

35. Icterícia

Mariluz dos Reis

A icterícia é um sinal referente à coloração amarelada da pele, escleras, mucosas e tecidos profundos. É causada pelo aumento sérico da bilirrubina, que é um pigmento derivado sobretudo da degradação da hemoglobina. A icterícia pode resultar de um excesso da liberação dos precursores da bilirrubina na circulação, da diminuição da captação, metabolismo ou clareamento hepático da bilirrubina ou de obstrução no trato biliar extra-hepático.

SÍNTESE E TRANSFORMAÇÃO DA BILIRRUBINA

A bilirrubina é formada a partir de porfirinas que contêm ferro, principalmente a hemoglobina. O restante da bilirrubina deriva do metabolismo de proteínas que contêm heme, tais como o citocromo hepático e a mioglobina.

A hemoglobina é uma molécula que se liga de modo frouxo e reversível ao oxigênio e carrega cerca de 97% do oxigênio dos pulmões para os tecidos, sendo transportada pelos eritrócitos. As etapas básicas da formação da hemoglobina estão descritas no quadro 35.1.

Quadro 35.1 – Formação da hemoglobina.

2-Succinil-CoA + 2 glicina = pirrol
4-Pirrol = protoporfirina IX
Protoporfirina IX + ferro = heme
Heme + polipeptídeo (globina) = cadeia de hemoglobina α ou β
2 cadeias alfa + 2 cadeias beta = hemoglobina A

Os eritrócitos têm uma sobrevivência média de 120 dias, apresentando-se, ao final desse período, com diminuição progressiva da flexibilidade da membrana celular. Os sinusóides esplênicos com largura de $3\mu\text{m}$ tornam-se, portanto, um obstáculo à passagem dos eritrócitos que apresentam diâmetro de $8\mu\text{m}$.

A membrana dos eritrócitos mais frágil sofre ruptura e a hemoglobina contida dentro dos eritrócitos é, então, fagocitada pelo sistema retículo-endotelial, principalmente nos macrófagos do fígado (célula de Kupffer), do baço e da medula óssea.

Cerca de 80% da hemoglobina é derivada da destruição de hemácias senescentes e uma pequena porção resulta da destruição medular de hemácias maduras, porém, malformadas (eritropoiese ineficaz).

A hemoglobina é desdobrada a seguir em globina e heme (Fig. 35.1). O anel heme é quebrado, liberando o ferro livre e os núcleos pirrólicos (porção porfirina). O ferro é transportado pela transferrina, e a porção porfirina é o substrato para a formação da bilirrubina.

O anel porfirínico é aberto com a oxidação de uma ponte de carbono e formam-se o monóxido de carbono e um pigmento verde denominado biliverdina. Nos macrófagos, o sistema de transformação microssomal reduz a biliverdina em bilirrubina livre, que é gradualmente liberada para a veia esplênica e carregada para o fígado.

A bilirrubina livre combina-se imediatamente com a albumina plasmática, porém, mantém-se a denominação bilirrubina livre para diferenciá-la da bilirrubina conjugada, que será formada posteriormente.

Em poucas horas, a bilirrubina livre desliga-se da albumina, penetra nos hepatócitos e ocorre o processo de conjugação pela ação da enzima UDP-glucoronil-transferase.

Cerca de 80% da bilirrubina conjuga-se com o ácido glicurônico, formando o glicuronídeo de bilirrubina, 10% conjuga-se com o sulfato e o restante com outras substâncias.

A bilirrubina conjugada é, a seguir, excretada para os canalículos biliares pelos hepatócitos, por processo ativo, fazendo parte da composição da bile. Pelas vias biliares, ela alcança o intestino.

No intestino, parte da bilirrubina conjugada é excretada nas fezes e parte convertida pela ação bacteriana em urobilinogênio, que é altamente solúvel.

Parte do urobilinogênio é absorvido para o sangue pela mucosa intestinal. A maior parte é novamente excretada pelo fígado para o intestino e 5% excretado pelos rins.

Na urina, o urobilinogênio exposto ao ar é oxidado à urobilina e, nas fezes, forma-se a estercobilina.

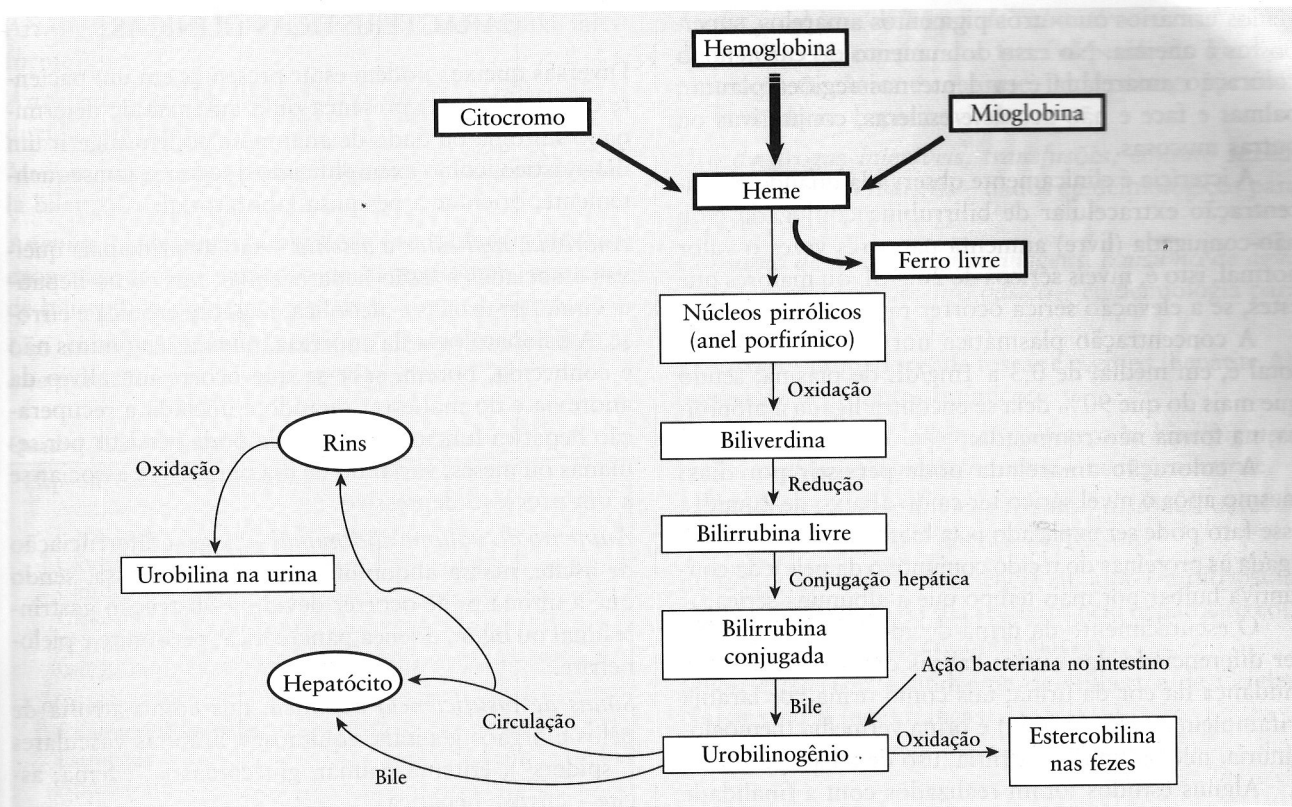


Figura 35.1 – Formação e metabolismo da bilirrubina.

A ligação da bilirrubina livre com a albumina plasmática e sua conjugação com o ácido glicurônico no fígado têm grande significado fisiológico, pois permitem transformar a bilirrubina lipossolúvel em hidrossolúvel, impedindo, desse modo, a penetração da bilirrubina não-conjugada nas membranas celulares durante a passagem pelo sangue ou ao longo das vias excretoras hepáticas e facilitando, assim, a eliminação da bilirrubina conjugada pela bile. Pequena quantidade de bilirrubina livre pode ser encontrada na bile humana, solubilizada com sais biliares.

A bilirrubina livre difunde-se pela maioria das membranas biológicas, tais como a barreira hematoencefálica, e quando em excesso se deposita nos neurônios, provocando dano ao sistema nervoso central, condição chamada de kernicterus. A exposição da bilirrubina não-conjugada à luz causa a formação de fotoisômeros polares e lumirrubina que são excretados pelo fígado sem conjugação.

DETECÇÃO DA ICTERÍCIA

O exame clínico para a detecção da icterícia deve ser realizado na presença de luz natural.

Deve-se pesquisá-la na pele, nas conjuntivas bulbares, nas conjuntivas palpebrais, nas palmas das mãos, nos lábios, no palato duro e debaixo da língua (freio lingual). A esclera é rica em elastina, que tem alta afini-

dade pela bilirrubina e, portanto, é um local de avaliação mais sensível do que a avaliação generalizada da icterícia.

Quando a icterícia é muito intensa e crônica (por exemplo, na cirrose), a pele pode ter um tom esverdeado devido à oxidação de bilirrubina em biliverdina.

A descrição do exame clínico pode ser feita apenas relatando a presença de icterícia se considerarmos que, independente da intensidade de impregnação tecidual de bilirrubina, deverá ser feita a investigação diagnóstica. Porém, a importância da quantificação clínica é que ela permite o seguimento da progressão ou resolução da icterícia, no decorrer do tempo, principalmente quando feita pelo mesmo examinador. A quantificação pode ser feita com a ajuda de cruzeiros (uma a quatro cruzeiros), sendo que, quanto mais intensa a coloração amarelada, maior o número de cruzeiros.

A coloração amarelada da icterícia deve ser diferenciada da coloração da pele em doenças tais como mixema do hipotireoidismo e insuficiência renal crônica, e diferenciada também de situações com ingestão aumentada de alimentos ricos em beta-caroteno, tais como vegetais de folhas verde-escuras (espinafre, couve), cenoura, abóbora, frutas amarelas (manga, mamão).

Na insuficiência renal crônica, a coloração amarelo-palha não acomete mucosas e é mais evidente nas áreas expostas, apesar de poder ser generalizada. Nesse caso, essa coloração decorre da retenção de cromo-

gênios urinários ou outros pigmentos amarelos, superpostos à anemia. No caso do aumento do caroteno, a coloração amarelada é evidente nas regiões plantar, palmar e face e não acomete escleras, conjuntivas ou outras mucosas.

A icterícia é clinicamente observada quando a concentração extracelular de bilirrubina conjugada e/ou não-conjugada (livre) aumenta para três vezes o valor normal, isto é, níveis séricos de 2mg/dL ou maiores que estes, se a elevação sérica ocorrer rapidamente.

A concentração plasmática normal de bilirrubina total é, em média, de 0,3 a 1mg/dL de plasma, sendo que mais do que 90% dela se encontra ligada à albumina, na forma não-conjugada.

A coloração amarelada pode persistir por dias, mesmo após o nível sérico ter caído abaixo de 2mg/dL; esse fato pode ser explicado pela bilirrubina permanecer ligada às proteínas do tecido conjuntivo da pele e da conjuntiva bulbar por mais tempo que à albumina sérica.

O escurecimento da urina devido à urobilina deve ser diferenciado das outras causas que podem levar à mudança da cor da urina, tais como urina cor laranja (rifampicina, sulfasalazina) e urina vermelha (hemoglobinúria, mioglobinúria, porfíria, uso de fenazopiridina).

Alguns estudos foram realizados com a finalidade de avaliar a capacidade de o médico detectar a presença de icterícia ao exame clínico. Em estudo recentemente publicado, no qual participaram médicos, residentes e alunos de medicina na observação de icterícia, observou-se sensibilidade e especificidade de aproximadamente 70% na detecção da presença e ausência desse sinal, sendo que a acurácia diminuiu com valores laboratoriais localizados nos limites extremos.

Outro estudo, avaliando 18 sinais clínicos presentes em 50 pacientes etilistas, analisou a concordância do exame clínico de seis médicos. Houve concordância razoável para icterícia ($r = 0,65$) e os melhores resultados foram observados pelos médicos com mais anos de prática clínica.

Contrariamente, em outro estudo, 62 observadores, incluindo médicos com níveis diferentes de treinamento, internos, alunos do 3º e 4º anos de medicina e estudantes de enfermagem, examinaram seis pacientes quanto a presença ou ausência de icterícia observada na esclera, sendo que 58 e 68% dos examinadores detectaram a presença de icterícia nos pacientes com bilirrubina sérica de 2,5mg/dL e 3,1mg/dL, respectivamente. O nível de treinamento pareceu influenciar a especificidade, isto é, seis dos oito exames clínicos falso-positivos (bilirrubina de 0,7mg/dL) foram atribuídos aos estudantes. O nível de treinamento pareceu não influenciar a sensibilidade, pois três dos onze exames clínicos falso-negativos foram atribuídos aos estudantes.

Esses dados, também discutidos no capítulo "Exame Geral Qualitativo", expressam a dificuldade na quantificação de alguns sinais do exame clínico geral de forma homogênea e reprodutível intra e interobservador.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Diversas queixas podem estar presentes em um paciente com icterícia. A presença ou a ausência de determinado sintoma ou dado de anamnese podem sugerir um diagnóstico, como exemplificado a seguir e, conseqüentemente, orientar a pesquisa laboratorial:

Anorexia, mal-estar e astenia – são as principais queixas associadas à lesão hepatocelular, tais como hepatite viral, por drogas e alcoólica, hepatite crônica e cirrose. A fisiopatologia da anorexia, náuseas e vômitos não é conhecida, porém, sabe-se que ocorre um alívio da anorexia e do mal-estar quando é iniciada a recuperação hepática funcional. A astenia pode persistir por semanas ou meses, variando de dia para dia, e associar-se a um processo depressivo.

Aumento do volume abdominal – exige a diferenciação de ascite, massa abdominal e distensão gasosa, sendo que a última pode ocorrer devido à obstrução gastrointestinal ou biliar, doença pancreática, peritonite e pielo-nefrite.

Sinais de insuficiência hepática, tais como atrofia de pêlos e órgãos genitais, equimoses, aranhas vasculares ("spiders"), eritema palmar, ginecomastia, edema, ascite – cirrose hepática.

Icterícia transitória e cólica abdominal – cálculo no trato biliar.

Icterícia recorrente – carcinoma da ampola de Vater.

Dor no ombro direito ou subescapular – doença do trato biliar ou diafragmática.

Antecedente pessoal de cálculo biliar ou manipulação cirúrgica do trato biliar e febre – colangite.

Febre e calafrios – colangite, abscesso bacteriano ou amebiano.

Dor leve ou desconforto no quadrante superior direito e febre – colangite bacteriana, abscesso bacteriano, hepatite alcoólica. Quando dor mais intensa – abscesso amebiano.

Dor no quadrante superior direito e febre, sem calafrios – hepatite alcoólica.

Dor lombar contínua associada à depressão – adenocarcinoma de pâncreas.

Dor intensa no quadrante superior direito ou epigástrica com ou sem protrusão abdominal – descartar hepatomegalia decorrente de esteatose hepática, metástases ou congestão passiva intensa levando à distensão da cápsula hepática.

Febre sem dor – hepatite por droga.

Febre que desaparece com a chegada da icterícia, sem dor – hepatite viral.

Febre e "rash" (erupções de pele) – hepatite por droga ou viral. Se associados a artralgias – hepatite tipo B.

Febre, astenia e artralgia, principalmente em mulheres – hepatite auto-imune.

Artralgia, dor óssea – infartos ósseos (anemia falciforme).

Artralgia, "rash" e eosinofilia periférica – colestase induzida por drogas.

Mulher, obesidade e multiparidade – cálculo da vesícula biliar.

Anemia – questionar sobre hemólise (aumento de desidrogenase láctica, redução de haptoglobina, aumento de bilirrubina indireta, teste de Coombs positivo).

Uso ou exposição profissional a drogas hepatotóxicas que possam levar à colestase (Quadro 35.2).

Quadro 35.2 – Drogas relacionadas à colestase.

Hepatite colestática aguda
Azatioprina
Captopril
Clorpromazina
Clordiazepóxido
Ciclosporina
Eritromicina
Sais de ouro
Colestase aguda
Contraceptivos orais
Estrógeno
Andrógenos
Anabolizantes
Hepatite granulomatosa
Alopurinol
Carbamazepina
Hidralazina
Penicilina
Quinidina
Sulfonamidas
Causas mistas de hepatite
Amitriptilina
Carbamazepina
Cimetidina
Ranitidina
Dapsona
Imipramina
Quinidina
Sulfonamidas
Sulindac
Colestase crônica, similar à cirrose biliar primária
Clorpromazina
Colangite esclerosante
5-fluorouracil

Adaptado de Pasha e Lindor, 1996.

Uso ou exposição profissional a drogas que possam desencadear hemólise.

Prurido – em geral, piora ao ir para a cama e não melhora com loções ou banhos: obstrução do trato biliar, hepatite colestática, viral, alcoólica e por drogas. É sintoma precoce da cirrose biliar primária e pode preceder a icterícia colestática da gravidez.

Colúria – pode ser notada dias antes da icterícia, refletindo aumento da bilirrubina conjugada na circulação e posterior excreção renal.

Acolia fecal (cor de massa de vidraceiro) – a intensidade do descoloramento das fezes depende do grau da obstrução mecânica e colestase. Pode ocorrer por tempo limitado na hepatite viral.

Uso de drogas injetáveis, transfusões, contato sexual sem uso de preservativos – dados epidemiológicos para hepatites virais B, C e D.

Consumo de frutos do mar, viagens, consumo de água de locais sem saneamento básico – epidemiologia para hepatites A e E.

Profissão – limpadores de fossas e esgotos (hepatite A), exposição a produtos químicos.

Diabetes, artralgia, astenia, palpitações, hiperpigmentação, preferencialmente homem – hemocromatose.

Manifestações neurológicas (tremor, distonia) associadas a lesão hepática – doença de Wilson.

DPOC e icterícia – deficiência de alfa-1-antitripsina. Ocorre diminuição da sua secreção pelo hepatócito com acúmulo no retículo endoplasmático.

Jejum e icterícia – síndrome de Gilbert e de Crigler-Najjar tipo II (em crianças).

História familiar.

CAUSAS DE ICTERÍCIA E SUA INVESTIGAÇÃO

Alguns autores, entre eles Feldman, preferem classificar as causas de icterícia em três grupos, que diferem entre si pela presença ou ausência de alteração do metabolismo das bilirrubinas, doença hepática ou obstrução dos ductos biliares. Achemos essa classificação adequada e optamos pelo seu uso neste texto (Quadro 35.3).

Podem-se, no entanto, dividir as causas de icterícia em aquelas com aumento preferencial de bilirrubina não-conjugada ou conjugada. Outra classificação é a utilizada por Sherlock e Dooley (1997), que dividem as causas de icterícia em pré-hepáticas (hemólise), hepáticas (síndrome de Gilbert, hepatite por vírus, álcool) e colestáticas (drogas, colelitíase).

Após obter as pistas diagnósticas fornecidas pela anamnese e pelo exame clínico, o primeiro passo é diferenciar se o aumento da bilirrubina é preferencialmente à custa de bilirrubina conjugada (direta) ou não-conjugada (indireta), seguido da constatação da existência ou não de lesão hepatocelular com comprometimento da função hepática ou de colestase (Fig. 35.2).

Níveis séricos de bilirrubina

O aumento dos níveis de bilirrubina pode resultar de um excesso de bilirrubina conjugada e/ou não-conjugada.

Para quantificar a bilirrubina conjugada, utiliza-se a reação de Van den Bergh, que, quando realizada em solução aquosa, dá uma reação direta positiva. Quando a reação é realizada em solução de metanol, reagem tanto a bilirrubina conjugada quanto a não-conjugada,

I – ALTERAÇÃO DO METABOLISMO DAS BILIRRUBINAS COM FUNÇÃO HEPÁTICA PRESERVADA

- A) Aumento de bilirrubina não-conjugada
1. Aumento da produção – hemólise, eritropoiese ineficaz, transfusão de sangue, reabsorção de hematoma
 2. Diminuição da captação hepatocelular – drogas (rifampicina), síndrome de Gilbert (?)
 3. Diminuição da conjugação – síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, icterícia fisiológica do recém-nascido
- B) Hiperbilirrubinemia conjugada ou mista
1. Síndrome de Dubin-Johnson
 4. Síndrome de Rotor

II – DOENÇAS HEPÁTICAS

- A) Disfunção hepatocelular aguda ou crônica
1. Lesão hepatocelular aguda ou subaguda – hepatite viral, substâncias hepatotóxicas (acetaminofen, álcool), drogas (isoniazida, metildopa), isquemia (hipotensão, oclusão vascular), doenças metabólicas (doença de Wilson, síndrome de Reye), pré-eclâmpsia, esteatose hepática aguda da gravidez
 2. Doença hepatocelular crônica – hepatites virais, substâncias hepatotóxicas (álcool, cloreto de vinila, vitamina A), hepatite auto-imune, doenças metabólicas (doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina)
- B) Doenças hepáticas com colestase importante
1. Doenças infiltrativas difusas – doenças granulomatosas difusas (infecções por micobactérias, sarcoidose, linfoma, drogas, granulomatose de Wegener), amiloidose, neoplasias
 2. Inflamação dos ductos biliares intra-hepáticos e/ou trato biliar primária – cirrose biliar primária, doença de enxerto x hospedeiro, drogas (clorpromazina, eritromicina)
 3. Diversas situações – colestase intra-hepática recorrente benigna, drogas, estrógeno, esteróides anabólicos, nutrição parenteral total, infecções bacterianas, apresentação incomum da hepatite viral ou da hepatite alcoólica, quadros relacionadas a gravidez, colestase pós-operatória

III – OBSTRUÇÃO DOS DUCTOS BILIARES

- A) Coledocolitíase
1. Cálculos de colesterol
 2. Cálculos de pigmentos
- B) Doenças dos ductos biliares
1. Inflamações e infecções – colangite esclerosante primária, colangiopatia relacionada a AIDS, quimioterapia arterial hepática, estreitamentos pós-cirúrgicos
 2. Neoplasias
- C) Compressão extrínseca da árvore biliar
1. Neoplasias – carcinoma de pâncreas, linfadenopatia portal metastática, hepatoma
 2. Pancreatite
 3. Aumento vascular – aneurisma

Fonte: Feldman, 1998.

refletindo, portanto, o valor de bilirrubinas totais. O cálculo da bilirrubina não-conjugada é feito subtraindo-se o valor obtido de bilirrubina direta daquele obtido de bilirrubina total, daí a bilirrubina não-conjugada ser denominada indireta. Essas reações refletem aproximadamente os valores reais de bilirrubina e sabe-se que o valor obtido pela reação direta pode superestimar a real quantidade de bilirrubina conjugada.

Bilirrubina não-conjugada – o aumento de bilirrubina não-conjugada pode ocorrer devido à destruição de eritrócitos anômalos, na própria medula óssea, antes de serem liberados para o sangue, como por exemplo na anemia por deficiência de vitamina B₁₂.

A hemólise também pode ocorrer associada a alteração genética da membrana dos eritrócitos (esferocitose), deficiência enzimática (G6PD), hemoglobinopatias (anemia falciforme) e causas auto-imunes.

A hemólise auto-imune pode estar associada aos seguintes processos: infecções (vírus, mononucleose infecciosa, pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*, tuberculose), neoplasias (linfoma, carcinoma, tumores ovarianos, timoma), síndrome de imunodeficiência, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, retocolite ulcerativa, hepatite crônica ativa, doenças tireoideanas, além da hemólise por drogas, principalmente em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase.

Na icterícia fisiológica do recém-nascido, pode ocorrer elevação da bilirrubina não-conjugada devido ao retardo da expressão da uridina difosfato-desidrogenase (UDP-glucoroniltransferase), que se normaliza no período neonatal.

A habilidade de conjugação do recém-nascido pode estar transitoriamente diminuída, em média um mês, devido a um fator do leite materno (beta-glicuronidase) ou a medicamentos ingeridos pela mãe no pré-parto.

Das doenças familiares que causam hiperbilirrubinemia não-conjugada, a causa mais comum é a síndrome de Gilbert, que afeta 5 a 10% da população, sendo observada na segunda e terceira décadas de vida, com níveis pouco elevados de bilirrubina e de comportamento benigno. Nessa síndrome, ocorre provavelmente elevação do limiar de captação de bilirrubina pelo hepatócito, embora, em algumas situações, a capacidade de conjugação do hepatócito esteja prejudicada. Observou-se diminuição da atividade da UDP-glucoroniltransferase.

Na síndrome de Crigler-Najjar tipo I, a capacidade de conjugação pode estar completa e permanentemente perdida, devido à deficiência enzimática da UDP-glucoroniltransferase. É rara e geralmente os recém-nascidos desenvolvem kernicterus e morrem. Na síndrome de Crigler-Najjar tipo II, a deficiência enzimática é parcial e a capacidade de conjugação pode ser induzida por drogas que hipertrofiaram o sistema de biotransformação microssomal, como, por exemplo, o fenobarbital.

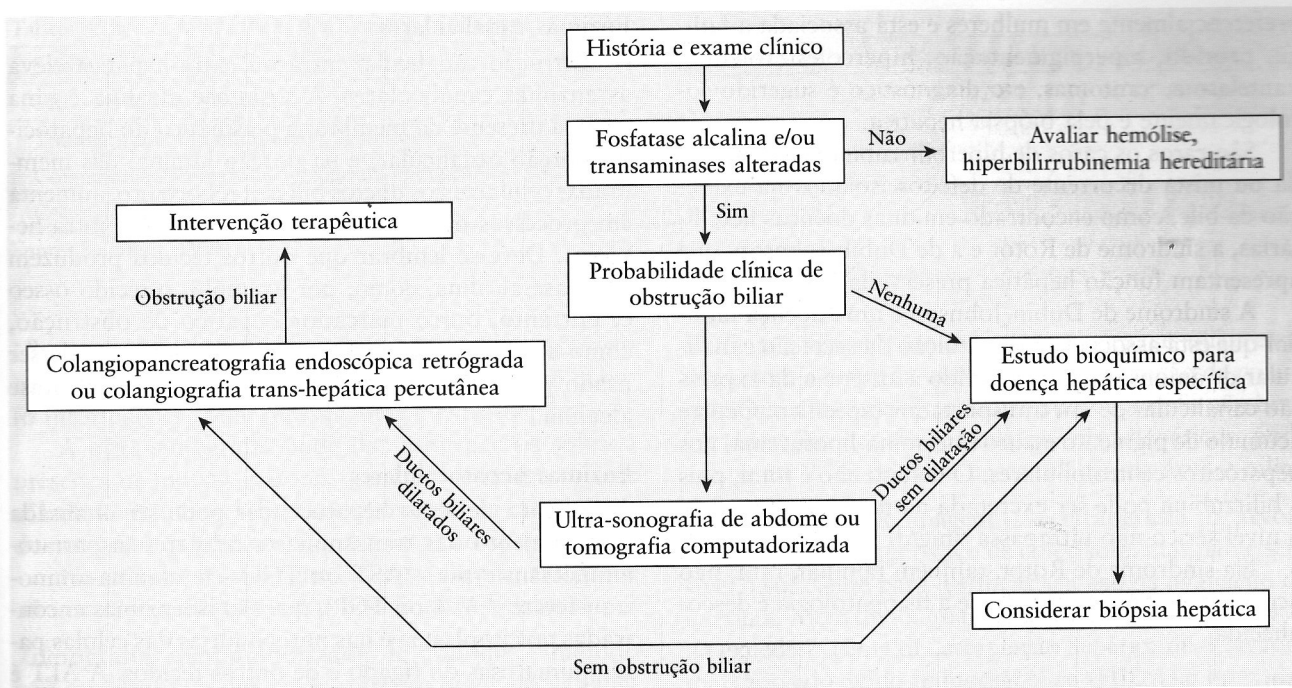


Figura 35.2 – Fluxograma de avaliação diagnóstica da icterícia (adaptado de Feldman, 1998).

Bilirrubina conjugada – a maioria das doenças hepáticas e do sistema biliar tem hiperbilirrubinemia conjugada em algum momento do seu curso.

Em todas as doenças hepáticas, com raras exceções, a colestase pertence ao quadro de icterícia. O termo colestase foi aplicado inicialmente para a estase da bile nos ductos biliares decorrente da obstrução do trato biliar extra-hepático. Atualmente, é um termo histológico para determinar a presença de hepatócitos e células de Kupffer corados com pigmentos de bile e presença de rolhas de bile nos canalículos biliares dilatados.

A colestase resulta da diminuição do fluxo de bile desde sua produção, isto é, do hepatócito (defeito secretório) ou ao longo de sua passagem pela árvore biliar (defeito obstrutivo).

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a parada do fluxo biliar e da secreção da bile pelo hepatócito. Embora o aumento da pressão intraluminal seja um fator importante na colestase obstrutiva, razões para a diminuição do transporte do hepatócito para o canalículo parecem ser múltiplas.

O principal sintoma da colestase é o prurido, e um sinal importante é a urina escura, comumente descrita como urina com cor de Coca-Cola.

A bile é um líquido com componentes orgânico e inorgânico (iônico e não-iônico) que é excretado por diferentes mecanismos. A secreção excessiva do colesterol em relação aos sais biliares torna a bile litogênica, predispondo à obstrução do fluxo biliar por cálculos e pode levar à colestase.

Além da calculose, as doenças obstrutivas incluem a compressão extrínseca vascular ou tumoral da árvore

biliar, como, por exemplo, no carcinoma de cabeça de pâncreas, linfonodos e aneurisma; doenças intrínsecas neoplásicas; infecciosas e inflamatórias, tais como a colangite esclerosante que é doença inflamatória dos ductos biliares e caracteriza-se por estreitamentos segmentares e focais. Quadro similar pode ocorrer em pacientes com imunodeficiência adquirida.

O aumento da bilirrubina direta também ocorre se o hepatócito for lesado por algum agente, não podendo mover a bilirrubina por meio do citoplasma, para sua secreção. Isso pode ocorrer precocemente na hepatite viral e só posteriormente na colestase. A hiperbilirrubinemia conjugada não-colestática na fase aguda da lesão hepatocelular não está associada ao prurido ou com o aumento da atividade da fosfatase alcalina. Ocorre, nessa fase, aumento das transaminases séricas e de reagentes de fase inflamatória, tais como a ferritina.

Várias doenças infiltrativas hepáticas estão associadas à colestase, com preservação relativa da função hepática. Doenças granulomatosas incluem infecções como tuberculose, *Mycobacterium avium intracellulare*, principalmente em pacientes com imunodeficiência, hanseníase, brucelose, sífilis, doenças fúngicas, doenças parasitárias e mononucleose. Drogas incluem quinidina, alopurinol e sulfonamidas e, entre as doenças sistêmicas, temos sarcoidose, linfoma e granulomatose de Wegener.

Na cirrose biliar primária, ocorre regurgitação da bile para a circulação sanguínea devido ao dano nos ductos biliares intra-hepáticos e só posteriormente destruição desses ductos com fibrose portal e consequentemente colestase obstrutiva. É uma doença que ocorre

preferencialmente em mulheres e está associada a fadiga, prurido, hiperpigmentação, hipercolesterolemia, xantasma, xantomias, e o diagnóstico é sugerido sorologicamente e pela biópsia hepática.

São raros os casos de hiperbilirrubinemia conjugada ou mista decorrente de defeitos isolados na excreção da bile, como encontrado em duas doenças hereditárias, a síndrome de Rotor e a de Dubin-Johnson, que apresentam função hepática preservada.

A síndrome de Dubin-Johnson é uma doença familiar que está associada à diminuição da secreção canalicular de ânions orgânicos devido à ausência da expressão canalicular de um transportador específico. Ocorre acúmulo de pigmento escuro (melanina-lipofuccina) nos hepatócitos centrolobulares. O defeito não é total, pois a bilirrubina pode ser excretada na forma conjugada e o nível sérico não ultrapassa 7mg/dL.

Na síndrome de Rotor, também familiar, rara, não ocorre pigmentação hepática e a fisiopatologia é desconhecida.

Bilirrubinúria

Indica a presença de bilirrubina conjugada no soro e é observada clinicamente pela coloração amarelada da espuma da urina. Em situações com aumento da destruição dos eritrócitos (hemólise), ocorre aumento da bilirrubina livre no sangue. A bilirrubina livre, porém, ligada à albumina não é filtrada pelos rins e, portanto, não pode ser detectada na urina. Na obstrução dos ductos biliares e na colestase, a bilirrubina conjugada não consegue alcançar o intestino e, devido à ruptura dos canalículos biliares repletos e obstruídos, ocorre extravasamento da bilirrubina conjugada para a linfa que deixa o fígado e acaba sendo filtrada e excretada pelos rins.

Urobilinogênio urinário

Na obstrução biliar total, não se detecta urobilinogênio sérico e urinário, pois a bilirrubina conjugada não chega ao intestino e, conseqüentemente, não se forma urobilinogênio.

Avaliação de hemólise

Se o aumento de bilirrubina for preferencialmente da fração não-conjugada, devemos excluir a presença de hemólise, que deve iniciar por uma cuidadosa investigação de quadros familiares, episódios similares prévios, uso de medicamentos, presença de anemia, esplenomegalia. Segue a realização de exames indicativos de hemólise: haptoglobina plasmática diminuída, pois liga-se à hemoglobina e é removida pelo hepatócito; presença de hemoglobinúria; presença de hemossiderina na urina, formada pela transformação, nas células tubulares renais, da hemoglobina filtrada; e desidrogenase láctica aumentada, enzima liberada dos eritrócitos após sua destruição. Excluída a hemólise, as outras causas de elevação de bilirrubina não-conjugada devem ser lembradas, como descrito anteriormente.

Enzimas canaliculares

A obstrução canalicular intra ou extra-hepática eleva as enzimas canaliculares. A fosfatase alcalina é uma enzima presente na membrana plasmática do hepatócito (porção canalicular) e na porção luminal das membranas celulares dos ductos biliares e, portanto, aumenta em processos obstrutivos biliares e colestase intra-hepática. Deve-se lembrar que outros tecidos produzem fosfatase alcalina, como, por exemplo, o tecido ósseo e, portanto, outro marcador hepático de obstrução, como a gama-glutamyltranspeptidase (γ -GT), pode ser usado para confirmar a origem hepática da fosfatase alcalina.

Enzimas hepatocelulares

A presença de lesão hepatocelular pode ser analisada pelo aumento das transaminases celulares (aspartatoaminotransferase – AST ou TGO – e alanina-aminotransferase – ALT ou TGP), que são isoenzimas encontradas no citoplasma e nas mitocôndrias das células parenquimatosas do fígado e de outros tecidos. A ALT é predominante do citoplasma do hepatócito.

Um aumento de AST menor que 10 vezes o limite superior da normalidade e que excede a ALT representa uma pista para doença hepática de origem alcoólica. Já nas hepatites virais ocorrem elevações de transaminases acima de 500UI, sendo que a elevação da ALT excede a da AST. A passagem de cálculos biliares pode, ocasionalmente, associar-se ao aumento transitório de transaminases (10-20 vezes).

Aumento preferencial das transaminases em relação às enzimas canaliculares sugere lesão hepatocelular.

Função hepática

Em paralelo à avaliação das bilirrubinas e de lesão hepatocelular, deve-se avaliar a presença de disfunção hepática. A queda da produção de albumina e de fatores de coagulação podem caracterizar o grau de comprometimento funcional hepático.

O tempo de protrombina é a medida da atividade plasmática dos fatores de coagulação I, II, V, VII e X, todos sintetizados no fígado. O prolongamento do tempo de protrombina pode ocorrer como resultado da redução da síntese hepática dos fatores descritos, mas pode ser resultado da deficiência de vitamina K (vitamina lipossolúvel) que, para sua absorção adequada, requer circulação entero-hepática intacta. A administração parenteral da vitamina K normalizará o tempo de protrombina em pacientes com icterícia obstrutiva, mas não nos pacientes com disfunção hepática.

Exames de imagem

Os exames de imagem são importantes para confirmar e localizar a obstrução do trato biliar. Na tabela 35.1 estão citadas a sensibilidade e a especificidade dos exames de imagem baseados em estudos descritos na literatura médica.

Tabela 35.1 – Características dos exames de imagem.

Exame	Morbidade (%)	Mortalidade (%)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)
Ultra-sonografia de abdome	–	–	82-95	55-91
Tomografia computadorizada de abdome	–	–	93-100	63-96
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	3	0,2	89-100	89-98
Colangiografia trans-hepática percutânea	3	0,2	89-100	98-100

Fonte: Feldman, 1998.

Ultra-sonografia de abdome – fornece informações sobre o calibre da árvore biliar extra-hepática tanto quanto informações sobre massas intra e extra-hepáticas.

A ultra-sonografia pode dar informações sobre a presença de massas maiores que 1cm de diâmetro e de cálculos em ductos biliares, embora alguns cálculos em ductos comuns possam não ser vistos adequadamente.

Na cirrose e na colangite esclerosante primária, pode não ocorrer a dilatação dos ductos intra-hepáticos.

Tomografia computadorizada de abdome – método não-invasivo que distingue a árvore biliar da vasculatura portal com o uso de contraste. Detecta lesões de até 5mm e não é dependente do operador do aparelho, como é o caso da ultra-sonografia. Porém, somente os cálculos calcificados podem ser vistos. Nos pacientes obesos e com distensão gasosa, a tomografia computadorizada fornece melhores informações que a ultra-sonografia.

Colangiografia por ressonância magnética – é um refinamento da técnica de ressonância magnética que permite uma observação rápida e clara da árvore biliar, sem necessidade de contraste intravenoso. A acurácia para detectar a obstrução do trato biliar, observada em alguns casos, foi próxima daquela da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. Por ser um exame caro, questiona-se se deva ser realizado como investigação inicial ou previamente à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica ou colangiografia trans-hepática percutânea, quando a ultra-sonografia ou a tomografia computadorizada tenham sido inconclusivas.

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica – permite a visualização direta da árvore biliar e dos ductos pancreáticos. É possível fazer imagens radiográficas, biópsia, coleta de material por escovado para posterior análise citológica. Podem-se realizar manobras terapêuticas na tentativa de desobstrução, tais como dilatação, esfínterectomia e extração de cálculos. Essas manobras e biópsia são limitadas às lesões distais à bifurcação dos ductos biliares hepáticos direito e esquerdo. As complicações estão em torno de 3%, tais como aspiração, sangramento, colangite, perfuração e pancreatite.

Colangiografia trans-hepática percutânea – esse exame permite a realização de procedimentos terapêuticos, como na colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. É o melhor acesso para obstruções proximais ao

ducto hepático comum ou em situações nas quais existe anatomia alterada que impede a realização da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. Se não houver dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos, pode existir até 25% de falha na canulação da árvore biliar.

Outros exames de imagem – a cintilografia da árvore biliar é útil no diagnóstico de colecistite, mas não é sensível o suficiente para justificar seu uso na avaliação da icterícia. Além disso, quando o nível sérico de bilirrubina excede 7-10mg/dL, a captação hepática de derivados marcados do ácido iminodiacético (HIDA) é limitada.

Exames laboratoriais específicos

Nos pacientes com função hepática alterada e sem processo obstrutivo evidente, é importante investigar, laboratorialmente, as possíveis causas de acometimento hepático. Podem-se destacar: sorologia para as hepatites virais; nível sérico de ferro, ferritina e transferrina no diagnóstico de hemocromatose; ceruloplasmina na doença de Wilson; anticorpo antimitocondrial na cirrose biliar primária; anticorpos antimúsculo liso e fator antinúcleo na hepatite auto-imune; alfa-1-antitripsina na detecção de sua deficiência.

Biópsia hepática

Permite informações quanto à arquitetura hepática e à análise de estoques de cobre ou ferro, importantes no diagnóstico da doença de Wilson e da hemocromatose, respectivamente. É útil em situações de icterícia prolongada e de origem desconhecida. Pode complicar em 0,5% dos casos, principalmente com sangramentos e perfurações.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1. Paciente do sexo masculino, 24 anos de idade, queixa-se de náuseas, astenia, mialgia, febre baixa e artralgia há uma semana. Há três dias observou que a urina estava escura e que seus olhos estavam com as escleras amareladas. Nega uso de qualquer medicamento no último mês, assim como de preservativos. Ao exame clínico apresenta-se icterico, corado e com dolorimento no hipocôndrio direito, não apresenta esplenomegalia ou gânglios palpáveis.

Discussão: a presença de icterícia associada aos sintomas extra-hepáticos e a ausência de uso de medicamen-

tos sugerem um processo infeccioso, provavelmente hepatite viral. O fato de o paciente não usar preservativo eleva a probabilidade de hepatite B ou C. Deve-se iniciar a pesquisa laboratorial pela pesquisa de bilirrubinas direta e indireta, sendo que na hepatite viral devemos encontrar um aumento preferencial de bilirrubina porque há acometimento do pólo excretor hepático. A urina escura é sugestiva de aumento de bilirrubina conjugada. Segue-se a avaliação das enzimas hepáticas, nas quais devemos encontrar aumento preferencial das transaminases, principalmente da TGP (cerca de 10 vezes o valor normal), em relação às canaliculares. Os exames sorológicos para hepatite B e C possibilitam o diagnóstico etiológico.

CASO 2. Paciente do sexo masculino, 18 anos de idade, refere que há três dias se encontra com as escleras amareladas, relacionando o fato com o consumo prévio porém em pequena quantidade de bebida alcoólica. Nega consumo freqüente de álcool e refere quadro similar há seis meses, de curta duração, associado a um processo de amigdalite bacteriana. Nega qualquer sintoma e não apresenta nenhuma alteração ao exame clínico, exceto a presença de icterícia.

Discussão: a ausência de sintomas e sinais, exceto a icterícia, em paciente jovem com icterícia recorrente e transitória sugere a hipótese de síndrome de Gilbert, que acomete cerca de 7% da população. Laboratorialmente, observamos a presença de hiperbilirrubinemia não-conjugada, ausência de hemólise e ausência de lesão hepática.

CASO 3. Jovem de 15 anos de idade, sexo feminino, negra, procura pronto-socorro com intensa dor na perna direita. Queixa-se de febre, astenia e artralgia no joelho direito. Refere quadros semelhantes prévios, porém em outras regiões do esqueleto. Tem irmã com quadro similar, também recidivante. Ao exame clínico observa-se baixo peso, anemia moderada, icterícia e dor intensa à palpação de tibia direita. Não apresenta edema articular, hepato ou esplenomegalia.

Discussão: a presença de anemia e de icterícia sugere um processo hemolítico, provavelmente familiar. A associação com artralgia e dor óssea propõe fortemente o diagnóstico de anemia falciforme, na qual a dor óssea pode ser causada por infartos ósseos ou osteomielite e a artralgia ser decorrente de infartos ósseos periarticulares. Sempre, deve-se pesquisar processo infeccioso que possa ter intensificado a falcização das hemácias e conseqüente hemólise. O aumento de bilirrubinas deve ser à custa de bilirrubina não-conjugada com outros exames, confirmando a presença de hemólise, tais como queda de haptoglobina, aumento de desidrogenase lác-

tica (DHL). O diagnóstico da doença hemolítica deve ser feito pela eletroforese de hemoglobinas, que detectará a presença de hemoglobina S.

CASO 4. Mulher de 45 anos de idade, queixa-se de dor abdominal intensa, tipo cólica, localizada no hipocôndrio direito há dois dias, associada a febre, náuseas, icterícia, fezes esbranquiçadas e urina escura. Queixa-se de intolerância aos alimentos gordurosos há dois anos muitas vezes associada a náuseas e cólicas no andar superior do abdome. Ao exame clínico observa-se paciente obesa, icterica e corada. Abdome tenso, muito doloroso à palpação de hipocôndrio direito, com diminuição de sons hidroaéreos e descompressão brusca presente.

Discussão: trata-se de uma mulher obesa, com antecedentes de náuseas e cólicas associadas aos alimentos gordurosos que sugerem um processo crônico, provavelmente na vesícula biliar. O quadro agudo dos últimos dois dias é um processo obstrutivo do trato biliar, pois apresenta acolia fecal. A presença de colúria sugere aumento de bilirrubina direta que poderá ser confirmada pela dosagem sérica. O exame ultra-sonográfico ou tomográfico poderá fornecer dados sobre a vesícula biliar, presença de cálculos e a localização da obstrução. A hipótese de colecistopatia crônica e a presença de irritação peritoneal indicam a ressecção da vesícula biliar acompanhada de estudo intra-operatório da árvore biliar com retirada do cálculo.

BIBLIOGRAFIA

- ESPINOZA P, DUCOT B, PELLETIER G, ATTALI P, BUFFET C, DAVID B, LABAYLE D, ETIENNE JP – Interobserver agreement in the physical diagnosis of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*, 32:244, 1987.
- FELDMAN M – *Sleisenger and Fordtran Gastrointestinal Disease*. 6th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1998, p. 228.
- GUYTON AC, HALL JE – O fígado como órgão. Tratado de Fisiologia Médica. 9ª ed., edição em português. RJ, Brasil, Guanabara Koogan. (1996 edição americana), 1997, p. 799.
- HUNG OL, KWON NS, COLE AE, DACPANO GR, WU T, CHIANG WK, GOLDFRANK LR – Evaluation of the physician's ability to recognize the presence or absence of anemia, fever, and jaundice. *Acad Emerg Med*, 7:146, 2000.
- LIDOFESKY S, SCHARSCHMIDT BF – Jaundice. In: Feldman M, Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1998, p. 220.
- PASHA TM, LINDOR KD – Diagnosis and therapy of cholestatic liver disease – management of chronic liver disease. *Med Clin North Am*, 80:995, 1996.
- RUIZ MA, SAAB S, RICKMAN LS – The clinical detection of scleral icterus: observations of multiple examiners. *Mil Med*, 162:560, 1997.
- SCHAFFNER F – Jaundice. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. *Gastroenterology*. 5th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1995, p. 129.