção contínua do osso “antigo” por osteoclastos e substituição deste por osteóide (“osso novo”), o que é função dos osteoblastos. Tanto distúrbios da formação óssea como elevadas taxas de reabsorção óssea têm sido descritos em cirróticos (10, 11).

Dois processos ósteo-metabólicos



**Figura 1.** Sequência do remodelamento ósseo.

distintos, osteoporose ou osteomalácia podem acometer o indivíduo com OH (figura 2), parecendo haver uma maior prevalência de osteoporose, pelo menos no que diz respeito à população adulta (10-12). A prevalência de osteomalácia varia muito: são descritas cifras desde 0% a 71,4% (2, 13). Para alguns autores, as maiores prevalências de osteomalácia parecem estar associadas à menor rigidez nos critérios de definição admitidos (1). Há ainda alusões a um terceiro tipo de lesão que mostra características tanto de osteoporose quanto de osteomalácia (1, 10). A dificuldade na realização de biópsia óssea em crianças não nos permite identificar o processo metabólico responsável pela osteopenia observada em graus variados (4, 5, 14, 15).

A despeito do processo metabólico envolvido, a causa da OH é desconhecida. Alguns fatores parecem contribuir para o seu surgimento: ingestão inadequada de cálcio, diminuição da massa muscular, imobilização por hospitalização freqüente, má absorção de vitamina D e disfunção osteoblástica (3, 11, 12). Hiperparatireoidismo secundário não parece ser

de relevância embora já tenha sido descrito em associação com cirrose biliar primária (16). Concentrações séricas de cálcio, fósforo e magnésio não predizem as alterações ósseas (12) e hipocalcemia, quando existe, parece ser secundária à hipoalbuminemia (17). Bucuvalas e colaboradores (14) não conseguiram demonstrar má absorção de cálcio em crianças com colestase crônica.

Diversos estudos têm tentado estabelecer, sem sucesso uma relação direta entre o estado de deficiência de vitamina D e OH (4, 15, 18). A avaliação clínica da hipoavitaminose D, baseia-se na determinação dos níveis séricos de 25 OH vitamina D<sub>3</sub>, levando-se em consideração

variações sazonais, idade e raça do indivíduo em estudo. Níveis séricos inferiores a 14 ng/ml são indicativos do estado de deficiência (18). Heubi e colaboradores (15), estudando crianças com atresia de vias biliares extra-hepática, demonstraram que os níveis séricos de 25 OH vitamina D<sub>3</sub> eram significativamente menores no grupo submetido à portoenterostomia sem restauração subsequente do fluxo biliar. Estudando formas variadas de colestase da infância, outros autores encontraram variável prevalência da deficiência deste hormônio (4, 18): 20% a 50%. Resultados semelhantes foram observados em adultos com doença hepática colestática e não colestática (3). Entretanto,

**Tabela 1.** Hormônios e fatores locais de crescimento associados ao metabolismo ósseo

Hormônio / Fator local de crescimento	Função sobre o metabolismo ósseo	Particularidades
Vitamina D <sub>3</sub>	Estímulos às formações e reabsorção óssea	Absorção e circulação dependentes do fígado
Paratormônio	Estímulo à reabsorção óssea	Metabolismo hepático
Calcitonina	Inibição à reabsorção óssea	Parece ser mais importante como agente farmacológico do que como hormônio fisiológico
Insulina	Estímulo à síntese da matriz óssea e formação da cartilagem	Metabolismo hepático
Glicocorticóides	Inibição à síntese de colágeno	Efeito relacionado à utilização prolongada
Estrógenos	Inibição à reabsorção óssea	Metabolismo hepático
Hormônio da tireóide	Estímulo à remodelação óssea	Metabolismo hepático
Fator de crescimento de fibroblastos, somatomedinas	Replicação ou diferenciação de osteoblastos ou osteoclastos	Metabolismo hepático

Fonte: Fiat & Mendonça, 1993.



nenhum estudo, até o momento, conseguiu demonstrar correlação entre deficiência de vitamina D<sub>3</sub> e osteopenia. A suplementação vitamínica corrige a deficiência hormonal mas não a osteopenia (3, 14, 18). É interessante ressaltar que na hepatopatia crônica não parece haver prejuízo da 25 hidroxilação deste hormônio (12, 18).

Demonstrou-se *in vitro* que a proliferação de células da linhagem osteoblástica pode ser inibida por soros de pacientes ictericos, havendo uma correlação com o nível de bilirrubina indireta mas não com a concentração de sais biliares (19).

Fatores celulares locais atuando sobre a formação óssea parecem ter algum papel na patogênese da OH. Bucuvalas e colaboradores demonstraram diminuição de fatores de crescimento ósseo, particularmente somatomedinas, em crianças com colestase crônica (20).

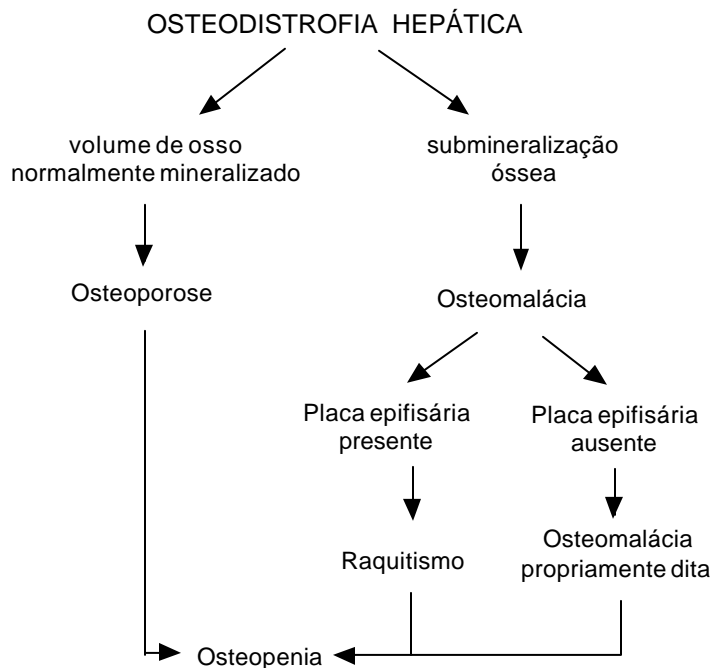
A elucidação do mecanismo exato da OH requer um melhor entendimento do metabolismo ósseo normal. Ainda são escassos os estudos envolvendo fatores locais de formação óssea e cultura de osteoblastos.

## Diagnóstico

Na maioria dos pacientes, os sinais e sintomas da doença hepática predominam e freqüentemente a OH não será reconhecida antes do aparecimento de fraturas. Estas ocorrem predominantemente ao nível do osso trabecular, em particular, vértebras e costelas. Adultos podem se queixar de dor aguda no sítio de fraturas (11). Perda de estatura ou deformidades ósseas podem ser uma pista para o diagnóstico de OH em crianças.

O diagnóstico de osteopenia faz-se pela avaliação da densidade óssea mineral (DO). Esta pode ser medida de maneira relativamente precisa por uma variedade de métodos qualitativos (radiologia convencional) ou quantitativos (métodos de densitometria óssea), ambos com vantagens e desvantagens específicas.

Presença de fraturas ou deformidades vertebrais, fraturas de ossos longos sem história de trauma, arqueamento de ossos longos e irregularidades metafisárias são alguns sinais radiológicos que auxiliam no diagnóstico de osteopenia. Entretanto, o estudo radiológico



**Figura 2.** Alterações ósseas relacionadas à osteodistrofia hepática.

**Tabela 2.** Técnicas para medidas da massa óssea <sup>a</sup>

Técnicas	Área óssea estudada	Duração do exame (minutos)	Dose de radiação (mRem)
Densitometria de fótons simples	Rádio, calcâneo	15	10-20
Densitometria de dupla emissão com fonte de radionuclídeo	Coluna, quadril, corpo inteiro	20-40	5
Densitometria de dupla emissão com fonte de raios X	Coluna, quadril, corpo inteiro	3-1	1-3
Tomografia computadorizada quantitativa	coluna	10-15	100-1000

<sup>a</sup> Fonte: Johnston e colaboradores, 1991.

convencional é um método bastante limitado no que se refere à determinação da DO. Nas radiografias planas somente o osso cortical é claramente visto e perda substancial do osso trabecular pode ocorrer antes do acometimento cortical (21). Além disto, este método tem pouca especificidade e importantes dificuldades de interpretação (22).

Existem atualmente três técnicas de densitometria disponíveis para avaliação do osso trabecular (tabela 2). Estes métodos calculam a massa óssea com base na absorção tecidual de fótons provenientes de radionuclídeos ou de raios X. Os resultados são expressos em unidades de massa óssea ou grama de mineral ósseo corrigidos por área exposta. Têm boa precisão e acurácia, pouco tempo de exposição do paciente e, excetuando-se o método tomográfico, baixa radiação (23, 24). A densitometria de dupla emissão foi a última a ser desenvolvida e tem a capacidade de avaliar a densidade óssea em segmentos do esqueleto circundados por tecido mole, não homogêneo, como a coluna e o quadril, embora também sejam possíveis avaliações de todo o corpo (24). Existem a densitometria óssea de dupla emissão com fonte

de RX e com fonte de radionuclídeo. A fonte de raios X tem diversas vantagens sobre a fonte isotópica: possibilita um exame mais rápido, com maior precisão, menor dose de radiação e melhor resolução das imagens. Os instrumentos mais modernos de densitometria permitem a análise tri-dimensional do corpo vertebral sem movimentar o paciente (24). A densitometria de dupla emissão com fonte de raios X já foi validada no grupo pediátrico (25) e é considerada como método de escolha para a avaliação da densidade óssea em crianças. A interpretação dos resultados é realizada em função da massa óssea ideal, da idade, do sexo e da raça do paciente em estudo. O exame é capaz de estimar o risco de fraturas.

O uso deste exame tem permitido o diagnóstico mais precoce de osteopenia e a avaliação da progressão da doença óssea tanto em adultos quanto em crianças cirróticos (11). Em crianças colestáticas crônicas, a aquisição da densitometria óssea elevou o diagnóstico de osteopenia de 59% para 100% (26, 4).

A degradação e a formação da matriz óssea podem ser avaliadas também pela determinação dos níveis circulantes de fatores

ou substâncias envolvidas nos processos de modelação e remodelação óssea. Estes podem representar tanto uma atividade enzimática específica quanto um componente da matriz óssea liberado na circulação (27). Até pouco tempo, os únicos marcadores disponíveis eram a fosfatase alcalina total, para monitorizar a formação óssea, e a hidroxiprolina urinária, para monitorizar a reabsorção. Atualmente, conhecem-se diversos marcadores, mais sensíveis e específicos, embora nem todos disponíveis no nosso meio (tabela 3).

Poucos estudos tentaram correlacionar a OH com marcadores bioquímicos de formação ou reabsorção óssea. A maioria refere-se ao comportamento da osteocalcina (2, 16, 28). Esta mostrou-se diminuída em todos os casos estudados e invariavelmente relacionada à osteopenia. A interpretação correta das concentrações séricas de osteocalcina contudo, requer a exclusão de fatores capazes de interferir nos resultados, tais como horário da coleta da amostra e múltiplos descongelamentos (29). A atividade total da fosfatase alcalina foi estudada tanto em adultos quanto em crianças. Hiperfosfatemia alcalina esteve presente em 65% e 83% das crianças e adolescentes estudadas por Argao e colaboradores e Heubi e colaboradores, respectivamente (5, 15). Não foram descritos estudos de correlação entre atividade desta enzima e grau de osteopenia. A fosfatase alcalina humana constitui um sistema de múltiplas formas moleculares de enzimas nas quais a heterogeneidade se deve tanto a fatores genéticos quanto a modificações bioquímicas e estruturais (30, 31). Existem, no mínimo, cinco formas identificadas de fosfatase alcalina: hepática, óssea, renal, intestinal e placentária. Existem evidências de que uma única forma predomine em cada tecido específico. A atividade total é o resultado da soma das atividades de fosfatase alcalina de diferentes origens. No paciente com doença hepática colestática, ela pode refletir tanto colestase *per se* quanto doença óssea associada ou ambas. A avaliação das frações enzimáticas podem ser uma solução para estas questões.

A histomorfometria (biópsia óssea) dispensa o uso de avaliação radiológica e bioquímica. Esta abordagem diagnóstica é problemática especialmente no paciente

pediátrico. O procedimento é invasivo e existe a necessidade do uso de tetraciclinas para diagnóstico preciso de osteomalácia, antibiótico contra-indicado até os 7 anos de idade. Este parece ser o grupo de pacientes que mais se beneficia com estudos radiológicos e bioquímicos combinados.

## Tratamento

Nenhuma medida terapêutica tem se mostrado disponível para tratar ou prevenir a doença óssea da hepatopatia crônica.

Medidas profiláticas incluem: suplementação de cálcio e vitamina D, adequado suporte nutricional e estímulo à exposição solar. A suplementação de cálcio (108 mg de cálcio adicional/d em crianças e 1000 a 1500 mg/dia em adultos) é reconhecidamente de valor na profilaxia na osteopenia pós-menopausa e parece ter algum efeito em pacientes com cirrose biliar primária (11, 18). A suplementação parece indicada para evitar perda oculta de cálcio mas o seu real valor é controverso. Em revisão de estudos envolvendo a faixa etária pediátrica, observamos uma prevalência de hipocalcemia de 0% a 20% (5, 14, 15, 26). As maiores cifras referem-se a amostras de pequenos números de pacientes. No mínimo dois mecanismos parecem estar envolvidos na absorção intestinal de cálcio; um dependente e outro independente de vitamina D (32). Ambos relacionam-se diretamente à ingestão do mineral, sua biodisponibilidade e à concentração sérica de vitamina D. No que se refere às crianças colestáticas, o mecanismo de transporte intestinal de vitamina D parece ser suficiente para manter a absorção normal (14).

O papel da vitamina D já foi discutido junto à fisiopatogenia da OH. A suplementação adequada de vitamina D<sub>3</sub> (2-4 µg/Kg/dia em crianças e 50-100 µg/dia em adultos) soluciona o estado de deficiência hormonal mas não parece influenciar na densidade óssea mineral (3, 5, 11, 12, 15, 33). A despeito disto, recomenda-se identificar e tratar o estado de deficiência particularmente nos pacientes em uso de colestiramina (11, 12). Além do efeito conhecido deste hormônio sobre a homeostase mineral, descreve-se uma importante atuação da 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> sobre a diferenciação de

**Tabela 3.** Marcadores bioquímicos da formação e reabsorção ósseas

Marcadores da formação óssea	Marcadores da reabsorção óssea
Fosfatase alcalina total	Hidroxi prolina urinária
Fosfatase alcalina óssea	Hidroxi lisina urinária
Osteocalcina	Fosfatase ácida tartarato resistente
Peptídeos do colágeno tipo 1	Piridinolina urinária
Osteonectina	Deoxi-piridinolina urinária

células da medula, particularmente macrófagos (34).

As medidas terapêuticas propriamente ditas se baseiam-se nas experiências obtidas com a osteoporose pós-menopausa. O uso de estrógenos tem sido evitado pelos seus efeitos hepatotóxicos. Foi testado em algumas pacientes com cirrose biliar primária. Nestas se observou uma tendência à diminuição da massa óssea sem piora da colestase (35). Como os estrógenos, a calcitonina inibe a reabsorção óssea. Sua utilização não mostrou resultados convincentes (11).

Os fluoretos, particularmente o fluoreto de sódio, têm propiciado uma aquisição de cerca de 8% de massa óssea/ano em mulheres com osteoporose senil (36). A experiência na cirrose biliar primária ainda é controversa. Guañabens observou um aumento da massa óssea nestas pacientes sem contudo haver uma diferença na incidência de fraturas entre grupo tratado e controles (37).

Biofosfonados não têm sido testados em pacientes com OH.

O ácido ursodesoxicólico também não parece beneficiar estes pacientes (38).

Não conhecemos estudos semelhantes aos citados na população pediátrica.

O transplante hepático parece ser uma excelente alternativa para a OH tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes. Em adultos, Porayko e colaboradores observaram uma melhora na densidade óssea mineral a partir do terceiro mês pós-transplante (39). Argao e colaboradores em um estudo longitudinal, procuraram estabelecer um perfil dos níveis séricos de  $25(\text{OH})_2$  vitamina  $\text{D}_3$  e da densidade óssea mineral em lactentes e crianças submetidas a transplante hepático ortotópico. Antes do procedimento, 33,3% dos pacientes

tinham deficiência de vitamina D e todos apresentavam osteopenia. Ambas alterações foram revertidas em todos os pacientes após o transplante hepático, sugerindo um papel da função parenquimatosa do fígado na existência da doença óssea metabólica (5).

Algumas alterações ósseas ainda podem surgir após o transplante de fígado: osteopenia associada a fraturas sintomáticas e necrose avascular (39). A causa parece ser multifatorial. Pacientes adultos em uso de mais que 7,5 mg/dia de prednisona tem uma incidência de osteoporose entre 30% e 50% (35). São descritos, experimentalmente, efeitos indesejáveis da ciclosporina sobre a densidade óssea mineral (35). Um importante fator de risco para a doença óssea pós-transplante é a existência de doença óssea pré-transplante (11, 39).

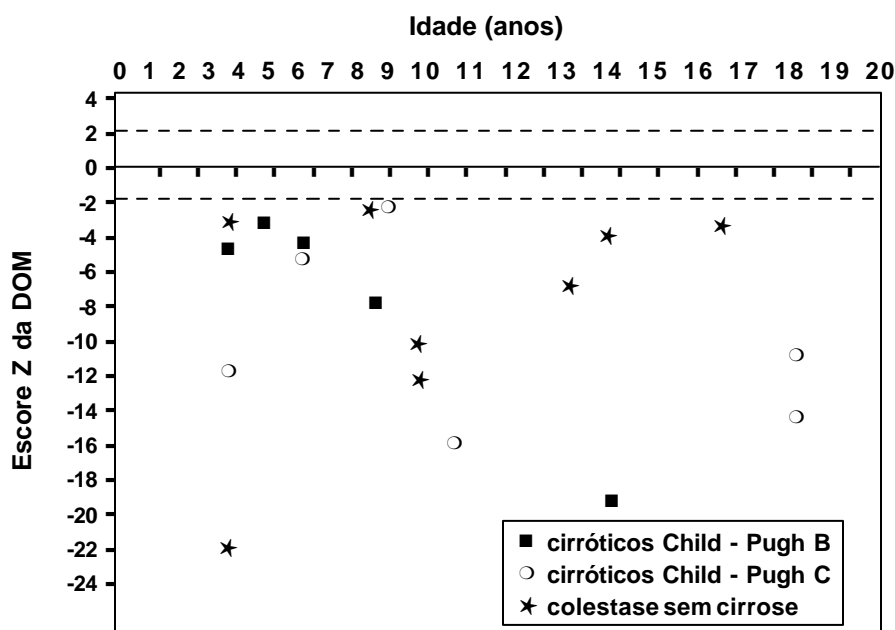
### **Densitometria óssea e fosfatase alcalina esquelética em 20 crianças e adolescentes com colestase crônica acompanhadas na unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Estudamos prospectivamente 20 pacientes caucasóides, entre 3 e 18 anos (12 masculinos; mediana = 8,2 anos  $\pm$  4,6 anos). Colestase crônica foi definida como a presença de icterícia-colúrica e/ou acolia e/ou prurido associados a hiperbilirrubinemia direta superior a 30% da bilirrubinemia total por um período mínimo de 6 meses. Os diagnósticos foram: atresia de vias biliares (6/20); cirrose criptogênica (5/20); Síndrome de Alagille (3/20); colestase idiopática (3/20); hepatite auto-imune (2/20); deficiência de 1 anti-tripsina (1/20). Os objetivos foram avaliar a densidade óssea mineral, a atividade sérica da fosfatase alcalina óssea e estudar as

eventuais relações destas variáveis com tempo de colestase, provas de função hepática e concentrações séricas de cálcio, fósforo e magnésio. Utilizamos, para medida da densidade óssea, densitometria de dupla emissão com fontes de raios X, comparamos com os valores normais para idade e sexo e calculamos o escore Z. Também comparamos a densidade óssea dos pacientes cirróticos com os não cirróticos. Para determinação da fosfatase alcalina óssea, utilizamos o método da inativação pelo calor, previamente testado por nós quanto à capacidade de reprodutibilidade (precisão) e recuperação (exatidão). Dezesesseis crianças e adolescentes normais foram controles para atividade desta enzima (11 masculinos; mediana= 6,65 anos  $\pm$  6,0 anos). Osteopenia foi observada em todos os pacientes não havendo diferença significativa entre cirróticos e não cirróticos (figura 3). Um único paciente apresentou deformidades ósseas: alargamento de epífises nos membros inferiores. Hipocalcemia (valores de cálcio corrigidos pelos de albumina) foi observada em três casos. Seis pacientes tinham fósforo elevado. Não foram identificadas alterações nas concentrações séricas de magnésio. Dezenove pacientes (94%) apresentaram atividades elevadas de fosfatase

alcalina óssea, sendo estatisticamente significativa a diferença entre pacientes e controles ( $P < 0,0001$ ). Nenhuma correlação foi observada entre osteopenia ou fosfatase alcalina óssea e tempo de colestase, provas de "função" hepática, concentrações séricas de cálcio fósforo e magnésio.

A diminuição da densidade óssea observada por nós em todos os pacientes estudados está em concordância com os estudos pediátricos mais recentes (tabela 4). A inexistência de diferenças estatisticamente significativa em cirróticos e não cirróticos concorda com os estudos em adultos e sugere ser a colestase o principal mecanismo responsável pela osteopenia, ainda que não única: claramente, a OH não é "privilégio" da hepatopatia colestática. Osteopenia parece estar melhor associada à osteoporose do que à osteomalácia/raquitismo. Osteoporose pode perfeitamente ser responsável por nossos resultados. Entretanto, hiperfosfataseemia alcalina óssea relaciona-se à atividade elevada de osteoblastos: isto é mais comum em casos de submineralização óssea (osteomalácia ou raquitismo). Estes resultados parecem concordar com a especulação da existência de uma lesão óssea na OH que combine características tanto



**Figura 3.** Valores de escore Z para densidade óssea mineral em 20 crianças e adolescentes com colestase crônica: comparação entre cirróticos e não cirróticos.

**Tabela 4.** Estudos relacionados a osteodistrofia em pediatria: prevalência de osteopenia

Autor (ano)	Pacientes estudados	Método de determinação da massa óssea	Prevalência de osteopenia (%)
Kobayashi (1974)	54	Raios X convencional	59
Heubi (1989)	6	Densitometria (fótons simples)	100
Bucuvalas (1990)	9	Densitometria (fótons simples)	89
Argao (1993)	56	Densitometria (fótons simples)	83
Argao (1994)	9	Densitometria (fótons simples)	100
Vieira (1995)	20	Densitometria (dupla emissão, fonte de raios X)	100

de osteoporose quanto de osteomalácia.

Concluimos que a OH parece ser tão prevalente no grupo pediátrico quanto no grupo de adultos, devendo o gastroenterologista infantil estar tão atento a esta entidade como parecem estar os especialistas de adultos.

## Referências

1. Masson JB. Hepatobiliary influences on the skeletal system. In: Arias M. The liver: Biology and pathobiology. 3ª ed. New York: Raven; 1994.p.1257-66.
2. Diamond TH, Stiehl D, Lunzer M, et al. Hepatic osteodysytrophy: static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989;96:213-21.
3. Diamond TH, Stiehl D, Masson R, et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1234-9.
4. Argao EA, Specker BL, Heubi JE. Bone mineral content in infants and children in chronic cholestatic liver disease. *Pediatrics* 1993;91:1151-4.
5. Argao EA, Balistreri W, Hollis BW, et al. Effect of orthotopic liver transplantation on bone mineral content and serum vitamin D metabolites in infants and children with chronic cholestasis. *Hepatology* 1994;20:598-603.
6. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.3-9.
7. Termine JD. Bone matrix proteins and the mineralization process. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.21-5.
8. Puzzas EJ. The osteoblast. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.15-20.
9. Mundy GR. Bone reabsorbing cells. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.25-31.
10. Idilman R, de Maria N, Uzunalimoglu O, van Thiel DH. Hepatic osteodystrophy: a review. *Hepatogastroenterology* 1997;44:14:574-81.
11. Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1995;108:276-83.
12. Sherlock S. Cholestasis. In: Sherlock S, Dolley D. *Diseases of the liver and biliary system*. 10ª ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p.217-232.
13. Reed JS, Meredith SC, Nemchavsky BA, et al. Bone

- disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1980;78:512-7.
14. Bucuvalas JC, Heubi JE, Specker B, et al. Calcium absorption in bone disease associated with chronic cholestasis during childhood. *Hepatology* 1990;12:1200-5.
  15. Heubi JE, Hollis BW, Specker B, et al. Bone disease in chronic childhood cholestasis. Vitamin D metabolism absorption and metabolism. *Hepatology* 1989;9:258-64.
  16. Fonseca V, Epstein O, Gill DS, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:873-7.
  17. Rao SD. Metabolic bone disease in gastrointestinal and biliary disorders. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.268-73.
  18. Sokol RJ. Vitamin deficiency and replacement in childhood cholestasis. In: Lentz M, Reichen J. *Paediatric cholestasis: novel approaches to treatment*. United Kingdom: Kluwer; 1993. p.289-304.
  19. Jane C, Dickson ER, Bonde S, et al. Hyperbilirubinemia inhibits osteoblast proliferation: role of bilirubin in the development of cholestatic osteoporosis. *J Bone Mineral Research* 1992;18:1405-9.
  20. Bucuvalas JC, Horn JA, Carlson L, et al. Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growth hormone-binding protein in children with allagile syndrome and short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1477-82.
  21. Pozanski AK. Radiology evaluation of bone mineral in children. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2a ed. New York: Raven; 1993. p.115-29.
  22. Garton MJ, Robertson EM, Gilbert FJ, et al. Can radiologists detect osteopenia on plain radiographs? *Clin Radiol* 1994;49:118-22.
  23. Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991;18:1405-9.
  24. Salle BL, Glorieux FH. Assesment of bone mineral content in infants: the new age. *Acta Pediatr* 1993;82:709-10.
  25. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson AS. Validation and application of dual-energy x-ray absorptiometry to measure bone mass and bone composition in small infants. *Am J Clin Nutr* 1993;58:839-45.
  26. Kobayashi A, Kaway S, Utsunomiya T, et al. Bone disease in infants and children with hepatobiliary disease. *Arch Dis Child* 1974;49:641-6
  27. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover I: theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *Am J Med* 1993;95:115-65.
  28. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Int Med* 1985;103:855-60.
  29. Thomé JF, Seibel MJ, Silveberg SJ, et al. Biochemical markers of bone metabolism. *Z Rheumatol* 1991;50:133-41.
  30. Farley JR, Hall SL, Hacas D, et al. Quantification of skeletal alkaline phosphatase in osteoporotic serum by wheat germ agglutinin precipitation, heat inactivation and a two-site immunoradiometric assay. *Clin Chem* 1994;40:1749-56.
  31. Risteli L, Risteli J. Biochemical markers of bone metabolism. *Ann Med* 1993;25:116-21.
  32. Lemann JJ. Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphorus. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.46-54.
  33. Herlong HF, Recker RR, Haddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to vitamin 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1982;83:103-8.
  34. Norman AW, Henry LH. Vitamin D: metabolism and mechanism of action. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2a ed. New York: Raven; 1993. p.63-70.
  35. Crispin SJ. Late-onset complications and recurrent nonmalignant disease. In: Busutil RW & Klintmann GB. *Liver transplantation*. 1ª edition. Philadelphia: Saunders; 1996. p.648-58.
  36. Kleerekoper M, Avioli LA. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2a ed. New York: Raven; 1993. p.223-9.
  37. Guañabens N, Parés A, delRío L. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 1992;15:345-9.
  38. Lindor KD, Janes CH, Crispin SJ. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodexycolic acid make a difference? *Hepatology* 1995;21:389-42.
  39. Porakyo HK, Whesner RH, Hay JE, et al. Bone disease in liver transplant recipients: incidence, timing and risk factors. *Transp Proceedings* 1991;23:1462-5.

## Aspectos fisiopatológicos da desnutrição no paciente portador de hepatopatia crônica

Mário R. Álvares-da-Silva<sup>1</sup>, Themis R. da Silveira<sup>1</sup>

*As alterações nutricionais que decorrem das doenças hepáticas são freqüentes e de grande magnitude. O metabolismo e a síntese protéica estão gravemente afetados em pacientes com hepatopatia crônica; estes pacientes apresentam má digestão e má absorção dos nutrientes, provocada por deficiência pancreático-biliar ou enteropatia associadas, com uma demanda energética que parece aumentada. O controle destas alterações requer constante vigilância por parte de hepatologistas e clínicos. Desta forma, o objetivo do presente artigo é revisar e discutir as diversas causas da desnutrição protéico-calórica na hepatopatia crônica.*

*Unitermos: Hepatopatia; hipermetabolismo; estado nutricional; fisiopatologia.*

*The nutritional alterations which result from hepatic diseases are frequent and of great extension. The metabolism and protein synthesis are greatly affected in patients with chronic hepatopathy; these patients present poor digestion and poor absorption of nutrients, resulting from pancreatic-biliary deficiency or associated enteropathy, with a seemingly increased energetic demand. The control of these alterations requires constant screening on the part of hepatologists and clinicians. Therefore, the objective of the present article is to review and discuss the various causes of proteic-caloric malnutrition in chronic hepatopathy.*

*Key-words: Hepatopathy; hypermetabolism; nutritional status; pathophysiology.*

---

Revista HCPA 1998;18 (3):322-7

### Introdução

As causas da desnutrição protéico-calórica (DPC) na hepatopatia crônica infelizmente são muitas (1-3). A ingestão dietética insuficiente, quer seja relacionada à doença, em função da prevalência de anorexia, náuseas e vômitos, quer seja devido à iatrogenia, pela prescrição de dietas não-palatáveis, neomicina e laxantes, pela hospitalização e pelo jejum para exames, é um dos fatores determinantes, mas não o único. Os hepatopatas ainda apresentam má-digestão e

má-absorção de nutrientes provocada por deficiência pancreático-biliar ou enteropatia associadas. E, pior, a demanda energética desses indivíduos parece estar aumentada, se não por uma característica própria de hipermetabolismo, também pelo custo energético do metabolismo do álcool e pelas complicações estressantes tão prevalentes, como hemorragia digestiva alta e infecções de várias montas. Há que se considerar, por fim, que o metabolismo e a síntese protéica estão gravemente afetados nos pacientes com doença hepática crônica (2).

---

<sup>1</sup> Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Mário R. Álvares-da-Silva, Praça São Caetano, 90 casa 07, Vila São Caetano, CEP 91720-420, Porto Alegre, RS, Brasil. e-mail: mras@zaz.com.br



De maneira interessante, ilustrando o potencial iatrogênico nesta população, Dichi e colaboradores, em Botucatu, São Paulo (4), realizaram estudo sobre a avaliação nutricional em cirróticos com ascite hospitalizados. Notaram que a dietoterapia restrita em sal promoveu melhora da ascite, mas agravamento do estado nutricional dos pacientes. Esta piora, se mantida, certamente teria o potencial de agravar a doença hepática e de, a médio prazo, provocar piora da ascite novamente.

Ao lado dos fatores classicamente conhecidos, como má-digestão, má-absorção e diminuição da reserva hepática de nutrientes, deve-se atentar também ao papel do fígado para a regulação da ingestão alimentar (2,5).

Sabe-se que há anormalidades no metabolismo de nutrientes que são secundárias

à doença hepática, como a falha em converter algumas substâncias a suas formas ativas, como a piridoxina, a tiamina e o ácido fólico (6). Há, ainda, a perda de nutrientes pela urina, especialmente vitaminas hidro-solúveis, zinco e magnésio (3,6).

No quadro 1 estão listadas as funções metabólicas do fígado normal, todas passíveis de alterações na vigência de doença hepática. Dichi & Burini (7) citam que “a soma dos distúrbios metabólicos ao estado de anorexia e à prescrição de dietas restritas em proteínas e/ou sódio fazem desses pacientes um modelo de desnutrição multicarenal”.

### O metabolismo energético

As necessidades energéticas variam muito

**Quadro 1.** Funções metabólicas do fígado.

Substrato	Função
Hidratos de carbono	Estoque de glicose com glicogênio Glicogenólise Gliconeogênese <sup>a</sup> Clearance de glicose Clearance de lactato Metabolismo de outras hexoses
Lipídios	Produção de triglicerídeos Produção de VLDL <sup>b</sup> Síntese de colesterol Cetogênese
Proteínas	Degradação de aminoácidos Síntese de uréia <sup>b</sup> Síntese de proteínas plasmáticas <sup>b</sup>
Hormônios	
Ação principal do fígado	Insulina, glucagon, hormônio do crescimento corticóides, catecolaminas, tiroxina
Catabolizados pelo fígado	Insulina II, glucagon hormônio do crescimento <sup>b</sup> , corticóides <sup>b</sup> , tiroxina

<sup>a</sup> fígado e rins

<sup>b</sup> fígado, apenas

Fonte: Alberti, Taylor & Johnston (3)

**Quadro 2.** O metabolismo dos carboidratos na doença hepática

Anormalidade	Causa
1. Hiperinsulinemia	Diminuição da extração hepática "Shunts" porto-sistêmicos Aumento na secreção de insulina <sup>a</sup>
2. Resistência a insulina	Diminuição nos receptores de insulina <sup>a</sup> Defeitos pós-receptores Aumento dos níveis antagonistas da insulina Hiperinsulinemia
3. Intolerância à glicose	Diminuição da captação de glicose e da formação de Glicogênio no músculo Diminuição da formação de glicogênio hepático <sup>a</sup>
4. Metabolismo energético alterado	
Estado de inanição acelerada	Diminuição da sensibilidade hepática ao glucagon Aumento da taxa metabólica
Uso de lipídios como fonte de energia	Diminuição dos estoques de glicogênio Aumento da lipólise Uso precoce de fontes energéticas alternativas

<sup>a</sup> causa não bem estudada com os dados conflitantes.  
Fonte: Mc Cullough (85).

no indivíduo normal, de acordo com a fase do crescimento, idade, sexo, tamanho corporal e atividade física. O gasto energético basal (GEB) é a quantidade de oxigênio consumida durante o repouso, em jejum. Ele pode aumentar secundário à atividade física ou doença, mas se encontra diminuído na desnutrição. Os cirróticos, no entanto, parecem não possuir este mecanismo de adaptação quando desnutridos (2).

Estudos sobre o gasto energético em cirróticos têm apresentado resultados conflitantes (2,8). A maioria dos autores utiliza métodos calorimétricos indiretos e não têm encontrado diferença entre o GEB de cirróticos e controles. No entanto, quando os resultados são expressos em unidade de massa corporal magra, demonstram aumento do GEB em cirróticos (2). Heymsfield e colaboradores (8) ressaltam que freqüentemente os cirróticos exibem sinais de hipermetabolismo, mas questionam se este seria um estado constante ou se somente ocorreria em algumas fases da doença. Morgan, em sua revisão, considera que há evidências suficientes de que os pacientes

portadores de cirrose sejam hipermetabólicos (9).

As alterações observadas no GEB de pacientes com cirrose podem ser explicadas pelas alterações existentes no metabolismo dos carboidratos e das gorduras. Em indivíduos normais, a taxa de produção esplâncnica de glicose, após uma noite de jejum, é, em média de 8,6 mmol/min/1,73 m<sup>2</sup>. Em torno de 80% da glicose produzida deve-se à glicogenólise, enquanto que o restante à gliconeogênese, através de lactato, piruvato, aminoácidos e glicerol. Nos hepatopatas a capacidade de reserva glicogênica está reduzida. É, portanto, esperado que a taxa de produção esplâncnica de glicose e a contribuição da glicogenólise para a produção de glicose também estejam diminuídas. A gliconeogênese, no entanto, está aumentada, em função do incremento dos níveis séricos de glucagon e de precursores gliconeogênicos. A gliconeogênese, ao contrário da glicogenólise, é um processo dependente de energia. Assim, se em hepatopatas existe significativo aumento da gliconeogênese para a produção esplâncnica de glicose, depois de uma

noite de jejum o consumo de oxigênio hepático aumenta e isto pode se refletir em aumento do GEB (9).

A despeito do gasto energético estar ou não aumentado, está claro que o substrato energético preferencial está alterado na cirrose. Os cirróticos obtêm aproximadamente 75% de suas calorias de gorduras, ao contrário dos controles, que obtêm cerca de 35% das gorduras (2,7). Desta forma, a cirrose deve ser considerada uma doença de inanição acelerada, com utilização precoce de substratos energéticos alternativos (2,5).

### O metabolismo dos hidratos de carbono (HC)

O fígado é essencial no metabolismo dos HC. Ele recebe os HC ingeridos através da veia porta e atua regulando seus níveis sistêmicos. O ser humano alimenta-se intermitentemente, mas seus níveis séricos de glicose mantêm-se continuamente dentro de um estreito limite (7,10). Há uma alternância constante entre o estoque de glicose como glicogênio, no período pós-prandial, e a mobilização das reservas de glicogênio entre as refeições, para a manutenção

dos níveis séricos de glicose (11). Talvez o maior papel do fígado relacionado ao metabolismo seja a manutenção da glicemia, preservando o suprimento de HC para os tecidos extra-hepáticos (7,10).

Anormalidades no metabolismo dos HC são descritas no paciente com doença hepática (2, 7, 10, 12). Aproximadamente 80% dos pacientes com cirrose têm intolerância à glicose, mas apenas 10% deles apresentam diabetes melito. A maioria dos cirróticos intolerantes à glicose tem glicemia de jejum abaixo de 140 mg/dl e, durante um teste de tolerância à glicose, glicemia em 2 horas abaixo de 200 mg/dl (2).

Os pacientes com cirrose apresentam níveis elevados de insulina circulante em jejum (2,12). A associação entre cirrose, intolerância à glicose e hiperinsulinemia sugere que a resistência à insulina é um fator determinante desta condição (9,12). O quadro 2 resume as alterações do metabolismo da glicose na doença hepática, apontando suas prováveis causas. McCullough (2) sugere que a seqüência mais provável dos eventos inicie-se pela hiperinsulinemia, causada pela diminuição da degradação da insulina pelo fígado doente, pelo aumento de sua secreção e por "shunts" porto-sistêmicos.

**Quadro 3.** O metabolismo dos lipídios na doença hepática

Anormalidade	Conseqüências clínicas e bioquímicas
1. Elevação dos ácidos graxos livres e dos níveis de glicerol plasmáticos	Diminuição do quociente respiratório Aumento do "turnover" lipídico Aumento da produção de corpos cetônicos <sup>a</sup>
2. Deficiência de alguns ácidos graxos livres (principalmente ácido araquidônico)	Síntese anormal de prostaglandinas (ciclo-oxigenase)
3. Aumento no índice colesterol/fosfolipídios	Diminuição da meia-vida das hemácias <sup>a</sup>
4. Diminuição da permeabilidade das membranas	Agregação plaquetária anormal Fagocitose anormal Transporte anormal de íons e nutrientes através da membrana <sup>a</sup> Formação de células-alvo Anemia

<sup>a</sup>Conseqüência não bem estudada com os resultados conflitantes.

Fonte: Mc Cullough (85).

## O metabolismo das gorduras

Após a ingestão, as gorduras são emulsificadas pelos sais biliares, cindidas pela lipase pancreática e associadas a sais biliares para formar micelas. Em contato com as microvilosidades intestinais são absorvidos os ácidos graxos, os monoglicerídios, o colesterol e as vitaminas lipo-solúveis. Os triglicerídios de cadeia média não necessitam sais biliares ou lipase para sua digestão; eles passam diretamente pela mucosa intestinal. Nos pacientes com doença hepática ou colestase, o fluxo de sais biliares está diminuído e isto interfere na emulsificação das gorduras e na hidrólise dos triglicerídios pela lipase. No entanto, alguma hidrólise de triglicerídios continua ocorrendo e ácidos graxos livres e monoglicerídios continuam a ser absorvidos no intestino. Com a progressão da doença hepática, as concentrações luminiais de sais biliares tornam-se ainda menores, influenciando negativamente a formação de micelas e a absorção de colesterol e vitaminas lipo-solúveis, que depende da solubilidade micelar (9).

Em cirróticos há maior concentração de ácidos graxos livres no soro (2), provavelmente como resultado da diminuição do metabolismo hepático (9). Entretanto, embora haja elevação dos ácidos graxos livres totais no sangue, isto não é uniforme. Os níveis de ácidos graxos poli-insaturados na verdade estão diminuídos, especialmente os níveis de ácido araquidônico, um dos precursores da síntese de prostaglandinas, que tem importante efeito na regulação da função renal e do sistema imunológico. Ocorre, também, elevação nas taxas de oxidação lipídica, que reflete a utilização precoce de substratos energéticos alternativos na cirrose (2). Por fim, há ainda alteração na síntese lipídica. O quadro 3 resume as anormalidades no metabolismo das gorduras nos hepatopatas.

## O metabolismo das proteínas

As proteínas são uma fonte de energia e provêm o organismo de aminoácidos para a síntese protéica endógena. Durante o processo digestivo as proteínas são totalmente hidrolisadas, sendo os aminoácidos levados ao

fígado através da veia porta. O fígado desempenha um papel central no metabolismo de proteínas e aminoácidos, processando os aminoácidos oriundos da dieta e também os liberados pela degradação protéica muscular. O órgão regula o suprimento de aminoácidos para os tecidos periféricos e converte os excessos em uréia para excreção urinária. Da mesma forma, elimina a amônia produzida nos processos intra e extra-hepáticos, como a produzida pela degradação bacteriana do conteúdo protéico intestinal. Na cirrose há elevação nos níveis séricos de amônia devido a shunts porto-sistêmicos e também à função hepática alterada. O fígado, ainda, utiliza aminoácidos, em especial alanina e glutamina, para gliconeogênese e para a síntese protéica. Virtualmente todas as proteínas plasmáticas são produzidas exclusivamente ou principalmente pelo fígado. Alterações qualitativas nas proteínas produzidas também podem ocorrer, como no caso do fibrinogênio, que pode ter sua função atenuada pela hepatopatia. O fígado atua também na degradação de várias destas proteínas e de hormônios (9).

Como já referido, pode-se considerar a cirrose uma doença catabólica, com degradação protéica e balanço nitrogenado negativo (2,9). As necessidades protéicas diárias estão elevadas nos pacientes cirróticos, talvez pela sua incapacidade de estocar glicogênio (9). Os aminoácidos de cadeia ramificada (AAR), valina, leucina e isoleucina, que concorrem para mais de 60% do total de aminoácidos no sangue, são metabolizados principalmente nos músculos (2,9). Já os aminoácidos aromáticos (AAA), fenilalanina, tirosina e triptofano, sofrem predominantemente metabolismo hepático (2). No paciente cirrótico há inversão do padrão plasmático de aminoácidos, com baixos níveis de AAR. Este padrão pode ser observado mesmo na ausência de encefalopatia hepática e parece estar relacionado à gravidade e à atividade da doença (9). A hiperinsulinemia e a hiperglucagonemia que acompanham a cirrose contribuem para o catabolismo dos AAR no músculo e seriam alguns dos fatores potencialmente relacionados à gênese deste padrão (2,9).

Ademais, vários distúrbios ocorrem no metabolismo de minerais e vitaminas, não só

lipossolúveis, como hidro-solúveis, que podem contribuir para o agravamento do estado de depleção nutricional do cirrótico (5,13).

Em resumo, as alterações nutricionais decorrentes das doenças hepáticas são freqüentes e de grande magnitude. Cabe ao hepatologista ou ao médico clínico a constante vigilância sobre sua presença e o cuidado na reposição precoce das perdas.

## Referências

1. Italian Multicentre Cooperative Project On Nutrition In Liver Cirrhosis - Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21:317-25.
2. McCullough AJ – Nutritional state and abnormal metabolism of nutrients. The American Association for the Study of the Liver Diseases. Postgraduate course: newer aspects on alcohol, nutrition, and hepatic encephalopathy, 1992.
3. McCullough AJ, Mullen KD, Smanik EJ, Tappa M, Szauter K. Nutritional therapy and liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 18:619-43.
4. Dichi JB, Dichi I, Dilello A. Conseqüências nutricionais da dietoterapia restrita em sódio (50mEq) em pacientes cirróticos com ascite. *Rev Bras Nutr Clin* 1993;8:11-3.
5. Müller MJ – Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23(Suppl.1):31-5.
6. Dichi I, Papini SJ, Dichi JB, Rezende TA. Estado nutricional de pacientes portadores de cirrose hepática. Relação entre a gravidade da doença com a piora nutricional avaliada por indicadores antropométricos e bioquímicos. *Rev Bras Nutr Clin* 1991;6:29-33.
7. Dichi JB & Burini RC. Fundamentos metabólicos da dietoterapia nitrogenada de pacientes cirróticos com encefalopatia aguda ou crônica. *R Metab Nutr* 1994;1:15-20.
8. Heymsfield SB, Waki M, Reinus J. Are patients with chronic liver disease hypermetabolic? *Hepatology* 1990;11:502-5.
9. Morgan MY - Nutritional aspects of liver and biliary disease. McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Oxford, Oxford University Press 1991.
10. Alberti KGMM, Taylor R, Johnston DG - Carbohydrate metabolism in liver disease. Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, editors. *Wright's Liver and Biliary Disease*. 3rd ed, London, WB Saunders Company, 1992.
11. Felber JP & Golay A. Regulation of nutrient metabolism and energy expenditure. *Metabolism* 1995;44(suppl.2):4-9.
12. Taylor R, Heine RJ, Collins J, James OFW, Alberti KGMM. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:64-71.
13. Álvares-da-Silva MR & Silveira TR – Há razão para uso de multivitamínicos em pacientes cirróticos? GED [ no prelo].

## Síndrome de Caroli e carcinomatose peritoneal

Fernando Fornari<sup>1</sup>, Helenice P. Breyer<sup>1,4</sup>, Fábio L. Waechter<sup>2</sup>,  
Carlos T. Cerski<sup>3</sup>, Carlos F. Francisconi<sup>2,4</sup>, Ismael Magüilnik<sup>4</sup>,  
Mário R. Alvares-da-Silva<sup>2,4</sup>, Luis M. Pereira-Lima<sup>2</sup>,  
Themis R. da Silveira<sup>5</sup>, Sérgio G.S. Barros<sup>4,6</sup>

*A Síndrome de Caroli é uma entidade incomum caracterizada pela presença de dilatações císticas da árvore biliar intra-hepática e fibrose hepática congênita. Pode comportar-se como condição pré-maligna, evoluindo em alguns casos para colangiocarcinoma. Relatamos um caso diagnosticado em paciente do sexo masculino de 37 anos de idade, complicado por carcinomatose peritoneal de sítio desconhecido e revisamos a literatura.*

*Unitermos: Síndrome de caroli; colangiocarcinoma; carcinomatose peritoneal.*

### **Caroli's syndrome and peritoneal carcinomatosis**

*Caroli's syndrome is an uncommon disease, and it is characterized by the presence of cystic dilation of the intrahepatic biliary tree, and of congenital fibrosis. It may act as a premalignant condition, and in some cases it may develop into cholangiocarcinoma. We report a case of Caroli's syndrome that was diagnosed in a 37 year old male, and wich was diagnosed along with the development of peritoneal carcinomatosis of unknown origin. The relevant literature is reviewed as well.*

*Key-words: Caroli's syndrome; cholangiocarcinoma; peritoneal carcinomatosis.*

Revista HCPA 1998;18 (3):328-31

### **Introdução**

A síndrome de Caroli é uma rara entidade caracterizada pela dilatação cística e congênita da árvore biliar intra-hepática associada à fibrose hepática congênita (1). Costuma afetar crianças e adultos jovens cursando com colangite de repetição, hepatomegalia e hipertensão porta. Pode ser considerada de natureza pré-maligna

pela ocorrência de displasia do epitélio biliar (2) e, subseqüentemente, colangiocarcinoma (3). Neste estudo relatamos um caso de Síndrome de Caroli caracterizado pela presença de dilatações císticas da árvore biliar intra-hepática, hepatolitíase, fibrose hepática congênita, cisto de colédoco e complicado por carcinomatose peritoneal de origem não determinada.

<sup>1</sup> Curso de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Fernando Fornari, Rua General Lima e Silva 591/511, Cidade Baixa, CEP 90050-101, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-212.6993. e-mail: fornari@zaz.com.br

<sup>2</sup> Grupo de Transplante Hepático, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup> Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>4</sup> Serviço de Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>5</sup> Grupo de Transplante Hepático Pediátrico, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

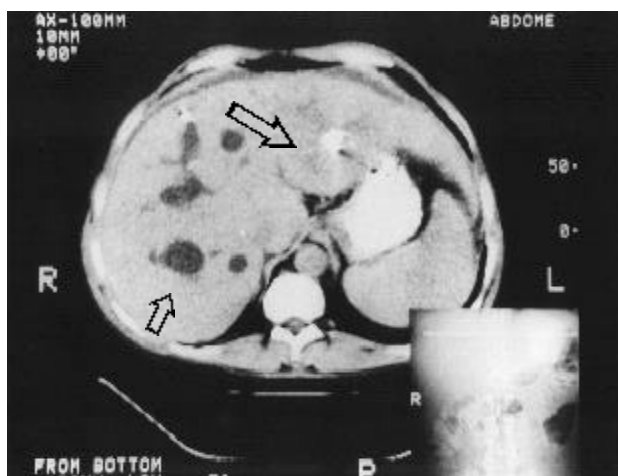
<sup>6</sup> Curso de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia (Mestrado e Doutorado).

## Caso

Paciente masculino de 37 anos, internado com dor abdominal, anorexia e emagrecimento. Era hígido até a adolescência quando iniciou com crises esporádicas de dor no hipocôndrio direito e epigástrico acompanhadas de calafrios e colúria. Desde então notou aumento de volume abdominal. Há 4 meses vinha com piora da dor abdominal, anorexia, fadiga e emagrecimento de 10kg. Tabagista (5 cigarros/dia) mas sem história de etilismo. Irmão falecido aos 47 anos por câncer no fígado.

Ao exame físico, apresentava aspecto emagrecido, teleangiectasias no tórax, hepatomegalia, esplenomegalia e parede anterior do reto endurecida ao toque digital.

Exames complementares: hematócrito 35%, leucócitos=10.000/ml, tempo de protrombina=100%, albumina= 4,0 g/dl, fosfatase alcalina=1660 UI (7 vezes o normal), alanina aminotransferase=70 UI (2 vezes o normal) e hemoculturas negativas. Ecografia e tomografia computadorizada abdominais (figura 1) demonstraram via biliar intra-hepática dilatada com áreas císticas contendo calcificações em ambos os lobos hepáticos, fígado heterogêneo com adenomegalias no hilo, dilatação da via biliar extra-hepática, esplenomegalia e ascite. Endoscopia digestiva revelou varizes esofágicas de pequeno calibre. Colangiografia retrógrada endoscópica (figura 2) confirmou os achados ecotomográficos da via biliar. A paracentese diagnóstica evidenciou líquido ascítico com



**Figura 1.** Tomografia computadorizada abdominal mostrando as dilatações císticas (seta menor) e litíase (seta maior) biliares intra-hepáticas e esplenomegalia.

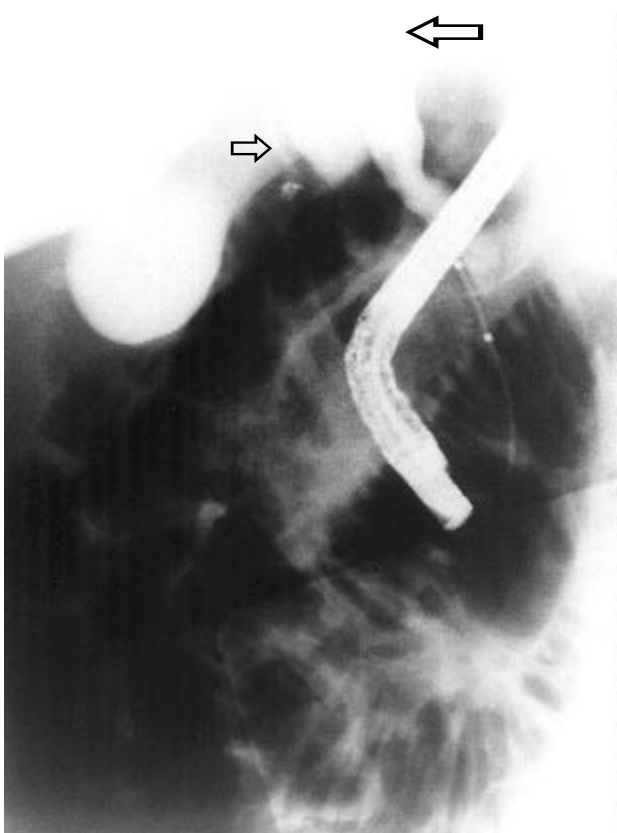
gradiente de albumina (sérico-ascite) de 0,8 g/dl, proteínas totais elevadas (5,5 g/dl) e estudo citopatológico negativo. A laparoscopia mostrou implantes peritoniais cujo diagnóstico anatomopatológico foi adenocarcinoma mucoprodutor, fígado de aspecto semelhante à cirrose e a biópsia foi compatível com fibrose hepática congênita.

Diante do prognóstico reservado, recebeu alta com tratamento sintomático vindo a falecer 3 meses após a alta.

## Discussão

O primeiro relato de dilatação cística biliar intra-hepática foi feita por Vachel e Stevens em 1906 (4). Porém, em 1958 Jacques Caroli (5) descreveu detalhadamente essas alterações biliares congênitas e desde então essa entidade é conhecida como Doença de Caroli.

É classificada em tipo I ou simples quando há presença de dilatações císticas saculares ou



**Figura 2.** Colangiografia endoscópica retrógrada. Observa-se o cisto de colédoco (seta menor) e dilatações císticas biliares intra-hepáticas.

fusiformes da árvore biliar intra-hepática, comumente no lobo esquerdo. O tipo II ou Síndrome de Caroli é mais freqüente e associa dilatações císticas com fibrose hepática congênita, afetando ambos os lobos hepáticos (1). O modo de transmissão é desconhecido. Na maioria dos casos parece ser autossômico recessivo, embora existam relatos de transmissão dominante (15). A doença de Caroli tem sido relatada em familiares da mesma geração (6). No caso aqui descrito o irmão do paciente faleceu com um quadro clínico e evolução semelhantes, sugerindo a presença da mesma afecção.

A distribuição quanto ao sexo é incerta. Algumas séries de casos descrevem predomínio no sexo feminino (7,15) enquanto outras o fazem para o sexo masculino com freqüência de até 75% (16). Pode cursar com período assintomático variável porém costuma manifestar-se na adolescência com dor abdominal recorrente e hepatomegalia. A ocorrência de colangites de repetição é comum, sinalizada por febre e colúria. Na presença de hematêmese e/ou melena, suspeita-se de varizes esofagogástricas secundárias à fibrose hepática congênita. Ao exame físico, além da hepatomegalia pode-se detectar esplenomegalia e teleangiectasias, nos casos de Síndrome de Caroli. Usualmente os níveis de bilirrubinas, aminotransferases e fosfatase alcalina são normais ou discretamente elevados, e a função hepática (tempo de protrombina e albumina), preservada (8).

O diagnóstico da Doença de Caroli pode ser suspeitado pela história clínica, especialmente quando há casos similares em familiares, mas é estabelecido pelas alterações biliares à ecografia e/ou tomografia computadorizada, e confirmado pela colangiopancreatografia, seja endoscópica retrógrada ou transparieto-hepática (7). A endoscopia digestiva alta é útil para o diagnóstico e eventual tratamento de varizes esofagogástricas.

As associações descritas incluem doenças renais císticas (9) e cistos de colédoco (10). O paciente relatado era portador de Síndrome de Caroli com acometimento bilobar associada a cisto de colédoco do tipo IV-A de Todani (10), sem alterações renais documentadas.

Os cistos biliares podem conter cálculos

pigmentares ou de colesterol ou material purulento. A obstrução do fluxo biliar pode levar ao acúmulo de bactérias provocando episódios recorrentes de colangites, eventualmente com sepse grave e/ou abscessos hepáticos. A presença de densas bandas fibrosas de tecido colangenoso, contendo numerosos e pequenos ductos biliares, depositadas nas adjacências dos lóbulos hepáticos caracteriza a fibrose hepática congênita (11, 16). Quanto ao tratamento, pode utilizar-se antibioticoterapia nas crises de colangite, com benefício discutível na profilaxia. A formação de abscessos pode necessitar drenagem percutânea ou cirúrgica. Na presença de hepatolitíase pode-se tentar o uso de ácido ursodesoxicólico (12). Quando a doença é monolobar, indica-se a ressecção do lobo acometido (13), eliminando-se o risco de futuras complicações infecciosas ou neoplásicas. O transplante hepático tem sido considerado em pacientes com doença bilobar como procedimento alternativo (8).

Como descrito por Fozard (2), o epitélio biliar pode tornar-se displásico induzido por inflamação crônica, formação local de carcinógenos, perda da camada protetora de mucina e um epitélio intrinsecamente predisposto a transformação neoplásica. A ocorrência de colangiocarcinoma foi encontrada em 7% dos 138 casos revisados por Dayton (3), com uma freqüência 100 vezes maior que na população geral. O encontro de displasia do epitélio biliar ou de colangiocarcinoma geralmente é ocasional em espécimes ressecados cirurgicamente ou em necrópsias. No presente caso a laparoscopia demonstrou carcinomatose peritoneal. Embora a origem primária de carcinomatose não tenha sido estabelecida, a literatura cita crescentemente a associação com carcinomas originados nas vias biliares intra-hepáticas.

O recente relato de sucesso de transplante hepático em paciente com Doença de Caroli com adenocarcinoma limitado ao fígado (14) sugere que o transplante hepático deva ser considerado precocemente para os indivíduos portadores dessa Síndrome.

## Referências

1. Caroli J. Diseases of the intrahepatic biliary tree. *Clin Gastroenterol* 1973;2:147-61.
2. Fozard JBJ, Wyatt JI, Hall RI. Epithelial dysplasia in



- caroli's disease. *Gut* 1989;30:1150-3.
3. Dayton MT, Longmire WP, Tompkins RK. Caroli's disease: A premalignant condition? *Am J Surg* 1983;145:41-8.
  4. Vachel HR, Stevens WM. Cases of intrahepatic calculi. *Br Med J* 1906;1:434-6.
  5. Caroli J, Soupalt R, Kossakowsk J. La dilatation polykystique congenitale des voies biliaries intrahepatiques. Essai de classification. *Sem Hop Paris* 1958;34:488-95.
  6. Iwanaga S, Matsunaga K, Yamamoto K. Caroli's disease in siblings. *Nagasaki Med J* 1988;62:557-60.
  7. Vázquez-Iglesias JL, Garcia-Reinoso C, Arnal F, Valbuena L, Yañez J, Alonso P, et al. Enfermedad de Caroli. Aportación de ocho casos estudiados por CPRE. *Rev Esp Enf Digest* 1991;80:35-40.
  8. Suchy FJ. Anatomy, Anomalies, and Pediatric Disorders of the Biliary Tract. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6<sup>th</sup> ed. Pennsylvania: W. B. Saunders Company; 1998.
  9. D'Agata ID, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis* 1994;14:215.
  10. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977;134:263-9.
  11. Summerfield JA, Nagafuchi Y, Sherlock S, Cadafalch J, Scheuer PJ. Hepatobiliary fibropolycystic fiseases: A clinical and histological review of 51 patients. *J Hepatol* 1986;2:141.
  12. Ros E, Navarro S, Bru C, Gilabert R, Bianchi L, Bruguera M. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 1993;342:404-6.
  13. Watts DR, Lorenzo GA, Beal JM. Congenital dilatation of the intrahepatic biliary ducts. *Arch Surg* 1974;108:592-8.
  14. Balsells J, Margarit C, Murio E, Lazaro JL, Charco R, Bonin J, et al. Adenocarcinoma in Caroli's disease treated by liver transplantation. *Hepatobiliary Surg* 1993;7:81-7.
  15. Pinto RB, Pereira-Lima J, Da Silveira TR, Scholl JG, De Mello ED, Silva G. Caroli's disease: Report of 10 cases in children and adolescents in southern Brazil. *J Pediatr Surg* 1998;33:1531-5.
  16. Sherlock S, Dooley J: Cysts and congenital biliary abnormalities. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10<sup>th</sup> ed. London, England. Blackwell Scientific, 1997.

## Dupla extrusão uretral assincrônica de prótese peniana semi-rígida: relato de caso e revisão da literatura

Alexandre V. Padoin<sup>1</sup>, Alberto da C. Stein<sup>1</sup>, Anderson Lazzaroni<sup>1</sup>,  
Rafael Defferrari<sup>1</sup>, Pedro N. da Luz Jr.<sup>1</sup>, Walter J. Koff<sup>1</sup>

*Relatamos o caso de um paciente de 61 anos com retenção urinária e portador de prótese peniana semi-rígida há 4 anos. Ao exame físico, uma haste de prótese protuía-se pelo meato uretral. O paciente tinha história de extrusão de outra haste da prótese há 2 anos. Essa rara complicação é pouco citada na literatura, não sendo encontrada descrição de dupla extrusão. Descrevemos o caso e revisamos a literatura.*

*Unitermos: Pênis; prótese peniana; impotência.*

### **Double asynchronous urethral extrusion of a semirigid penile prosthesis: a case report and review**

*This case reports a 61 year-old man who presented urinary retention 4 years after the insertion of the penile prosthesis. The prosthesis was extruded through the urethral meatus. This patient had another prosthesis extruded 2 years before. There are few cases in the literature about this rare complication. We present the case and literature review.*

*Key-words: Penile; prosthesis; impotence.*

---

Revista HCPA 1998;18 (3):332-3

### **Introdução**

As complicações mais freqüentemente relatadas por pacientes com próteses penianas são: dor peniana, prótese de tamanho inadequado, infecção, erosão uretral, diminuição da sensibilidade, edema, parafimose e ruptura da prótese. A extrusão uretral da prótese peniana é uma complicação rara e pouco descrita na literatura. Descrevemos um caso e comentamos dados da literatura.

### **Relato de caso**

Paciente masculino de 61 anos, em uso

de prótese peniana semi-rígida há 4 anos, por apresentar neuropatia periférica, procura o Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com queixa de obstrução urinária. Ao exame, uma haste da prótese apresentava-se protuída através do meato uretral externo (figura 1). Após bloqueio anestésico do dorso do pênis com lidocaína 1% sem vasoconstritor, a haste foi retirada através da uretra distal. Logo após, foi colocado cateter de cistostomia, que permaneceu por 3 dias, para evitar refluxo de urina para o corpo cavernoso. O paciente refere que, há 2 anos, apresentou episódio semelhante de retenção urinária e que, na ocasião, fora retirada uma das hastes da prótese, também por

---

<sup>1</sup> Serviço de Urologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Alexandre Padoin, Av. Independência, 50/806, CEP 90035-070, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-228.3121. Fax: +55-51-593.4247. e-mail: padoin@conex.com.br

tração da mesma através da uretra distal. Refere boa aceitação da prótese desde sua colocação, não havendo complicações no pós-operatório imediato, permanecendo eficiente mesmo após a retirada da primeira haste.

## Discussão

O uso de próteses penianas está indicado para pacientes impotentes por diversas causas, dentre as quais podemos citar: as complicações pós-operatórias, o diabetes, o trauma, as causas neurogênicas ou funcionais, a doença de Peyronie, a aterosclerose e o pós-priapismo (1-3). A taxa de satisfação dos pacientes é alta, cerca de 78% (1). Existem próteses semi-rígidas e infláveis. A prótese semi-rígida é mais barata, mais fácil de ser colocada, necessita de menor número de revisões e apresenta uma menor incidência de complicações, contudo não proporciona a aparência usual do pênis ereto e este permanece em ereção permanente (2). Iremos nos deter às próteses semi-rígidas.

Várias são as complicações encontradas no pós operatório da colocação de prótese peniana semi-rígida. Dor com duração superior a 4 semanas, próteses muito longas ou excessivamente curtas, infecção, erosão uretral e cutânea, retenção urinária, diminuição da sensibilidade, edema persistente, parafimose e ruptura da próteses são as complicações mais comumente observadas (1, 3, 4). Kaufman et al. (1), numa casuística de 1207, relatam 94

complicações (7,8%). A mais comum foi a dor persistente, que esteve presente em 21 casos (1,74%). A erosão uretral ocorreu em apenas sete casos (0,58%). Esta complicação também é relatada por Montague (2), que teve um caso (2%) dentre seus 48 pacientes. Há um relato (5) de extrusão uretral associada a uretrite em um paciente de 54 anos, 14 meses após a colocação da prótese. O paciente apresentou-se com dor peniana de início súbito e disúria. Ao exame físico a prótese protuía-se na fossa navicular. A conduta adotada nesses casos foi a retirada da prótese (1, 5). Kaufman et al. retiraram apenas uma das hastes em seis dos sete casos (1). A extrusão de prótese semi-rígida é uma complicação raramente encontrada, ocorrendo geralmente quando existe doença do corpo cavernoso ou quando a prótese é colocada sob grande tensão sem aparente lesão da parede dos corpos cavernosos. Não encontramos na literatura outro relato de dupla extrusão de prótese peniana. Em nosso serviço, a conduta adotada após a extrusão é a retirada imediata da haste, seguida da colocação de outra após a recuperação. Acreditamos que após a extrusão de uma das hastes, o paciente deva ser orientado quanto à possível extrusão da outra haste.

## Referências

1. Kaufman JJ, Lindner A, Raz S. Complications of penile prosthesis surgery for impotence. *J Urol* 1982;128(6):1192-4.
2. Montague DK. Experience with semirigid rod and inflatable penile prostheses. *J Urol* 1983;129(5):967-8.
3. Kabalin JN, Kessler R. Five-year followup of the scott inflatable penile prosthesis and comparasion with semirigid penile prosthesis. *J Urol* 1988;140(6):1428-30.
4. Agatstein EH, Farrer JH, Raz S. Fracture of semirigid penile prosthesis: a rare complication. *J Urol* 1986;135(2):376-7.
5. Jepson PM, Silber I. Urethral extrusion of a penile prosthesis associated with urethritis. *J Urol* 1973;109(5):838-9.



**Figura 1.** Visualiza-se haste da prótese extruída através do meato uretral externo.

1998

**Centenário da  
Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul**

Qualidade em benefício  
da saúde e da educação.

A versão completa deste documento é publicada anualmente no primeiro número da *Revista HCPA*. Além disto, as normas para publicação estão disponíveis na Internet, em [www.hcpa.ufrgs.br/revista/index](http://www.hcpa.ufrgs.br/revista/index), ou no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**[www.hcpa.ufrgs.br/revista/index](http://www.hcpa.ufrgs.br/revista/index)**

Publicação quadrimestral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, desde 1981.

## **Normas para publicação**

### **Tipos de Colaboração**

**Editoriais.** Esta seção inclui o editorial de apresentação da *Revista*, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na *Revista*.

**Artigos originais.** São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

**Comunicações.** Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações não devem exceder 15 laudas.

**Artigos especiais.** Esses

artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da *Revista*. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

**Relatos de casos.** Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder três laudas, conter até duas ilustrações e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar

uma revisão bibliográfica.

**Sessões Anátomo-Clínicas.** Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

**Cartas ao Editor.** Correspon-dência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da *Revista*. Não devem exceder duas laudas.

### **Submissão de trabalhos**

A *Revista HCPA* adota o estilo Vancouver para publicação de artigos. Os artigos submetidos devem ser formatados nesse estilo (conforme Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os autores deverão

submeter quatro cópias da colaboração, juntamente com uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da *Revista HCPA*, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A *Revista* aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Disquetes serão solicitados em caso de aceitação dos artigos. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

*Revista HCPA*  
Grupo de Pesquisa  
e Pós Graduação  
Hospital de Clínicas  
de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
Largo Eduardo Zaccaro Faraco  
CEP 90035-003  
Porto Alegre, RS, Brasil

Todos os artigos serão avaliados por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas.

### **Página de rosto**

As colaborações submetidas à *Revista HCPA* devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações:

- Título da colaboração, em português e inglês;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem;
- Até cinco unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar como termos os tópicos listados pelo Index Medicus (*MeSH - Medical Subject Headings*).
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico (se disponível) do autor responsável pela correspondência.

### **Resumo**

Os artigos originais e as comunicações devem conter, obrigatoriamente, um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor

uma descrição exata do conteúdo do artigo. Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

### **Corpo do artigo**

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

### **Referências**

As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto. Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez.

### **Tabelas**

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente com números arábicos (Tabela 1, Tabela 2, etc.). Todas as tabelas e quadros devem ser referidos no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As

notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

### **Figuras e gráficos**

Devem ser apresentados em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras e gráficos devem ser referidos no texto e numerados consecutivamente com números arábicos (Figura 1, Figura 2, etc.).

### **Abreviaturas**

O uso de abreviaturas deve ser mínimo; porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo

a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título e o resumo não devem conter abreviaturas.

### **Experiências com seres humanos e animais:**

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da *Revista HCPA* devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: *Declaration of Helsinki*, e *Guiding Principles in the Care and Use of Animals* (DHEW Publication, NIH, 80-23). Além destes documentos

internacionais, deverão ser seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA. Os editores poderão recusar artigos que contrariem claramente os princípios delineados nestes documentos.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

The full version of this document is published once a year in the first issue of *Revista HCPA*. Information regarding manuscript submission and copies of the complete guidelines can also be obtained from the Internet at [www.hcpa.ufrgs.br/revista/index](http://www.hcpa.ufrgs.br/revista/index) or at Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

[www.hcpa.ufrgs.br/revista/index](http://www.hcpa.ufrgs.br/revista/index)

A quarterly journal published by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 1981.

## **Guidelines for manuscript submission**

### **Contents of the Journal**

**Editorial.** This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in *Revista*.

**Original articles.** These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

**Communications.** Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

**Special articles.** These will be requested by the Editorial Board from invited contributors.

Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching, research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

**Case studies.** These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

**Grand Rounds.** This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de

Clínicas de Porto Alegre.

**Letters to the Editor.** Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

### **Manuscript submission**

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* should be formatted following the Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Authors will submit four copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions. Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval



by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 2.5 cm margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors should use Arial size 11 font.

Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Diskettes will only be requested from authors whose articles are accepted for publication. Collaborations should be mailed to:

*Revista HCPA*  
Grupo de Pesquisa  
e Pós-Graduação  
Hospital de Clínicas  
de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
Largo Eduardo Zaccaro Faraco  
CEP 90035-003  
Porto Alegre, RS, Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance.

### **Face page**

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* must include a face page with the following information:

- Title;
- Full name of all authors with credentials and institution

of affiliation;

- Up to five key words; the medical subject headings (MeSH) list of *Index Medicus* should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

- Complete address, telephone number, and email (if available) of the corresponding author.

### **Abstract**

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words.

### **Body of the article**

Original articles and communications must be organized according the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion (or Discussion and Conclusions).

### **References**

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the

text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted..." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.

### **Tables**

Tables should be numbered consecutively using Arabic numerals (Table 1, Table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use superscript letters.

### **Figures**

Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. Good quality photographs can also be used. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (Figure 1, Figure 2, etc.).

### **Abbreviations**

Abbreviations should be avoided. However, if used, they should be introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title and the abstract should not contain

abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be defined in footnotes or in the legend.

### **Human and animal experiments**

Authors should follow the *Declaration of Helsinki* and the *Guiding Principles in the Care*

*and Use of Animals* (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected. In the case of experimental papers, the authors should keep a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study

was carried out.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

# REVISTA HCPA

## LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

### PÁGINA DE ROSTO

- Título da colaboração;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem;
- Até cinco unitermos;
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico do autor que recebe as correspondências.

### CORPO DO ARTIGO

- Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas.
- Figuras numeradas com números arábicos.
- O texto inclui todos as divisões principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

- Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título ou no resumo.
- No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras.
- Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

### REFERÊNCIAS

- A lista de referências começa em uma página separada. Todas as citações são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses.
- As referências foram conferidas e formatadas cuidadosamente. Os títulos de periódicos foram abreviados conforme o Index

Medicus.

- O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os seis primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

### FORMATO GERAL

- O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm.
- Quatro cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*.
- Esta lista foi preenchida, assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as quatro cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

---

## DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a *Revista HCPA*. A publicação resumida deste artigo é permitida desde que a *Revista* seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível. Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

# REVISTA HCPA

## CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

### FACE PAGE

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation
- Up to five key-words;
- Full address, telephone and email of corresponding author.

### BODY OF THE ARTICLE

- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end on the table and indicated with superscript letters.
- Figures are numbered with Arabic numerals.
- The text is organized according to the IMRAD style.

There are no abbreviations in the title or summary.

In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures.

Patients are identified by numbers, not by initials.

### REFERENCES

- The reference list starts on a separate page. All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance.
- References were checked and carefully formatted. Titles of journals were abbreviated

according to the Index Medicus.

The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six first names have been listed, followed by *et al.*

### GENERAL FORMAT

The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins.

Four copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*.

This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

---

**COPYRIGHT**

When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.

## ÍNDICE DE TÍTULOS

### REVISTA DO HCPA

Volume 18, n.1, 1998

#### A

Avaliação de obstrução de grandes vias aéreas por bócio através da medição da curva fluxo-volume com pacientes em decúbito: resultados preliminares, 56

#### C

Cervical anastomosis of the esophagus for esophageal carcinoma: an alternative approach, 50

#### E

Efeito do dióxido de enxofre na produção de citocinas por macrófagos alveolares humanos in vitro, 15

#### H

Hemangioma cavernoso do mediastino, 103  
Hipertensão pulmonar primária: revisão concisa, 88

#### I

Infecções pulmonares na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, 95  
Inovação e participação, 05  
Interpretação em espirometria, 64

#### L

Leptospirose, 107

#### P

Perfil do uso de heparina para profilaxia da tromboembolia venosa no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 09  
Pneumonias em pacientes imunodeprimidos: manifestações clínicas, agentes etiológicos mais freqüentes, 82  
Postpartum blues syndrome in Brazilian women: an investigation of associated factors, 42  
Produção técnica e científica do Serviço de Pneumologia, 07

#### R

Resposta quimiotática de macrófagos alveolares e monócitos sangüíneos humanos induzida pela exposição ao dióxido de enxofre, 24

#### T

Time course of the recovery from bronchoconstriction induced by inhaled methacholine in asthmatic and normal subjects, 33

### REVISTA DO HCPA

Volume 18, n.2, 1998

#### A

Avaliação pré-operatória dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e da linfocitometria em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago, 181

#### D

Desenvolvimento e implantação do sistema informatizado para a escala mensal do pessoal de enfermagem do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 197  
Doença de Nieman-Pinck, 214  
Duas décadas de contribuições do Serviço de Endocrinologia do HCPA, 135

#### F

Faculdade de Medicina da UFRGS: um história de 100 anos, 139

#### G

Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients, 148

#### H

Heterogeneidade dos cordomas intracranianos: relato de 2 casos, 210

#### I

Induction of intrabdominal adhesion formation by a polypropylene mesh prosthesis: na experimental study in rats, 177

#### L

Labor induction with misoprostol versus dinoprostone: a meta-analysis of seven randomized trials, 170

#### M

Um momento para a reflexão, 133

#### P

Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of over diabetic nephropathy, 156

#### R

The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy, 141

#### S

Sinusite e asma, 204

#### T

Tratamento medicamentoso do infarto agudo do miocárdio no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 188

#### U

Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetic patients, 163

#### V

Um vínculo duradouro, 137

### REVISTA DO HCPA

Volume 18, n.3, 1998

#### A

Aspectos fisiopatológicos da desnutrição no paciente portador de hepatopatia crônica, 322

## ÍNDICE REMISSIVO

- C**  
Concentração sérica de procolágeno amino-terminal tipo III como marcador de fibrose hepática em lactentes com hepatopatia crônica, 289
- D**  
Dupla extrusão uretral assincrônica de prótese peniana semi-rígida: relato de caso e revisão de literatura, 332
- E**  
Efeitos da nutrição parenteral total associada à infecção bacteriana na função hepatobiliar de ratos da cepa Wistar, 241
- F**  
Fatores associados à insuficiência renal aguda pós-transplante hepático análise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 269
- Fibrobroncoscopia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: perfil do paciente e técnicas, 296
- H**  
O Hospital em que trabalhamos, 239
- I**  
Infecções em pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático, 276
- O**  
Osteodistrofia hepática: revisão da literatura e relato de experiência pessoal em um grupo de crianças e adolescentes com colestase crônica, 311
- P**  
A placa ductal e a organização do sistema biliar intra-hepático, 302  
Prevalência e incidência da hepatite C em pacientes submetidos a transplante renal, 250
- R**  
Resposta sustentada após um ano de interferon isolado ou associado a ribavarina em pacientes com cirrose pelo vírus C, 259
- S**  
Síndrome de Caroli e Carcinomatose peritoneal - relato de caso, 328
- T**  
Transplante hepático infantil: as contra indicações sociais trabalhadas pelo serviço social no processo de avaliação junto às famílias de crianças candidatas ao transplante, 285
- U**  
Uma grata satisfação, 237

## ÍNDICE DE ASSUNTOS

### REVISTA DO HCPA Volume 18, n.1, 1998

- A**  
AIDS, 95  
anastomose cirúrgica, 50  
anestesia, 50  
angioma cavernoso, 103  
asma brônquica, 82, 95
- B**  
bócio, 56
- C**  
capacidades pulmonares, 64  
cardiopatias, 88  
circulação pulmonar, 88  
citocinas, 15  
complicações pós-operatórias, 50  
curva fluxo-volume, 56, 64
- D**  
decúbito dorsal, 56
- depressão pós-parto, 42  
dióxido de enxofre, 15, 24  
dispnéia, 88  
doença arterial coronária, 88  
doença cardiopulmonar, 88  
doenças imunológicas, 95  
doenças vasculares, 88
- E**  
embolia pulmonar, 09  
esôfago, 50
- F**  
fatores imunológicos, 103  
fatores quimiotáticos, 24
- H**  
hemangioma cavernoso, 103  
heparina, 09  
hipertensão pulmonar, 88
- I**  
infecções por HIV, 95
- infecções respiratórias, 82, 95
- L**  
leptospirose, 107
- M**  
macrófagos alveolares, 15, 24  
mediastino, 103  
metacolina, 33  
monócitos, 24
- N**  
neoplasias esofágicas, 50
- P**  
pneumonia, 82, 95  
produção científica, 7
- S**  
síndrome de imunodeficiência adquirida, 95
- T**  
testes de função respiratória, 64



tromboembolia pulmonar, 09

## V

vasodilatação, 88  
vias aéreas, 56

## REVISTA DO HCPA

Volume 18, n.2, 1998

## A

ácido acetilsalicílico, 188  
aderências, 177  
albuminas, 141, 148, 156, 163  
albuminúria, 141, 148  
alergia e imunologia, 181  
asma brônquica, 204

## C

carcinoma epidermóide, 181  
cardiopatias, 188  
cordomas, 210  
creatinina, 141

## D

desnutrição, 181  
diabetes mellitus tipo 2, 163  
dinoprostona, 170  
doença arterial coronária, 188  
doença de Nieman-Pick, 214

## F

fibrinolíticos, 188

## H

hepatoesplenomegalia, 214  
hérnia ventral, 177  
hipersensibilidade tardia, 204  
hipertensão, 148  
histiocitose lipídica, 214

## I

icterícia, 214  
infarto do miocárdio, 188  
infecções respiratórias, 204

## L

laparoscopia cirúrgica, 177

## M

misoprostol, 170

## N

nefropatias diabéticas, 141, 156  
neoplasias esofágicas, 181

neoplasias cerebrais, 210

## O

ocitocina, 170

## P

pneumopatias, 204  
prescrição medicamentosa, 188  
propilenos, 177  
proteinúria, 156

## R

rim, 163

## S

seios nasais, 204  
sinusite, 204

## T

taxa de filtração glomerular, 148, 163  
testes cutâneos, 181  
trabalho de parto induzido, 170  
tumores cerebrais, 210

## REVISTA DO HCPA

Volume 18, n.3, 1998

## A

AIDS, 296  
assistente social, 285

## C

carcinoma peritoneal, 328  
cateterismo urinário, 332  
cirrose hepática, 289, 322, 328  
citomegalia, 276  
colangiocarcinoma, 328  
colestasia, 311  
creatinina, 269

## D

desnutrição protéico-calórica, 322  
diabetes mellitus, 269  
doença de Caroli, 328  
doença pulmonar obstrutiva crônica, 296  
doenças ósseas, 311

## E

epidermidis, 276  
Epstein Barr, 276

## F

fibrose hepática, 289

## G

gastroenterologia pediátrica, 311

## H

hemodiálise, 250  
hepatite C, 250  
hepatobiliar, 241  
hepatopatia, 289, 311, 322  
hepatopatia crônica, 322

## I

infecção bacteriana, 241, 276  
insuficiência renal aguda, 269  
interferon, 259

## L

lactação, 289

## M

micoses, 276

## N

nefrectomia, 250  
nefropatias, 269  
nutrição parenteral, 241

## O

osteodistrofia hepática, 311

## P

PCR, 250  
placa ductal, 302  
pneumologia, 296  
pneumopatias obstrutivas, 296  
procolágeno, 289

## R

retenção urinária, 332  
ribavirina, 259

## S

serviço social, 285  
Staphylococcus aureus, 276

## T

transplante hepático infantil, 276, 285  
transplante hepático juvenil, 276  
transplante hepático, 269, 276, 285, 311  
transplante renal, 250

## V

vias biliares intra-hepáticas, 302  
vírus da hepatite C, 250

## X

xantomonas, 276

**ÍNDICE DE AUTORES**

**REVISTA DO HCPA**  
**Volume 18, n.1, 1998**

**A**

André-Alves, M., 33

**B**

Brentano, L., 50  
Busnello, E.D., 42

**C**

Cerski, M.R., 107  
Chapman, K., 33  
Crestani, J., 107

**F**

Faccin, C.S., 09, 88  
Fasolo, G.R., 50  
Ferlinz, R., 15, 24  
Finkelstejn, A., 107  
Fries, B., 24

**G**

Gazzana, M.B., 09  
Groß, S., 24  
Gurski, R.R., 50

**H**

Henn, L.A., 95

**K**

Kienast, K., 15, 24  
Knorst, M.M., 15, 24  
Kulczynski, J., 103  
Kruel, C.D., 50

**L**

Lockhart, A., 33

**M**

Macedo, S.C., 103  
Martins, S.O., 42  
McClellan, P., 33  
Menna Barreto, S.S., 07, 09, 64, 88, 95  
Müller-Quenheim, J., 15, 24

**P**

Passos, E.P., 05  
Pereira, R.P., 56, 103  
Pinotti, A.F., 103

**Q**

Quadros, A.S., 88

**R**

Rohde, L.A., 42  
Rosa, A.A., 107  
Rosa, A.R., 50

**S**

Sertório, R.T., 56, 103  
Schirmer, C.C., 50  
Shansis, F., 42  
Silva, P.M., 09, 88  
Slutsky, A., 33

**T**

Toneto, J.E., 50  
Toniazco, G.P., 50  
Tramontina, S., 42  
Tse, S., 33

**V**

Varela-Gonzaga, R., 107  
Vieira, V.G., 82

**W**

Wolf, A.L., 42

**Z**

Zamel, N., 33  
Zomer, A., 42

**REVISTA DO HCPA**  
**Volume 18, n.2, 1998**

**A**

Azevedo, M.J., 141, 148, 156

**B**

Barcaro, M., 210  
Beck, M.O., 163  
Beck, P.E., 177  
Berger, S.V., 188,  
Berlim, G.L., 177  
Bohrer, M.S.A., 214  
Brentano, L., 181

**C**

Costa, L., 163

Czepielewski, M.A., 210

**E**

Edelweiss, M.I., 177

**F**

Faccin, C.S., 204  
Ferreira, L.A.A., 197  
Ferreira, N., 210  
Fricke, D., 188  
Friedman, R., 135  
Funcke, L.B., 197

**G**

Gleisner, M.L.M., 214  
Gonzaga, R.V., 214  
Gross, J.L., 141, 148, 156, 163  
Guerin, Y.L.S., 210  
Gurski, R.R., 177, 181  
Gus, P., 139

**K**

Kruel, C.D.P., 177, 181  
Kuhl, G., 204

**L**

Leite, C.S.M., 177

**M**

Machado, S.P., 137  
Martins-Costa, S., 170  
Mello, L.R., 214  
Meurer, L., 214  
Monteiro, A.C.Z., 210  
Müller, M.F., 177

**N**

Nucci, L.B., 170

**O**

Oliveira, J., 141, 156

**P**

Paggi, A., 141  
Passos, E., 133  
Pécis, M., 148  
Picon, P.D., 188

**R**

Ramos, J.G.L., 170  
Rosa, A.R.P., 181

**S**

Santos, W.G., 181  
 Saueressig, M., 177  
 Schirmer, C.C., 177, 181  
 Schwarzbald, A.V., 177  
 Silva, G.C., 210  
 Silveiro, S.P., 163  
 Sottomaioir, V.S., 197

**T**

Tatsch, M., 141, 177  
 Teruchkin, B., 177

**W**

Wagner, J., 177  
 Weidlich, J., 177

**Z**

Zelmanovitz, T., 141, 156

**REVISTA DO HCPA****Volume 18, n.3, 1998****A**

Alencastro, R., 276  
 Álvares-da-Silva, M.R., 269, 322,328  
 Amaral, B., 311  
 Ariente, S., 259

**B**

Bajerski, J., 241  
 Barcellos, S., 241  
 Barros, E., 269  
 Barros, S.G.S., 328  
 Bischopp, G., 276  
 Borges, S.C., 259  
 Breyer, H.P., 328

**C**

Cantisani, G.P.C., 250, 276  
 Carvalho, P.R.A., 241  
 Cerski, C.T., 289, 328  
 Cheinquer, H., 259  
 Cheinquer, N., 259

Chersky, M., 250  
 Correa, M.C.M., 250  
 Cunha, J., 241  
 Czerski, T., 241

**D**

Defferrari, R., 332

**F**

Ferreira, C.T., 276  
 Fonseca, A., 259  
 Fonseca, D.L.O., 269  
 Fornari, F., 328  
 Fraga, J.C., 241  
 Francisconi, C.F., 269, 328

**G**

Garcia, R., 259  
 Gastaldo, G., 241  
 Gestrich, L.G., 296  
 Grossini, M.G., 285

**H**

Hoffmeister, M., 285

**I**

Ikuta, N., 259

**K**

Kieling, C.O., 276  
 Klein, M.I., 296  
 Koff, W.J., 332

**L**

Lazzaron, A., 332  
 Luft, S., 289  
 Lunge, V., 259  
 Luz Jr, P.N., 332

**M**

Machado, A., 276  
 Machado, L.R., 289  
 Magüilnik, I., 328  
 Malmann, R., 241  
 Martinho, D., 241  
 Martins, C., 241

Matte, U., 241  
 Motta, A.A., 241  
 Müller, H., 276

**O**

Oliveira, J., 289  
 Oliveira, J.R., 311  
 Oliveira, M.G., 296  
 Osowski, L.F., 296

**P**

Padoin, A.V., 332  
 Passos, E., 237  
 Pereira-Lima, L.M., 269, 328  
 Pinto, R.D., 269  
 Pires, A.A., 289, 302

**S**

Sampaio, J.A., 269  
 Santos, C.M.V., 289  
 Santos, J.L., 302  
 Silveira, T.R., 239, 241, 250, 276, 289,  
 302, 311, 322, 328  
 Sousa, M.B., 296  
 Stein, A.C., 332

**T**

Thomé, F., 269  
 Traiber, C., 269

**U**

Ulrich, L.E., 296

**V**

Vieira, S.M.G., 276, 311

**W**

Waechter, F.L., 269, 328

**X**

Xavier, R.G., 296

**Z**

Zanottelli, M.L., 250, 276  
 Zignani, J.M., 269

Próximo número

*Psiquiatria*

Consulte  
o site  
da Revista  
na Internet

[www.hcpa.ufrgs.br/revista/index](http://www.hcpa.ufrgs.br/revista/index)