

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO ESCOLA DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Alice Santos Laia

**LESÃO HEPÁTICA E COMPLICAÇÕES HEMATOLÓGICAS: estudo de caso de
uma paciente alcoólatra**

Ouro Preto 2018

Alice Santos Laia

LESÃO HEPÁTICA E COMPLICAÇÕES HEMATOLÓGICAS: estudo de caso de
uma paciente alcoólatra

Trabalho de Conclusão de Curso II na
Escola de Farmácia da Universidade
Federal de Ouro Preto como requisito para
aprovação na disciplina.

Orientadora: Profa. Dra. Carmem
Aparecida de Paula Área de concentração:
Análises Clínicas

Ouro Preto, 2018

L1851 Laia, Alice.
Lesão hepática e complicações hematológicas [manuscrito]: estudo de caso de
uma paciente alcoólatra / Alice Laia. - 2018.

53f.: il.: color; tabs.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carmem Paula.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de
Farmácia. Departamento de Análises Clínicas.

1. Fígado- Doenças. 2. Anemia. 3. Alcoolismo. 4. Sangue- Coagulação. I.
Paula, Carmem. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 616.36



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

TERMO DE APROVAÇÃO

Lesão hepática e complicações hematológicas: estudo de caso

Trabalho de Conclusão de Curso defendido por Alice Santos Laia e
aprovado com nota 8,0, em 30 de Novembro de 2018, pela
comissão examinadora:

Prof. Dr. Wendel Coura Vital (DEACL-EF-UFOP)

Doutorando Thiago Gouvea (PG CiPharma-EF-UFOP)

Profa. Dra. Carmem Aparecida de Paula (Orientadora-DEACL-EF-UFOP)

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia. Aos meus pais, meus maiores incentivadores.

AGRADECIMENTO

Aos meus pais, irmãos, e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constante.

A Profa Carmem, pela paciência e ensinamento além da teoria e mostrar o que é o cuidado ao próximo.

À minha família, por acreditar e confiar em mim.

Mãe, seu cuidado e dedicação foi que deram, em alguns momentos, a esperança para seguir.

Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinha nessa caminhada.

RESUMO

O alcoolismo é um problema de saúde pública. É uma doença encontrada em indivíduos de diferentes níveis sócio-econômicos e de diferentes grupos étnicos e de grande prevalência em todo o mundo. Uma das consequências que o consumo regular de álcool pode trazer é a hepatite alcoólica, situação definida como sendo uma alteração degenerativa e inflamatória do fígado. As doenças hepáticas trazem consigo alterações significativas nos parâmetros bioquímicos do paciente, podendo levar a um prejuízo de suas funções vitais. As doenças hepáticas, em sua fase cirrótica, frequentemente evoluem para distúrbios hematológicos como anemia e problemas da coagulação. A natureza desses distúrbios é complexa e multifatorial em decorrência da interação dinâmica entre os sistemas pró-coagulante, anticoagulante e fibrinolítico. O diagnóstico de hepatite alcoólica é baseado na história de consumo alcoólico, icterícia e ausência de outras causas de hepatite. Essa patologia é comum na prática clínica diária, devendo ser considerada em casos de pacientes etilistas com piora do estado geral e icterícia. Estimar o prognóstico desses pacientes é particularmente importante para determinar a necessidade de tratamento específico. Este trabalho apresenta um estudo de caso de uma paciente etilista, diagnosticada com doença hepática alcoólica. Utilizou-se a metodologia de análise dos resultados de exames laboratoriais e discussão dos achados da pesquisa.

Palavras chave: alcoolismo, doenças hepáticas, distúrbios hematológicos, anemia e coagulação.

ABSTRAT

Alcoholism is a public health problem. It is a disease found in individuals of different socioeconomic levels and of different ethnic groups and of great prevalence throughout the world. One of the consequences that regular alcohol consumption can lead to is alcoholic hepatitis, a condition defined as a degenerative and inflammatory alteration of the liver. Liver diseases carry significant changes in the patient's biochemical parameters, which can lead to impairment of the patient's vital functions. Liver diseases, in their cirrhotic phase, frequently evolve with hematological disorders such as anemia and coagulation. The nature of these disorders is complex and multifactorial due to the dynamic interaction between the procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic systems. The diagnosis of alcoholic hepatitis is based on history of alcohol consumption, jaundice and absence of other causes of hepatitis. This pathology is a common entity in daily clinical practice and should be considered in cases of alcoholic patients with worsening of the general condition and jaundice. Estimating the prognosis of these patients is particularly important in determining the need for specific treatment. This paper presents a case study of an alcoholic patient diagnosed with alcoholic liver disease. We used the methodology of analysis of the results of laboratory tests and discussion of the findings of the research.

Key words: alcoholism, hepatic diseases, hematologic disorders, anemia and coagulation.

LISTA DE ABREVIATURAS:

- ADC: Anemia por Doença Crônica
- ALT: Alanina aminotransferase
- AST: Aspartato aminotransferase
- AT: antitrombina
- BT: Bilirrubina Total
- DHA: Doença hepática alcoólica
- EO: Estresse oxidativo
- EPO: eritropoietina
- EPS: encefalopatia portossistêmica
- FA: fostase alcalina
- Fe: ferro
- FM: função discriminante de Maddrey
- FT: Fator Tecidual (FT)
- FvW: fator de Von Willebrand (FvW)
- GGT: gama glutamil transferase
- HCV: vírus da hepatite C
- HDL: lipoproteína de alta densidade
- INF- γ : interferon gama
- IL-1: interleucina 1
- IL-3: interleucina 3
- IL-6: interleucina 6
- IL11: interleucina 11
- LAPAC: Laboratório Piloto de Análises Clínicas
- PC: proteína C
- PC: Plasma controle
- PS: proteína S
- ROS: Espécie reativa de oxigênio
- SHR: síndrome hepatorenal
- TFPI: inibidor da via do fator tecidual
- TM: trombomodulina (TM)
- TNF- α : Fator de Necrose Tumoral tipo alfa
- Tpa: plasminogênio tecidual

LISTA DE ABREVIATURAS:

- TTPa: Tromboplastina Parcial Ativada
- TPO: Trombopoetina
- uPA: ativador do plasminogênio de urocinase
- VCM: volume corpuscular médio
- VGM: volume globular médio

LISTA DE FIGURAS:

FIGURA 1. Etapas da hemostasia primária	15
FIGURA 2. Principais agonistas das plaquetas e receptores envolvidos na formação do trombo.....	17
FIGURA 3. Representação do modelo de cascata de coagulação mostrando as fases de iniciação, amplificação e propagação.....	19
FIGURA 4: Fase de iniciação da cascata da coagulação.....	21
FIGURA 5: Fase de amplificação da cascata da coagulação.....	22
FIGURA 6: Fase de propagação da cascata da coagulação.....	23
FIGURA 7: Múltiplos fatores podem causar ou contribuir para o desenvolvimento de trombocitopenia em pacientes com doença hepática crônica.....	29
FIGURA 8: Fatores relacionados a patogenia da hepatite alcoólica.....	31
FIGURA 9: Hemácias normocíticas e normocômicas com um linfócito normal para comparação em termos de tamanho.....	35
FIGURA 10: Representação esquemática da ação das citocinas sobre a eritropoiese em pacientes com Anemia de Doença Crônica.....	38
FIGURA 11: Algoritmo de tratamento da hepatite alcoólica.....	46

LISTA DE QUADROS:

Quadro I - Avaliação analítica.....	34
Quadro II - Escore de Glasgow.....	44
Quadro III - Escores prognósticos.....	45

Sumário

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 Geral.....	16
2.2 Específicos	16
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1. Hemostasia Primária	17
3.2. Hemostasia Secundária	21
3.3 Doenças Hepáticas	27
3.3.1 Importância do fígado na produção de mediadores bioquímicos	28
3.3.2.Importância do fígado na manutenção da atividade hematológica	30
3.3.3 Importância do fígado na produção dos mediadores hemostáticos.....	30
3.4 Doença hepática alcoólica.....	33
4 METODOLOGIA.....	35
5 RESULTADOS	36
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÃO.....	49
8 REFERÊNCIAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

A elaboração de casos clínicos é um importante instrumento para auxiliar a aprendizagem e aperfeiçoar o raciocínio multidisciplinar sobre uma condição clínica. O exercício de estabelecer diagnósticos diferenciais nos permite familiarizar com diversas formas de apresentação das doenças. Inicialmente, identificam-se as síndromes que acometem o paciente. Em seguida, os sítios anatômicos relacionados com a patologia apresentada. E, por fim, o estabelecimento do diagnóstico etiológico e a definição de uma conduta terapêutica específica para o caso. A elaboração de um caso clínico permite uma descrição ordenada dos eventos que ocorrem a um paciente no decurso de uma doença, englobando as hipóteses diagnósticas, as condutas adotadas e a evolução do quadro (MARTINS, 2008).

A avaliação laboratorial do sistema hepatobiliar tem vários objetivos que incluem indicar se a patologia hepatobiliar está presente, classificar se a doença hepática é primária ou secundária, determinar o tipo definitivo de doença hepática e monitorar a resposta à terapia ou progressão da doença. Atingir um diagnóstico de doença hepatobiliar pode representar um desafio por várias razões. Em primeiro lugar, os sinais clínicos são frequentemente inespecíficos e, em alguns pacientes, os exames laboratoriais podem estar bastante alterados antes que ocorram sinais clínicos devido à insuficiência hepática. Raramente é possível um diagnóstico específico sem o auxílio de uma biópsia. Apesar desses desafios, os exames laboratoriais desempenham um papel importante no reconhecimento e diagnóstico dos testes laboratoriais de avaliações hepatobiliares (LAWRENCW e STEINER, 2017).

Sabe-se que as doenças hepáticas, em sua fase cirrótica, frequentemente evoluem com distúrbios da coagulação sanguínea e da hematopoiese. A natureza desses distúrbios é complexa e multifatorial em decorrência da interação dinâmica entre os sistemas pró-coagulante, anticoagulante e fibrinolítico. A cirrose hepática resulta em graus variados de déficit de fatores plasmáticos da cascata da coagulação, da disfunção e diminuição do número de plaquetas circulantes, da disfunção do endotélio vascular e da hiperfibrinólise (TRIPODI e MANNUCCI, 2011). Outra complicação para os pacientes com cirrose hepática é a presença de anemia decorrente de uma anormalidade hematopoiética. Apesar de ser de etiologia diversa, a anemia ocorre em cerca de 75% dos pacientes com doença hepática crônica

(MCHUTCHISON, 2006). Uma das principais causas de anemia associada à doença hepática crônica é a hemorragia, especialmente em nível do trato gastrointestinal. Também há relatos na literatura de que uma das causas dos pacientes com cirrose hepática se tornarem anêmicos se deve à disfunção renal que eles desenvolvem com um conseqüente comprometimento da síntese de eritropoietina, fator de crescimento necessário para a síntese de novas hemácias (Júnior, 2015). Pacientes com doença hepatocelular grave desenvolvem defeitos na coagulação do sangue como conseqüência de disfunção endotelial, trombocitopenia, deficiências de fatores da cascata da coagulação e vários distúrbios associados (CALDWELL, 2006).

O trabalho que será apresentado relata um caso clínico de um paciente portador de doença hepática e suas complicações hematológicas.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Elaborar e discutir um caso clínico de uma pessoa residente na cidade de Ouro Preto, portadora de disfunção hepática, anemia e distúrbio hemostático com alto risco de hemorragia severa.

2.2 Específicos

- Descrever a importância da função hepática na produção de vários mediadores necessários à adequada atividade bioquímica do ponto de vista fisiológico;
- Descrever a importância da função hepática na produção de hemocomponentes necessários à função do sistema hemostático;
- Descrever a fisiopatologia da anemia e da disfunção hemostática observadas nos pacientes com disfunção hepática grave;
- Elaborar um caso clínico sobre doença hepática alcoólica e suas complicações hematológicas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Nesta revisão será abordada, de maneira sucinta, a fisiopatologia das alterações hematológicas e os diferentes fatores que contribuem para o desencadeamento de um quadro clínico de anemia acompanhado de risco hemorrágico em pacientes com doença hepática. As doenças hepáticas, agudas ou crônicas, podem ser desencadeadas por uma variedade de fatores que danificam o fígado, tais como vírus e uso de álcool. Uma vez instalada, dependendo do agente causal da doença hepática poderá ocorrer o comprometimento de órgãos vitais como, fígado, rins e medula óssea. O comprometimento funcional do fígado pode colocar o paciente em alto risco tromboembólico ou hemorrágico, sendo o último o mais frequente. Adicionalmente, a associação da doença hepática com o fator que ocasionou o seu aparecimento também poderá comprometer a funcionalidade da medula óssea, colocando o paciente em grande risco de trombocitopenia, anemia e leucopenia.

Na ausência de uma injúria vascular, a formação do trombo ocorre como consequência de uma ativação inadequada dos processos hemostáticos gerando trombose arterial ou trombose venosa. Logo, para o entendimento da patogênese da trombose é necessário o entendimento dos mecanismos envolvidos, como a hemostasia primária e a hemostasia secundária (MENDEZ, GARCIA, 2012).

A hemostasia é definida como um mecanismo que é ativado para cessar um sangramento após o rompimento vascular, com o objetivo de minimizar a perda de sangue, manter o sangue fluído dentro dos vasos sanguíneos e restaurar a arquitetura vascular (EYRE, GAMLIN, 2010; MENDEZ, GARCIA, 2012).

Durante o processo hemostático tem-se a participação de plaquetas, fatores da cascata da coagulação, fatores fibrinolíticos, inibidores protéicos e células endoteliais. Didaticamente, é subdividido em hemostasia primária e hemostasia secundária (CASTRO *et al.*, 2006; EYRE, GAMLIN, 2010).

3.1. Hemostasia Primária

A hemostasia primária é responsável pela formação de um tampão de plaquetas, a qual envolve a vasoconstrição imediata, adesão plaquetária, ativação plaquetária e secreção plaquetária (Fig.1) (EYRE, GAMLIN, 2010).

A vasoconstrição acontece imediatamente após a lesão vascular, a qual ocorre por meio de um reflexo nervoso inicial, sustentado pela liberação de grânulos das plaquetas, como difosfato de adenosina (ADP) e tromboxano A₂ (TXA₂), promovendo uma vasoconstrição transitória. A finalidade da vasoconstrição consiste em desacelerar a circulação no local do vaso danificado e facilitar a interação entre o vaso lesado, as plaquetas e os fatores da cascata da coagulação presentes no plasma (EYRE & GAMLIN, 2010; NAPOLES M., NAPOLES G., 2012).

A célula endotelial libera continuamente pequenas quantidades do Fator von Willebrand (FvW), que circula no sangue. As células endoteliais também armazenam o fator von Willebrand em grânulos chamados corpos de Weibel-Palade para que a sua liberação possa ocorrer quando adequadamente estimuladas. Se o colágeno ficar exposto ao sangue, por exemplo, nas situações em que o endotélio é lesionado, o fator von Willebrand se liga a ele. As plaquetas expressam receptores tanto para o colágeno quanto para o fator de von Willebrand e se tornam ativadas quando essas proteínas se ligam a elas, por um processo conhecido como adesão plaquetária. Após a adesão ao colágeno subendotelial, as plaquetas se tornam ativadas com mudança morfológica e expressão de receptores funcionais para o fibrinogênio, que são necessários para o processo de agregação plaquetária.

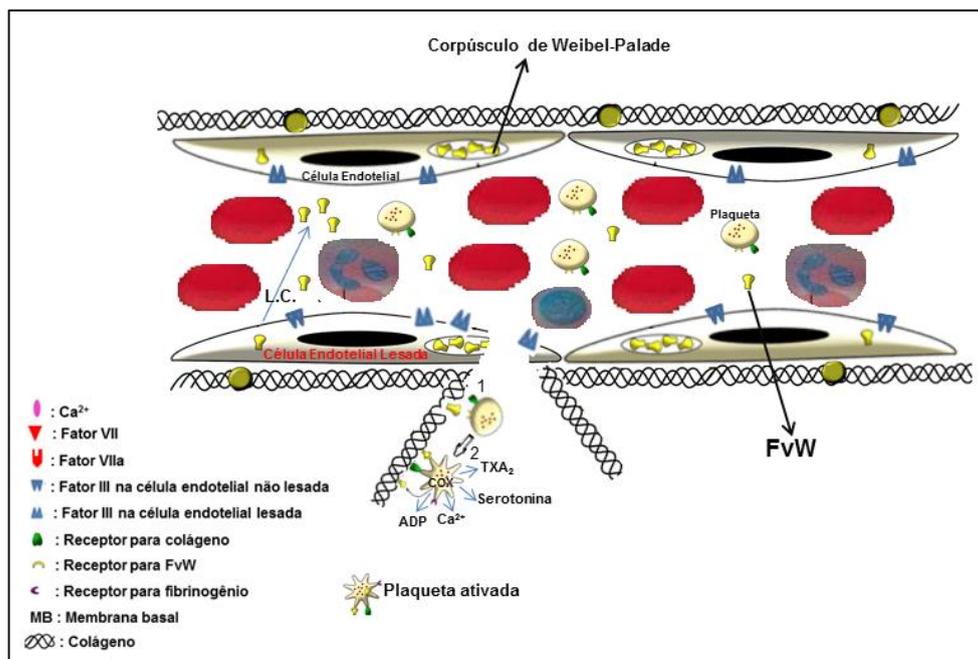


FIGURA 1. Etapas da hemostasia primária: 1- adesão das plaquetas ao colágeno subendotelial; 2- ativação e secreção plaquetária. Fonte: adaptado de EYRE, GAMLIN, 2012. Em condições fisiológicas, as plaquetas não interagem com o endotélio. No

entanto, após um dano vascular ocorre mudanças nas propriedades vasculares, mediante a exposição, no endotélio, de moléculas adesivas. O processo de adesão plaquetária surge quando as plaquetas presentes na circulação sanguínea aderem a componentes expostos da matriz subendotelial do endotélio lesado (NAPOLIS M., NAPOLIS G., 2012).

Diante da lesão do endotélio vascular, as plaquetas por possuírem em sua superfície de membrana receptores de adesão celular, elas se ligam a componentes da matriz subendotelial, que se tornaram expostos, por intermédio de proteínas de adesão celular que se encontram solúveis no plasma. A glicoproteína Ib/IX (GpIb/IX) é um receptor presente na membrana das plaquetas que apresenta propriedades de adesão, pois possuem domínios que interagem com o Fator de Von Willebrand quando ligado às fibras de colágeno presentes na matriz subendotelial. Assim, a adesão das plaquetas ao subendotélio vascular ocorre por intermédio do FvW e da GpIb/IX, formando uma monocamada de plaquetas (GAGLIA, 2010).

As plaquetas aderidas sofrem um processo de ativação. Nesse processo, além de alterar a morfologia da plaqueta, também envolve várias reações enzimáticas responsáveis pela formação de TXA₂ (tromboxana A₂), ADP (difosfato de adenosina), ATP (trifosfato de adenosina), diacilglicerol e inositol trifosfato (IP₃). Durante e após a ativação plaquetária, ocorre a secreção de mediadores da agregação plaquetária recém-sintetizados, como também a secreção de serotonina, FvW e fator 4 plaquetário (FP-4), por um processo conhecido como secreção plaquetária. A TXA₂, além de apresentar uma atividade quimiotáxica para plaquetas e para fatores da cascata da coagulação, ela também age juntamente com o ADP induzindo a ativação de outras plaquetas adjacentes (MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009; GAGLIA, 2010).

Após a ativação plaquetária, o complexo GPIIb/IIIa, presente na membrana plaquetária, sofre uma alteração conformacional, tornando-se um receptor disponível para as moléculas de fibrinogênio e FvW, culminando na formação de um agregado de plaquetas, também chamado de coágulo reversível ou tampão hemostático primário (EYRE, GAMLIN, 2012).

A fase de agregação plaquetária é a fase em que uma plaqueta se adere a outra plaqueta, e esta fase se inicia após a ativação das plaquetas e formação do tampão hemostático primário. Nesta fase, o receptor GPIIb/IIIa presente nas plaquetas ativadas é importante para a interação plaqueta-plaqueta, pois ele viabiliza a ligação do fibrinogênio ou FvW com outras plaquetas ativadas. Além disso, e igualmente a

fase de adesão, de agregação plaquetária induz uma série de reações enzimáticas intracelulares nas plaquetas que culminam com a formação e secreção de serotonina, ADP e TXA_2 . Esses mediadores atuam amplificando a resposta plaquetária, no sentido de reforçar a vasoconstrição, de diminuir o fluxo sanguíneo, de ativar mais plaquetas e aumentar a adesão plaqueta-plaqueta, plaqueta-endotélio para facilitar a formação do trombo de plaquetas e também de fibrina (Figura 2) (GAGLIA, 2010; EYRE, GAMLIN, 2012).

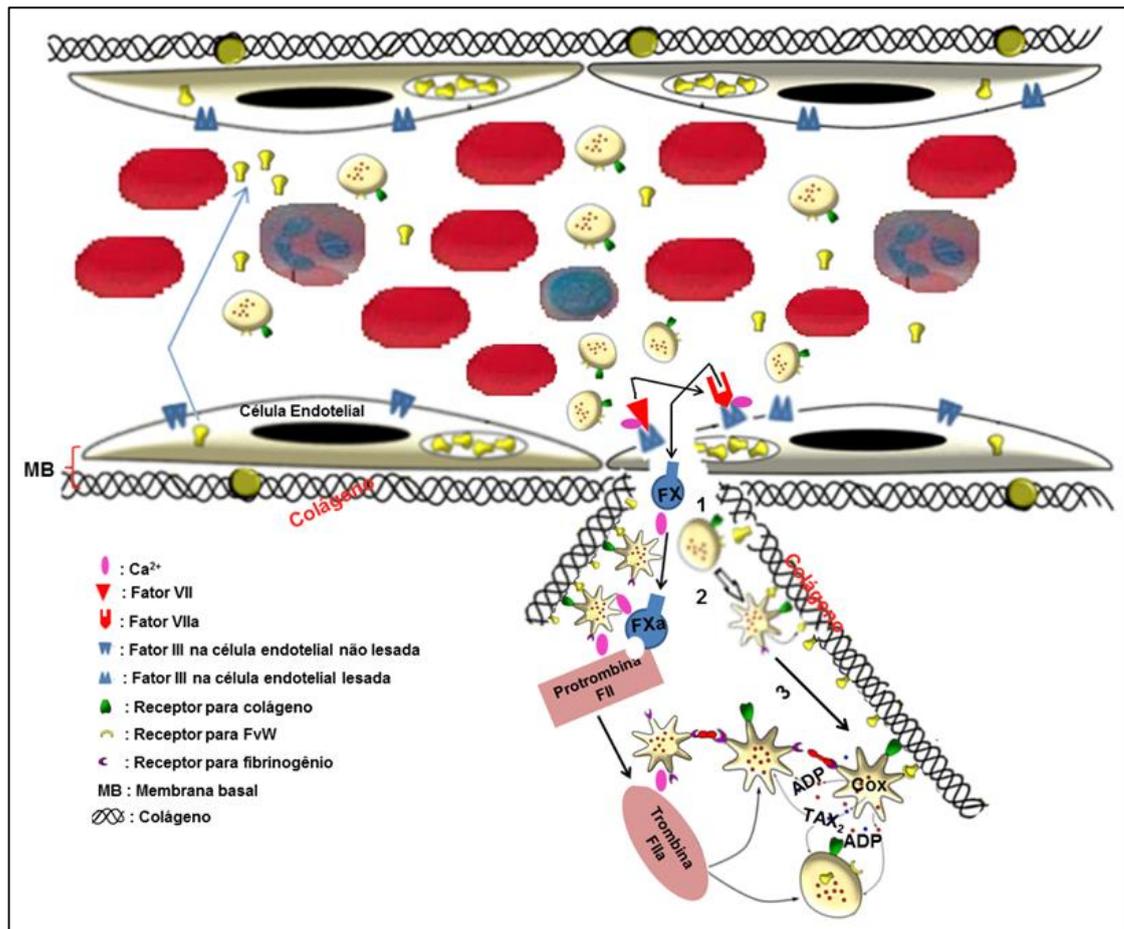


FIGURA 2. Principais agonistas das plaquetas e receptores envolvidos na formação do trombo. Fonte: adaptado de GAGLIA, 2010.

O processo de secreção plaquetária ou liberação plaquetária consiste na liberação do conteúdo dos grânulos intra-plaquetários e sobrevém após a etapa de adesão plaquetária, alteração morfológica e agregação plaquetária. Nessa fase, ocorre fosforilação de proteínas intracelulares das plaquetas com produção de serotonina, ADP, ATP, FP-4, epinefrina, fator de crescimento, FvW, fibronectina, fibrinogênio e acúmulo de cálcio no citoplasma da plaqueta. Finalmente, a liberação desses produtos de fosforilação, particularmente a liberação de ADP, é importante

para que o receptor GpIIb/IIIa altere a sua conformação e se liga ao fibrinogênio facilitando a interação plaqueta-plaqueta (MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009; GAGLIA, 2010; EYRE, GAMLIN, 2012).

Uma vez ativadas, as plaquetas começam a se agregar ligando-se ao fibrinogênio, que as une. Ao mesmo tempo, as plaquetas liberam múltiplas moléculas sinalizadoras de pró-ativação / agregação, como (ADP) e o tromboxano A₂ (TXA₂). A ativação e a agregação plaquetária são etapas importantes e necessárias para consolidar um processo conhecido como hemostasia primária. O fator tecidual (FT), presente na membrana das células subendoteliais, é uma glicoproteína essencial para iniciar a ativação da cascata da coagulação e intensificar as etapas de ativação e agregação plaquetária (Figura 2). Quando a célula endotelia sofre uma lesão, ocorre uma alteração conformacional do Fator Tecidual ocasionando a exposição de um domínio de interação com o Fator FVII dependente de Ca²⁺. Quando o complexo trimolecular FT-Ca²⁺-FVII se forma, ocorre a ativação do Fator VII, levando a formação do complexo FT-Ca²⁺-FVIIa ligado à membrana da célula endotelial. Vale ressaltar que a lesão do endotélio vascular pode proporcionar a liberação de pequenas quantidades de Fator Tecidual no local da injúria vascular. O complexo FT-Ca²⁺-FVIIa rapidamente ativa a formação de pequenas quantidades de fator X, por sua vez que ativa a produção de baixas quantidades de trombina a partir de protrombina. Essa pequena quantidade de trombina formada irá ativar receptores nas plaquetas e também no endotélio amplificando a agregação plaquetária e iniciando a liberação de mais Fator von Willebrand armazenado das células endoteliais (Figura 2).

3.2. Hemostasia Secundária

A formação do tampão hemostático primário e a formação do tampão hemostático secundário são processos que ocorrem quase que simultaneamente (MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009).

A hemostasia secundária, também denominada cascata da coagulação, envolve a participação de células, lípideos, cálcio e um conjunto de proteínas, conhecidas como fatores da coagulação, os quais atuam sob a forma de uma cascata enzimática com objetivo único de formar um polímero estável de fibrina. Este polímero é necessário para reforçar o tampão de plaquetas que foi formado durante a hemostasia primária. A hemostasia secundária envolve quatro etapas: iniciação, amplificação,

e FXI. Os fosfolípidos presentes na membrana plaquetária atuam como uma superfície de interação para os fatores FVIIa, FIXa, FXa e FIIa durante a hemostasia secundária, garantindo a formação do coágulo de fibrina no local da injúria (FRANCO, 2001; TANAKA *et al.*, 2009).

A cascata de coagulação começa em superfície de células que expressam o fator tecidual (Figura 4). O FT, glicoproteína expressa por monócitos e pelas células endoteliais, após uma injúria vascular, sofre uma mudança conformacional e expõe o domínio de interação com o FVII, uma proteína plasmática. Vários mediadores como a trombina, histamina, e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) aumentam a concentração plasmática de FT (ADAMS, BIRD, 2009; MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009).

O FT ao expor o receptor para o FVII, na presença de íons cálcio, reage com o FVII levando a formação de um complexo trimolecular e ativação do FVII. O complexo enzimático FT-Ca²⁺-FVIIa, formado no local da lesão, é também denominado complexo tenase extrínseco. O complexo inativo FT-FVII pode ser convertido, na presença de Ca²⁺, em FT-FVIIa pelo complexo FT-Ca²⁺-FVIIa já formado (ADAMS, BIRD, 2009; MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009; EYRE, GAMLIN, 2012).

O complexo enzimático FT-Ca²⁺-FVIIa catalisa a ativação dos FIX e FX, com subsequente formação de pequenas quantidades de trombina, quantidade suficiente para ativar os FVIII e FV. Este processo é denominado iniciação e a sua duração dependente da concentração de FT-Ca²⁺-FVIIa e da concentração do inibidor do caminho do fator tecidual (TFPI), o qual inibe a atividade dos fatores FXa e do complexo FT-Ca²⁺-FVIIa (ADAMS, BIRD, 2009; MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009; FERREIRA *et al.*, 2010).

O complexo FT-Ca²⁺-FVIIa pode indiretamente ativar o FX ao ativar primeiro o FIX, e este por sua vez ativar o FX. A ativação do FX de forma direta pelo complexo FT-Ca²⁺-FVIIa é mais eficiente do que a ativação pela forma indireta por meio do FIXa (conhecido como complexo tenase intrínseco) (ADAMS, BIRD, 2009; MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009).

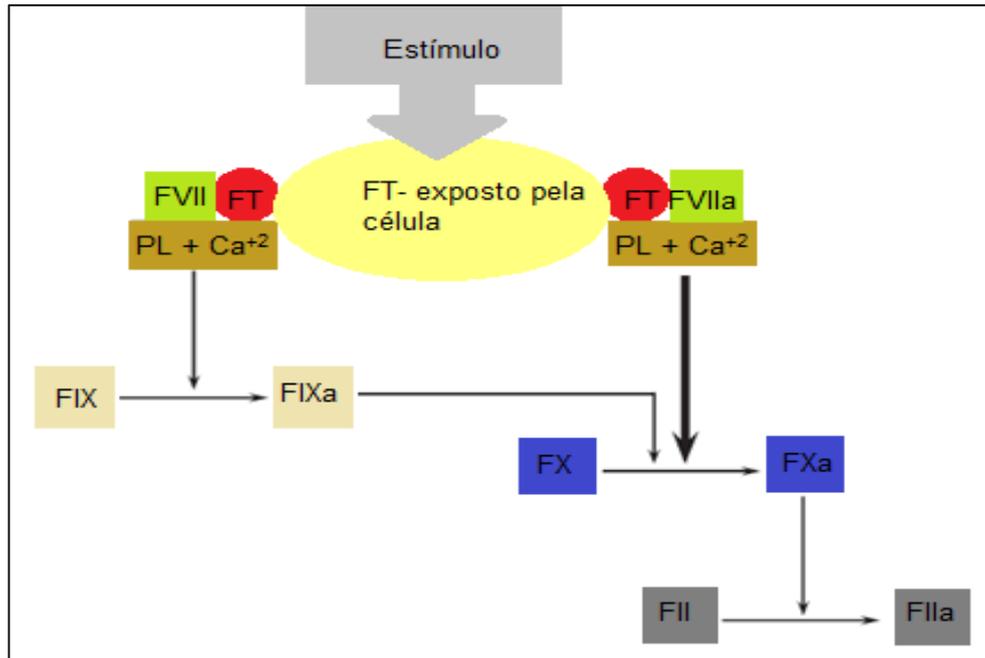


FIGURA 4: Fase de iniciação da cascata da coagulação. O FT exposto na superfície das células endoteliais, após a uma injúria vascular ou outro estímulo, atua como um receptor para o FVII que na presença de Ca^{+2} , forma o complexo FT- Ca^{+2} -FVIIa, o qual ativa o FIX e o FX. O FXa, então, ativa a formação de pequenas quantidades de trombina (FIIa) a partir do FII (protrombina). Fonte: adaptado de MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009.

O FT é expresso em monócitos após serem expostos a vários mediadores como a proteína C-reativa, lipoproteína de baixa densidade oxidada e endotoxinas. Além disso, o FT proveniente de células endoteliais, de monócitos, de células musculares lisas vasculares e de plaquetas pode estar presente no sangue associado à micropartículas. O FT expresso em células endoteliais forma a barreira natural para o sangue circulante, depois de estimulação por citocinas (por exemplo, TNF- α , IL-1b) ou outros mediadores, tais como a trombina, a lipoproteína de baixa densidade oxidada, fator de crescimento endotelial vascular (MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009).

A etapa de amplificação da cascata da coagulação é decorrente da formação de baixa quantidade de FIIa (trombina), pois ela em pequenas quantidades ativa seletivamente os FVIII e FV. O FVIIIa e FVa são cofatores para os FIXa e FXa, respectivamente (Fig. 5). A trombina gerada na fase de iniciação é um potente ativador do FXI. O FVa é um cofator do FXa, sendo capaz de potencializar a atividade do Fxa ao formar o complexo Fxa-Fva (complexo protrombinase) no processo de formação de mais trombina a partir de protrombina (FII) (MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009; FERREIRA *et al.*, 2010).

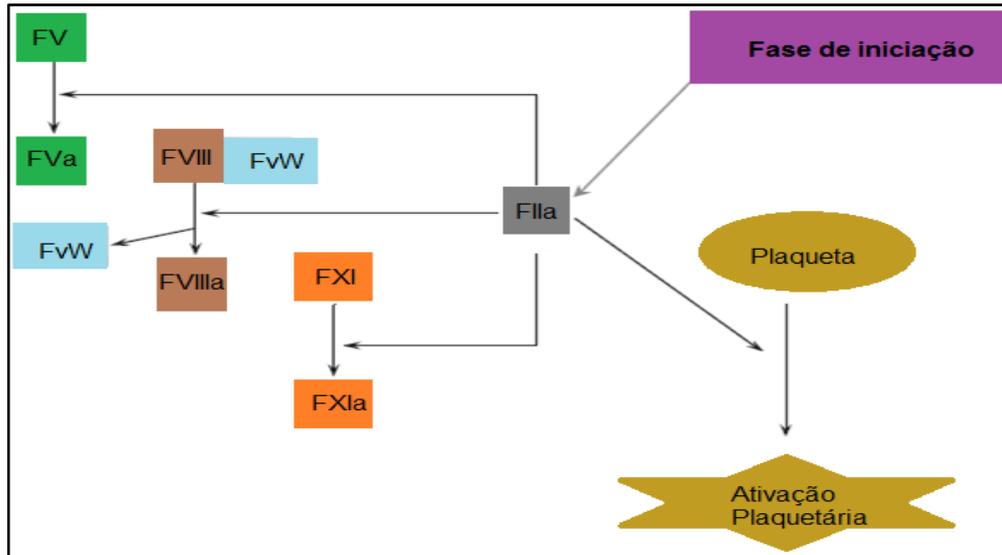


FIGURA 5: Fase de amplificação da cascata da coagulação. No caso de uma lesão vascular ou de uma forte ativação da coagulação e sem uma inibição eficiente, a fase de iniciação gera pequena quantidade de trombina que ativará FXI, os FV e FVIII, como também as plaquetas. O FVIII é liberado do complexo FvW-FVIII. Fonte: adaptado de MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009.

No final da fase de amplificação, a próxima fase é a de propagação e tem a finalidade de gerar trombina em larga escala. A fase de propagação da cascata de coagulação é caracterizada pela adesão de muitas plaquetas no sítio da lesão, e pela combinação de proteases ativas com seus cofatores na superfície das plaquetas ativas formando os complexos “tenase” e “protrombinase” (ADAMS, BIRD, 2009; FLATO *et al.*, 2011).

A propagação da cascata da coagulação é realizada principalmente pelo FIX, o qual é ativado durante a fase de iniciação pelo complexo plaqueta-TF- Ca^{2+} -FVIIa (Fig. 6). O FIXa ao se ligar ao FVIIIa, na presença de Ca^{2+} e fosfolípidos de superfície das plaquetas forma o complexo tenase intrínseco, o qual é o principal ativador do FX. Uma quantidade adicional de FIXa pode também ser produzida pelo FXIa ligado à superfície das plaquetas. Como o FXa não pode se mover efetivamente das células que expressam FT para a plaqueta ativada, maior quantidade de FXa deve ser produzida diretamente na superfície da plaqueta pelo complexo FIXa-FVIIIa- Ca^{2+} -fosfolípidos. O FVIII no sangue circula ligado ao FvW, mas durante a ativação pela trombina é liberado do FvW e participa da formação do complexo tenase intrínseco (MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009; FERREIRA *et al.*, 2010).

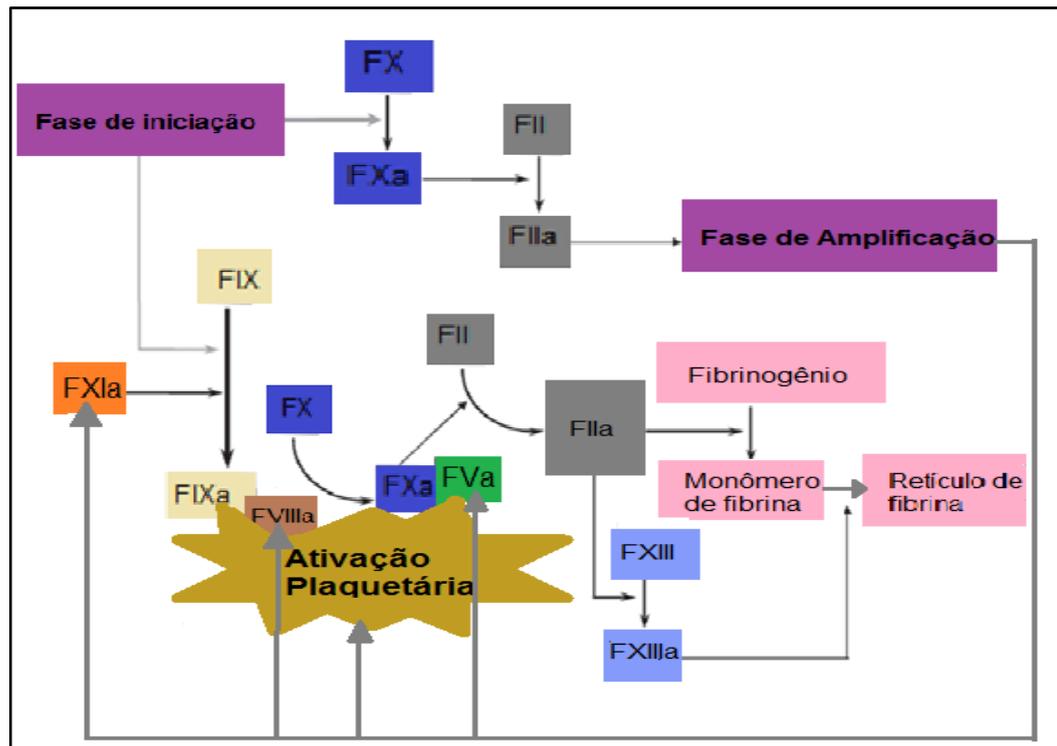


FIGURA 6: Fase de propagação da cascata da coagulação. A propagação da cascata da coagulação ocorre por intermédio do FIXa que foi ativado pelo FXa. O FIXa ao se ligar ao FVIIIa, na presença de cálcio e fosfolípidos, ativa o FX. O FXa ao se ligar ao FVa, na presença de cálcio e fosfolípidos, forma o complexo protrombinase que converte ativa a formação de trombina a partir de protrombina. A trombina, em seguida, dissocia-se da superfície das plaquetas e converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina. A trombina livre também ativa o FXIII, endopeptidase importante no processo de estabilização do coágulo de fibrina, formado pela polimerização espontânea dos monômeros de fibrina. Fonte: adaptado de MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009.

Finalmente, na etapa de amplificação, o FXa rapidamente se associa ao FVa na superfície da plaqueta, resultando na formação do complexo protrombinase, o qual converte grandes quantidades de protrombina em trombina. Os complexos tenase e protrombinase são muito eficientes e rapidamente formam grandes quantidades de FXa e FIIa, respectivamente. O complexo FIXa-FVIIIa-Ca²⁺-fosfolípidos é 105-106 vezes mais ativo do que o FIXa e o complexo protrombinase é cerca de 300.000 vezes mais ativo do que o FXa na catálise de formação da trombina a partir da protrombina. Desta forma, a taxa de geração de trombina é agora máxima (MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009).

A propagação da cascata da coagulação ocorre por intermédio do FIXa que foi ativado pelo FXa. O FIXa ao se ligar ao FVIIIa, na presença de cálcio e fosfolípidos, ativa o FX. O FXa ao se ligar ao FVa, na presença de cálcio e fosfolípidos, forma o complexo protrombinase que converte ativa a formação de trombina a partir de

protrombina. A trombina, em seguida, dissocia-se da superfície das plaquetas e converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina. A trombina livre também ativa o FXIII, endopeptidase importante no processo de estabilização do coágulo de fibrina, formado pela polimerização espontânea dos monômeros de fibrina. Fonte: adaptado de MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009.

A trombina gerada em grandes quantidades, em seguida, dissocia da superfície das plaquetas e cliva o fibrinogênio em monômeros de fibrina, que espontaneamente se polimerizam para consolidar o tampão plaquetário inicial. Além disso, a trombina ativa o FXIII, endopeptidase importante para estabilizar o coágulo de fibrina (ADAMS, BIRD, 2009; MOERLOOSE, BOEHLEN, 2009; EYRE, GAMLIN, 2012).

De maneira resumida, as três fases da cascata da coagulação são: iniciação, amplificação e propagação. A fase de iniciação começa após a exposição do domínio presente na molécula do FT que, na presença de Ca^{+2} , interage o FVII levando a formação do complexo tenase extrínseca (FT- Ca^{+2} -Fosfolípedes-FVIIa). Este complexo ativa a formação de pequenas quantidades de FIXa, FXa e trombina. Na fase de amplificação ocorre a formação do complexo tenase intrínseca e protrombinase na superfície da membrana de plaquetas, com formação de maiores quantidades de trombina. A fase de propagação termina com a formação de grandes quantidades de trombina e formação de ligações isopeptídicas entre os monômeros de fibrina, resultando em um coágulo estável de fibrina (ADAMS, BIRD, 2009).

3.3 Doenças Hepáticas

Conhecer a fisiopatologia das doenças hepáticas faz-se necessário a fim de distinguir diagnóstico, tratamento e prevenção. As doenças hepáticas podem ser decorrentes de diferentes causas etiológicas. A literatura mostra doenças hepáticas provocadas por agentes infecciosos, sobretudo as infecções virais, por drogas, por toxinas, e por enfermidades metabólicas, como por exemplo: a Doença de Wilson, a deficiência de α 1-antitripsina, as doenças auto-imunes caracterizadas pela presença de auto-anticorpos (anticorpos anti-nucleares, anticorpos anti-células do músculo liso e anticorpos anti-microsomas hepatorenais) e hipergamaglobulinemia, e a esteatose

hepática (CHEDID, 2017). Segundo o Manual de Perícia Médica do Ministério da Saúde – II Edição (2002), as causas mais comuns das doenças hepáticas crônicas são hepatite C crônica, doença hepática alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, hepatite B crônica, doença auto-imune, colangite esclerosante, cirrose biliar primária, hemocromatose, Doença de Wilson. “Em geral, o consumo de álcool e a hepatite C crônica têm sido as principais causas etiológicas responsáveis pelo desenvolvimento da cirrose hepática.” (NADER, 2012). . A cirrose é a consequência irreversível da cicatrização fibrosa e regeneração hepatocelular (CHEDID, 2017).

As doenças hepáticas vêm aumentando a sua prevalência, sendo uma das causas responsáveis pelo crescente número de mortes no mundo e no Brasil. Entre 1988 e 1994, a prevalência foi de 1,78%. Entre 1999 e 2004, subiu para 15,66%. Finalmente, entre 2005 e 2008, diminuiu ligeiramente para 14,78%. Essas taxas são relativamente estáveis, assim como a taxa de 35% para hepatopatias associadas a hepatite. No entanto, a prevalência de esteatose hepática, durante o mesmo período, aumentou de 5,51% para 9,84% e 11,01%, consecutivamente. De 1988 a 1994, a doença hepática não-alcoólica foi responsável por 46,8% das doenças crônicas do fígado. De 2005 para 2008, houve aumento para 75,1% dos casos. Esse aumento está associado ao aumento da taxa de síndrome metabólica e obesidade (MACKAVEY e HANKS, 2013).

De acordo com Nader em 2012, no Brasil, no período de 2001 a 2010, as doenças hepáticas acarretaram 308.290 óbitos. Esse autor também infere que as hepatopatias são a oitava causa de morte no Brasil. No período de 2001 a 2010 ocorreram 117.979.343 internações hospitalares no Brasil. Destas, 853.571 foram decorrentes de doenças hepáticas, o que corresponde a 0,72%.

3.3.1 Importância do fígado na produção de mediadores bioquímicos

As doenças hepáticas trazem consigo alterações significativas nos parâmetros bioquímicos do paciente, podendo levar a um prejuízo nas funções vitais do paciente. Assim, uma adequada análise bioquímica auxiliará no bom prognóstico de diversas enfermidades que podem ser resultado de transtornos hepáticos (STRAUSS e AEROSA, 2004).

Sabe-se que em condições normais a enzima Alanina aminotransferase (ALT)

é encontrada em altas concentrações no citoplasma e nas mitocôndrias dos hepatócitos. Os hepatócitos que são rapidamente e irreversivelmente danificados liberam o seu conteúdo citoplasmático, incluindo ALT, no espaço extracelular. Assim, sua atividade sérica dessa enzima é usada como um marcador padrão avaliar lesão hepatocelular. A enzima Aspartato aminotransferase (AST) além de estar presente no tecido hepático também está presente nos rins, nos eritrócitos e nos tecidos muscular e cardíaco. Assim, dano muscular e hemólise podem causar aumentos consideráveis na atividade de AST a nível sérico. Desta forma, a AST é, portanto, uma enzima considerada menos específica para avaliar a função hepática em relação a ALT. Devido ao fato de grande parte destas transaminases serem encontradas no interior dos hepatócitos, uma lesão hepática pode atingir proporcionar um aumento significativo dessas enzimas na circulação, principalmente da ALT (SOLTER, 2015).

A bilirrubina é o produto oxidativo da porção protoporfirina IX do grupo heme de proteínas como hemoglobina, mioglobina e citocromo P-450. A maior parte da bilirrubina é gerada durante a remoção dos eritrócitos circulantes. Pela ação da heme oxigenase, presente nas células do sistema fagocítico mononuclear, a hemoglobina é degradada em ferro, monóxido de carbono, globina e biliverdina. A biliverdina, por sua vez, é reduzida à bilirrubina. Em seguida, a bilirrubina é ligada à albumina e transportada até o fígado. No fígado, a bilirrubina não conjugada (bilirrubina indireta) é captada pelos hepatócitos. Nos hepatócitos, a enzima uridina difosfato glicuroniltransferase promove a adição de 2 moléculas de ácido glicurônico em cada molécula de bilirrubina, tornando-a hidrossolúvel. Esta forma, dita bilirrubina conjugada ou direta, é secretada ativamente dos hepatócitos para o interior dos canálculos biliares e é a forma encontrada na bile (SOLTER, 2015).

A albumina é sintetizada, praticamente de forma integral, no fígado e tem uma meia-vida de 15 a 19 dias. A síntese desta proteína está claramente ligada ao fornecimento de aminoácidos estruturais ao fígado e daí a sua sensibilidade à desnutrição proteica. A síntese da albumina começa dentro de 30 minutos, quando os indivíduos em depleção proteica recebem quantidades suficientes de aminoácidos, o que sugere que a síntese da albumina pode não ser constante (KAYSEN, 2002).

A Gama Glutamil Transferase (GGT) é uma glicoproteína heterodimérica e está localizada na membrana celular de quase todas as células e tecidos humanos, particularmente nos hepatócitos, nos dutos biliares, rins, epidídimo, leucócitos e plaquetas. Esta enzima promove o transporte de aminoácidos para dentro das células.

Existem ao menos quatro isoenzimas. A dosagem sérica da atividade desta enzima é útil no monitoramento do alcoolismo habitual ou crônico (LAWRENCE e STEINER, 2015).

A fosfatase alcalina é uma enzima encontrada em diversos tecidos do corpo, com concentrações maiores no fígado e nos ossos. No fígado, ela existe principalmente nas células que formam a parede dos ductos biliares, canais que conduzem a bile do interior do fígado para o intestino, onde ela participa da digestão de lipídios. Nos ossos, ela é produzida pelos osteoblastos, células envolvidas na formação de tecido ósseo (LAWRENCE e STEINER, 2015).

3.3.2.Importância do fígado na manutenção da atividade hematológica

Uma das principais alterações que podemos apontar é a anemia por doença crônica que é uma síndrome clínica, caracterizada pelo desenvolvimento de um quadro anêmico em pacientes que apresentam doenças crônicas, processos inflamatórios, doença infecciosa, cirrose hepática e neoplasia. Essa anemia está associada à diminuição da concentração do ferro sérico e diminuição capacidade total de ligação do ferro, porém a quantidade do ferro medular é normal ou aumentada (HANSEN, 1983). Os três principais mecanismos envolvidos na etiopatogenia da anemia são:

- 1- resposta medular inadequada frente à anemia
- 2- redução da sobrevivência das hemácias e
- 3- distúrbio do metabolismo do ferro. (DENZ, FUCHS E WACHTER, 1992).

3.3.3 Importância do fígado na produção dos mediadores hemostáticos

O fígado é fundamental para a hemostase, sendo o principal órgão de síntese dos fatores da coagulação, de proteínas anticoagulantes e de proteínas relacionadas com a fibrinólise (TRIPODI e MANCCI, 2011).

As doenças hepáticas, em sua fase cirrótica, frequentemente evoluem com distúrbios da coagulação. A natureza desses distúrbios é complexa e multifatorial em decorrência da interação dinâmica entre os sistemas pró-coagulante, anticoagulante e fibrinolítico. A cirrose hepática resulta em graus variados de déficit de fatores plasmáticos da cascata da coagulação (com exceção do fator VIII), disfunção e diminuição do número de plaquetas, disfunção endotelial e hiperfibrinólise (FARIAS, 2011).

A diminuição dos fatores da cascata da coagulação pelo fígado leva a um prejuízo na interrupção fisiológica de hemorragias, e tem como consequência o prolongamento do tempo de protrombina (WITTERS et al. 2008).

Em indivíduos com doenças hepáticas crônicas, a trombocitopenia é um achado comum. Esse achado tem sido associado principalmente com hiperesplenomegalia e com a hipertensão porta (DITTRICH, 2005). Porém, há de se levar em consideração que além de ocorrer falhas na trombopoiese (processo de produção de plaquetas), também há um aumento na taxa de lise das plaquetas nessas patologias hepáticas. Estudos mostram que a quantidade de plaquetas jovens, um marcador de produção de plaqueta, está significativamente mais elevada na cirrose e na doença hepática crônica do que nos indivíduos saudáveis. (Witters et al. 2008). Isso demonstra que há um esforço do organismo em compensar a perda quantitativa de plaquetas.

Os mecanismos que levam a trombocitopenia nas doenças hepáticas ainda não estão totalmente claros. A etiopatogenia da hiperesplenomegalia está associada ao sequestro esplênico, situação em que o baço sequestra um terço das plaquetas circulantes. Isso aumenta a quantidade de plaquetas que ficam retidas nos sinusóides esplênicos (DITTRICH, 2005) (Figura 7). Segundo George J (2000) e Dittrich (2005), o hiperesplenismo parece ser a causa mais comum da trombocitopenia associada à cirrose hepática e à hipertensão portal. A Figura 7 mostra que a plaquetopenia também pode surgir independentemente da presença de hiperesplenismo (WITTERS et al. 2008).

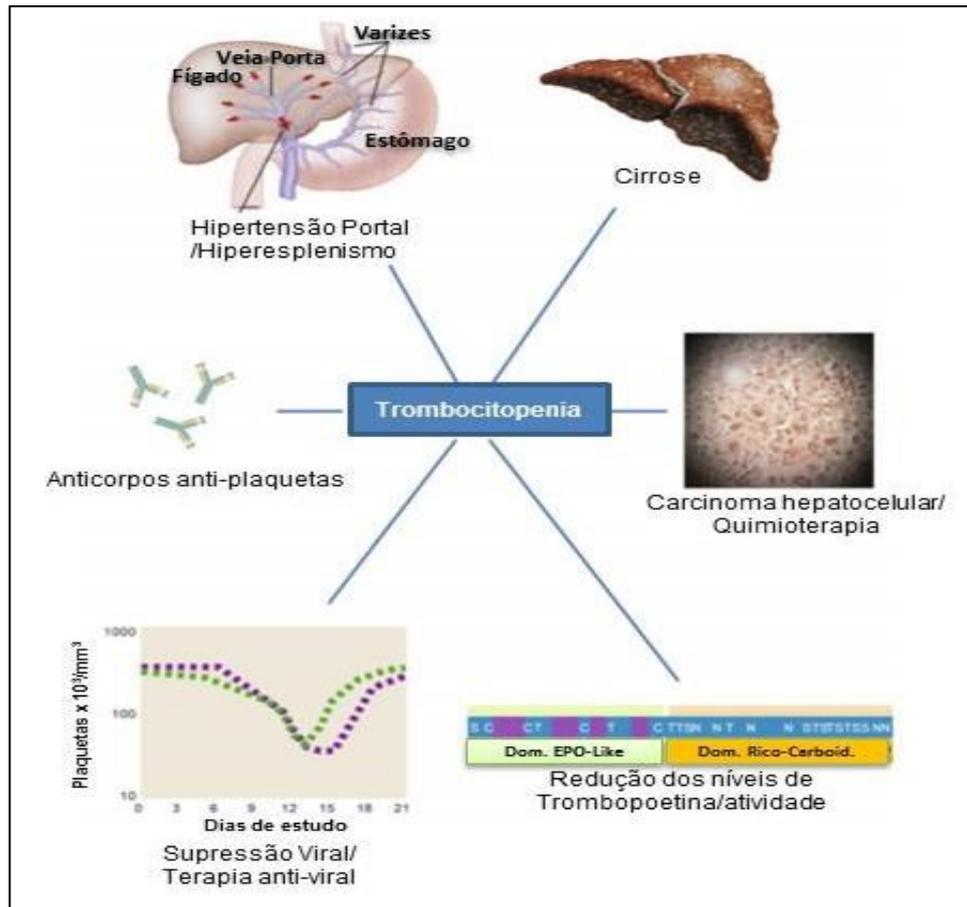


Figura 7: Múltiplos fatores podem causar ou contribuir para o desenvolvimento de trombocitopenia em pacientes com doença hepática crônica (AFDHAL, 2008).

A mensuração da concentração plasmática das plaquetas é um assunto bastante abordado por autores do mundo inteiro, porém não tem como deixar de lado avaliações quanto à morfologia e parâmetros qualitativos, que estão intimamente relacionados à hemostasia. Witters et al, (2008) mostraram que a diminuição da capacidade de agregação plaquetária em pessoas cirróticas e com doença crônica do fígado pode ser demonstrado em teste *in vitro*.

No geral, há uma disfunção plaquetária clara. Como para o defeito intrínseco de plaquetas, são mostrados vários passos na activação de plaquetas que são prejudicados. Além disso, as plaquetas do sangue de pacientes com doença hepática encontra vários agonistas e antagonistas. Isto poderia levar a hiper e hipoagregação (WITTERS et al., 2008).

Além de defeitos quantitativos e qualitativos que podem prejudicar a homeostase, existem outros fatores que podem influenciar negativamente esse processo. Como por exemplo, a lipoproteína de alta densidade (*High-density*

lipoprotein, HDL) e a lipoproteína E que geralmente estão aumentadas na cirrose. Essas duas lipoproteínas são comprovadamente inibidoras da agregação plaquetária (WITTERS et al. 2008).

Tem sido dada pouca atenção sobre as diferentes doenças hepáticas em relação às anormalidades plaquetárias. A maioria dos estudos sobre disfunção plaquetária relacionada a problemas hepáticos são focados em pacientes cirróticos. Porém, cada doença possui um curso diferente. Como é observado, por exemplo, a hiperagregação plaquetária observada na colestase intra-hepática é diferente em outras patologias (WITTERS et al. 2008).

3.4 Doença hepática alcoólica

O alcoolismo é um problema de saúde pública, pois é uma doença encontrada em indivíduos de diferentes níveis sócio-econômicos e de diferentes grupos étnicos e de grande prevalência em todo o mundo (ANDRADE et al., 1986). Uma das consequências que o consumo regular de álcool pode trazer é a hepatite alcoólica, situação definida por Beckett e colaboradores (1961) como sendo uma alteração degenerativa e inflamatória do fígado. O diagnóstico precoce da hepatite alcoólica é difícil e devido ao caráter da doença por ser muitas vezes assintomática, torna desconhecida a mensuração dos casos reais. Estima-se que a hepatite alcoólica atinja aproximadamente 35% dos alcóolatrás (BALDIN E FRAGA, 2013).

Fisiopatologicamente a ingesta alcoólica aumenta a liberação de marcadores de estresse oxidativo (EO), os quais são encontrados em níveis mais altos nos pacientes com hepatite alcoólica. As espécies reativas de oxigênio (ROs) ativam as citocinas nas células de Kupffer e desta forma afetam os hepatócitos e as células estreladas, contribuindo para o desenvolvimento da fibrose hepática. O EO influencia o dano hepático induzido pelo álcool por meio da atividade do citocromo P450, resultando em lesões mitocondriais, ativação da apoptose dependente do retículo endoplasmático e da autorregulação da síntese lipídica (Figura 2) (BALDIN e FRAGA, 2014).

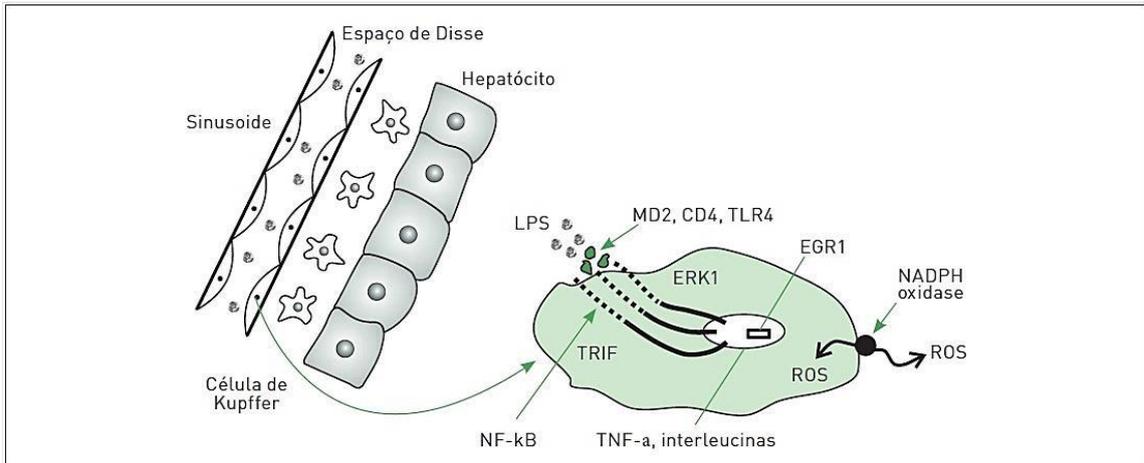


Figura 8: Fatores relacionados a patogênese da hepatite alcoólica (IMPERIALE, 1990).

O TNF-alfa, produzido pelas células de Kupffer, parece ter um papel significativo na gênese da hepatite alcoólica. Seus níveis são mais elevados nos pacientes com hepatite alcoólica quando comparados aos indivíduos não alcóolatras (LUCEY et al., 2009).

Em relação à hematopoese, o álcool ocasiona uma redução da produção das células das linhagens eritróide, granulocítica e megacariocítica, isoladamente ou concomitantemente. Assim, as manifestações clínicas mais evidentes são anemia, infecções recorrentes e episódios hemorrágicos. Vale ressaltar que a anemia, na maioria dos casos é do tipo normocítica e normocrômica ou macrocítica com aumento no volume corpuscular médio (VCM) e normocítica (SEITZ, 2007).

4 METODOLOGIA

Declaração ética

Os dados analisados no presente estudo foram obtidos a partir dos arquivos do Laboratório Piloto de Análises Clínicas do Departamento de Análises Clínicas da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (LAPAC/DEACL/EF/UFOP). O LAPAC/DEACL/EF/UFOP realiza uma diversidade de exames de pacientes encaminhados pelo Sistema Único de Saúde do Município de Ouro Preto e pertencentes à comunidade universitária. Os resultados de todos os exames realizados são sigilosamente e adequadamente arquivados no próprio laboratório. Os dados são anônimos e não incluem informações que permitem a identificação dos indivíduos ou que podem afetar a confidencialidade dos dados. Todos os exames laboratoriais usados no estudo foram realizados durante o período de 2017 a 2018, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFOP, sob o nº de registro CEP 004378/2018, CAAE 82376517.1.0000.51.50.

Desenho do Estudo

O presente estudo irá incluir todos os resultados dos exames hematológicos e bioquímicos que foram realizados no LAPAC de uma paciente, feminina, 40 anos, etilista e residente em Ouro Preto (Minas Gerais). Inicialmente, serão empregados os resultados dos exames que foram realizados no dia 09 de outubro de 2017 e os medicamentos que a paciente relatou estar usando no dia da coleta das amostras de sangue. Posteriormente, serão analisados os resultados dos mesmos exames realizados após quatro meses (07 de fevereiro de 2018). Após a coleta dos resultados, os dados serão colocados em um quadro para facilitar a comparação da condição clínica da paciente nas duas datas de realização dos exames, elaboração e discussão do caso clínico em termos de diagnóstico laboratorial e evolução clínica. Toda a discussão será embasada em artigos científicos publicados, principalmente no período 2010 a 2018, nas bases de dados eletrônicos publicados no portal periódicos CAPES, Medline, PubMed-NCBI, SciELO, Lilacs, UpToDate, Google Acadêmico, entre outros. Também serão usados capítulos publicados em livros teóricos e revistas científicas disponibilizadas na *Internet*. A seleção dos artigos e capítulos de livros será

feita a partir do cruzamento de palavras-chaves como: cirrose hepática (*hepatic cirrhosis*), anemia (*anemia*) e anormalidades da coagulação (*coagulation abnormalities*).

5 RESULTADOS

A seguir será descrito um caso clínico de uma doente com lesão hepática alcóolica cuja doença teve a particularidade de afetar a hematopoese de maneira global, proporcionando à paciente o desenvolvimento de uma anemia normocítica e normocrômica, leucopenia e trombocitopenia. Adicionalmente, o consumo excessivo do álcool ocasionou um comprometimento da hemostasia, colocando-a em alto risco de hemorragias espontâneas.

Caso clínico

Paciente feminina, 40 anos, residente em Ouro Preto (Minas Gerais), etilista realizou exames no Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) no dia 09 de outubro de 2017. A paciente relata que faz uso de medicamentos para controle de pressão arterial (Hidroclorotiazida e Losartana). A avaliação laboratorial contemplaram hemograma completo, coagulograma e exames bioquímicos (Quadro I). Após realização e avaliação dos exames, percebe que a paciente apresenta uma anemia normocrômica e normocítica (HCM: 29,5pg, CHCM: 35,1g/dL e VCM: 82,1fL). O coagulograma revelou um distúrbio hemostático, onde a paciente apresentou uma plaquetopenia (PLT: 88.000/mm³) e Tempo de Protrombina (TP) alargado (TP: 18,0 segundos). Os exames realizados para avaliar a função hepática, mostram uma disfunção hepática crônica (AST: 263Uk/mL e ALT: 70Uk/mL).

Após quatro meses (07 de fevereiro de 2018, Quadro I) a paciente retornou ao LAPAC para a realização de um novo hemograma, coagulograma e exames bioquímicos.

Quadro I - Avaliação analítica

Exames	Resultados		Valores de referência
Hemograma	09/10/17	07/02/18	
Hemácias	3,6x10 ⁶ /mm ³	2,78x10 ⁶ /mm ³	3,8 – 5,8
Hematócrito	25,6%	22,5 %	36 – 46
Hemoglobina	9,2g/dL	8,1 g/dL	12 – 16
VCM	82,1fL	80,9 fL	80 – 100
HCM	29,5pg	29,1 pg	26 – 32
CHCM	35,1%	36,0 %	30 – 36
RDW	15,9%	18,7 %	11,5 – 15
Global Leucócitos	3850/mm ³	4,71x10 ³ /mm ³	4,0 – 11,0
Neutrófilo Segmentado	2,40x10 ³ /mm ³	2,94 x10 ³ /mm ³	2,0 – 7,0
Eosinófilo	0,07x10 ³ /mm ³	0,12 x10 ³ /mm ³	0,02 – 0,5
Basófilo	0,03x10 ³ /mm ³	0,04 x10 ³ /mm ³	Até 0,2
Monócito	0,25x10 ³ /mm ³	0,38 x10 ³ /mm ³	0,2 – 1,0
Linfócito	1,10x10 ³ /mm ³	1,23 x10 ³ /mm ³	1,0 – 3,5
Exames Bioquímicos			
Albumina	1,9 g/dL	1,65 g/dL	2,9 - 4,6 g/dL
Bilirrubina Total	7,2 mg/dL	7,93 mg/dL	0,3 - 1,2 mg/dL
Bilirrubina Direta	6,1 mg/dL	6,90 mg/dL	0,1 – 0,3 mg/dL
Bilirrubina Indireta	1,1 mg/dL	1,03 mg/dL	até 1,0 mg/dL
Creatinina	0,38 mg/dL	0,43 mg/dL	0,6 – 1,4 mg/dL
Fosfatase Alcalina	404 U/L	453,13 U/L	35 – 105 U/L
Gama GT	339 U/L	283,53 U/L	5 – 40 U/L
AST	263 U/L	230,87 U/L	8 a 32 U/L
ALT	70 U/L	71,49 U/L	3 a 33 U/L
Ureia	15 mg/dL	15,99 mg/Dl	10 a 50 mg/dL
Coagulograma			
TP	18,0 segundos	16,5 segundos	PC do dia: 12,0
TTPa	34,6 segundos	49,8 segundos	PC do dia: 25
Plaquetas	88,0x10 ³ /mm ³	95,0x10 ³ /mm ³	150,0 – 450,0

PC: Plasma controle

Os resultados (Quadro I) mostram que houve piora do quadro anêmico (anemia normocrômica e normocítica com HCM: 29,1pg, CHCM: 36,0g/dL e VCM: 80,9 fL, respectivamente), a plaquetopenia persistiu (PLT: 88.000/mm³) e os Tempos de Protrombina e de Tromboplastina Parcial Ativada permaneceram alargados (TP: 16,5 segundos e TTPa: 48,8 segundos). Os resultados dos parâmetros que auxiliam na avaliação da função hepática, revelam uma discreta melhora da fisiologia do fígado. Dentre os diferentes parâmetros avaliados, os que mais chamaram atenção foram as enzimas Aspartato aminotransferase (AST) e Alanina aminotransferase (ALT), pois as mesmas apresentaram valores séricos muito elevados.

6 DISCUSSÃO

A paciente apresenta uma síndrome clínica caracterizada por uma diminuição da quantidade de eritrócitos, do hematócrito e da concentração de hemoglobina, uma anemia com os índices hematimétricos (HCM, CHCM, VCM e RDW) normais (Quadros I e II), caracterizando uma anemia normocítica e normocrômica, pois as hemácias são morfológicamente normais (Figura 9).

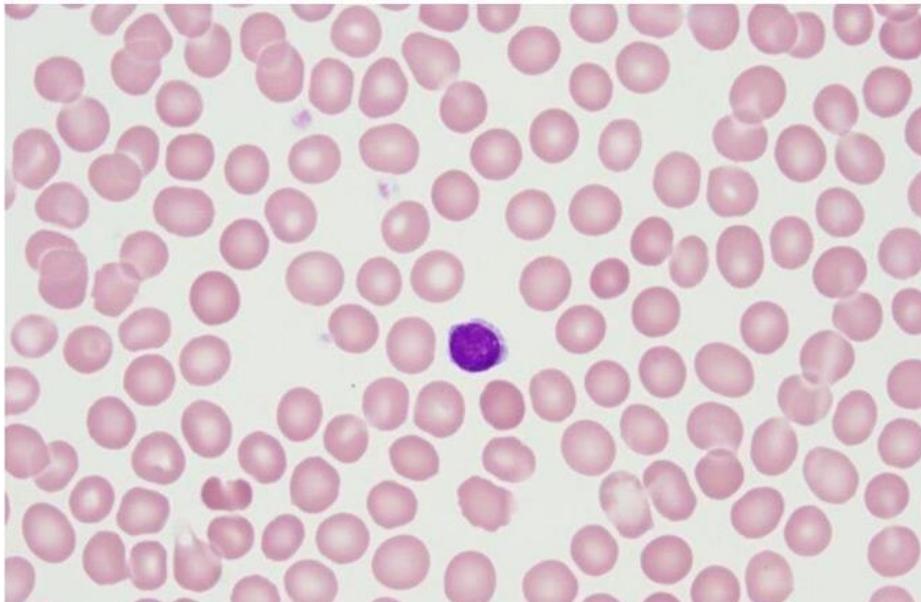


Figura 9: Hemácias normocíticas e normocrômicas com um linfócito normal para comparação em termos de tamanho. Fonte: <http://imagebank.hematology.org/atlas-images> (American Society of Hematology).

A paciente também apresenta alterações em vários exames laboratoriais

indicativos de Doença Hepática Alcólica, como o aumento de marcadores de lesão hepatocelular, marcadores de colestase e testes que avaliam as várias funções hepáticas. Nesse sentido, observa-se disfunção hepática crônica causada pela ingestão de álcool, responsável por induzir complicações hematológicas comprovadas pelo hemograma e pelo coagulograma (Quadro I).

As anemias decorrentes da presença de processos infecciosos crônicos, inflamatórios ou neoplásicos são definidas como Anemia por Doença Crônica (ADC) e de acordo com os valores dos índices hematimétricos elas são caracterizadas como anemia normocrômica e normocítica. Esse tipo de anemia pode ser de grau leve a moderado (HANSEN, 1983). O caso em estudo se trata de uma paciente portadora de uma anemia normocrômica e normocítica persistente (HCM: 29,5pg, CHCM: 35,1g/dL e VCM: 82,1fL) consequente à uma disfunção hepática crônica causada pela ingestão de álcool.

A etiologia da ADC envolve três mecanismos principais: desequilíbrio da homeostase do ferro, redução da sobrevivência eritrocitária e uma resposta medular inadequada frente à anemia (MEANS e KRANTZ, 1992).

A ADC provocada por um desequilíbrio na homeostase do ferro observa-se uma dificuldade da mobilização do ferro de depósito. Essa dificuldade deve-se ao aumento da síntese da lactoferrina, promovido pela interleucina-1 (IL-1). A lactoferrina é uma proteína secretada pelos neutrófilos, semelhante à apotransferrina e ligante de ferro plasmático. No entanto, a lactoferrina difere funcionalmente da transferrina em três aspectos importantes: tem maior afinidade pelo ferro, especialmente em pHs mais baixos, não transfere o ferro às células eritropoéticas, pois os progenitores eritróides não tem receptores para essa proteína e por fim, ela é rapidamente internalizada pelos macrófagos e neutrófilos, causando prejuízo na sua reutilização devido ao fato do íon ferro se manter sob a forma de depósito, principalmente nos macrófagos. Assim, a eritropoese fica extremamente comprometida (CANÇADO e CHIATTONE, 2002).

Nos processos inflamatórios crônicos ocorre ativação dos macrófagos, que por sua vez, liberam IL-1, interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral tipo alfa (TNF- α). Essas citocinas atuam promovendo a retenção do ferro no sistema fagocítico mononuclear. Além disso, ocorre um aumento na síntese dos receptores da transferrina e na síntese de apoferritina, que por consequência aumentará a captação e armazenamento do ferro nos macrófago, respectivamente (WEISS, 1999). A apoferritina, sintetizada em resposta ao aumento da concentração intracelular de

ferro, quando em excesso, liga-se a uma quantidade maior que o usual de ferro que entra na célula, desviando-o da via rápida para a via lenta de liberação, aumentando assim a quantidade de ferro no interior dos macrófagos (KONJIN, 1981).

Na ADC ocorre uma redução leve a moderada da sobrevida das hemácias, cerca de 80 dias ao invés de 120 dias. A diminuição da sobrevida dos eritrócitos está relacionada ao mecanismo hemolítico extra vascular atribuído ao estado de hiperatividade do sistema fagocítico mononuclear, desencadeado pelo processo infeccioso, inflamatório ou neoplásico, levando à remoção precoce dos eritrócitos circulantes (CORRÊA et al., 2006).

Na ADC capacidade da medula óssea em manter a taxa de produção de hemácias está prejudicada. A resposta ineficiente da medula óssea à leve hemólise que se instala se deve a possíveis defeitos na eritropoese, como diminuição da secreção de eritropoietina (EPO) ou a uma reduzida resposta dos progenitores eritróides à eritropoietina no sentido de garantir a eficiente atividade eritropoiética. A baixa resposta à eritropoietina está limitada pela menor oferta de ferro (CORRÊA et al., 2006). Isto ocorre em consequência à ação de citocinas inflamatórias, principalmente da IL-1, IL-6, TNF- α e interferon gama (INF- γ), que atuam inibindo a proliferação dos precursores eritrocitários e, portanto, inibindo a eritropoese. Além disso, a ação supressora dessas citocinas sobre a eritropoese supera a ação estimuladora da EPO resultando em uma diminuição da resposta à EPO (CANÇADO e CHIATTONE, 2002), esquematizado na Figura 10.

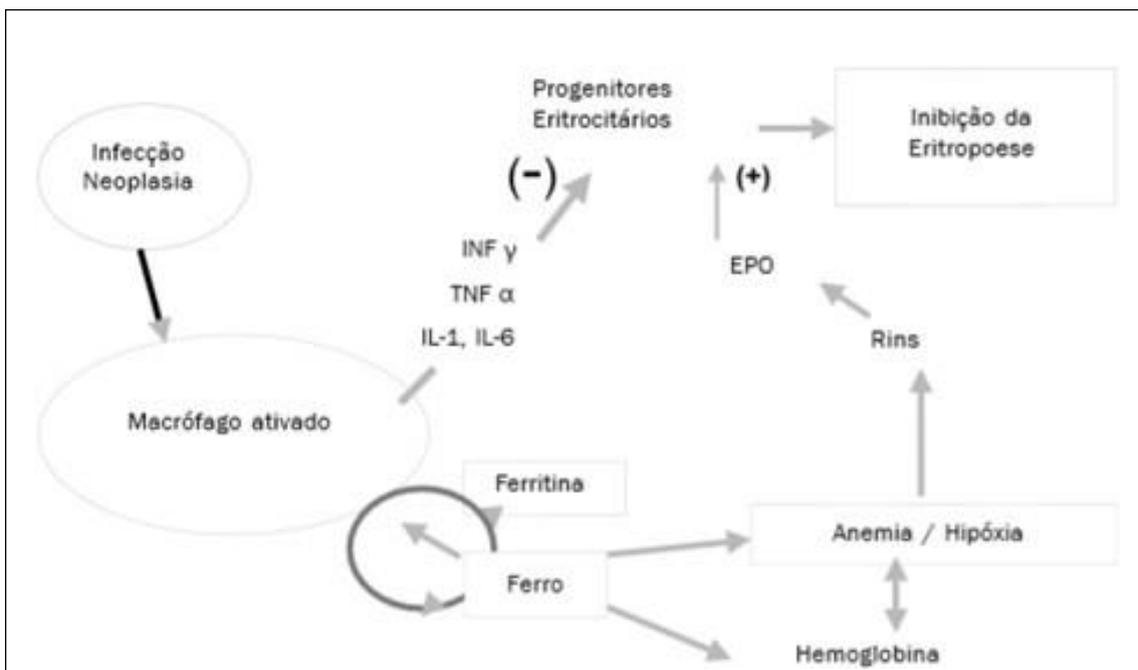


FIGURA 10: Representação esquemática da ação das citocinas sobre a eritropoiese em pacientes com Anemia de Doença Crônica (modificado de Fuchs *et al.*, 1991). *EPO*: eritropoietina, *IFN*: interferon, *IL*: interleucina, *TNF*: fator de necrose tumoral.

A anemia também pode ser devido à hemorragias crônica e periódica da mucosa gástrica em pacientes com doença hepática na fase cirrótica com gastropatia congestiva. Lesões na mucosa gástrica foram detectadas em 60% dos pacientes cirróticos, sendo o sangramento agudo de varizes esofagianas a grande complicação desses pacientes (D'AMICO, 1990).

Na ADC observa-se discreta diminuição da sobrevida das hemácias, porém o principal mecanismo para o desenvolvimento da anemia resulta da incapacidade da medula óssea em aumentar sua atividade eritropoética suficientemente para compensar a menor sobrevida das hemácias. Isso é devido, basicamente, à ação de citocinas que atuam como supressores da eritropoese, tais como: $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$, e $IL-1$ (SPIVAK, 2000).

Dentre outras causas da anemia observada nos pacientes alcóolatrás estão também às deficiências de vitamina B12 e de ferro (Fe). Essas anemias também podem ser atribuídas à anorexia, má absorção e às ações metabólicas do álcool. A presença do álcool agrava a anorexia, pois ocasiona uma má absorção intestinal. Além disso, estimula o hipermetabolismo, o estresse oxidativo e a maior excreção urinária de micronutrientes hidrossolúveis, agravando o quadro anêmico (MAIO *et. al.*, 2000).

Os leucogramas mostram que há uma leve redução quantitativa dos leucócitos no sangue periférico da paciente na primeira avaliação (Quadro I) e não há alteração significativa no segundo exame (Quadro I). O aumento geral do número de leucócitos é chamado de leucocitose e pode estar relacionado a uma infecção bacteriana, inflamação, leucemia, traumatismo, exercícios intensos ou estresse. Já um número de leucócitos menor que o normal é conhecido como leucopenia, situação que pode estar relacionada à quimioterapia, radioterapia e doenças imunológicas (Ministério da Saúde, 2001). Diante dos resultados apresentados no quadro I é provável que a paciente não possua nenhuma doença infecciosa característica.

A contagem das plaquetas nas duas avaliações revela trombocitopenia com níveis de plaquetas inferiores a $150.000/mm^3$. A plaquetopenia é uma complicação muito comum nos pacientes com doença crônica do fígado e pode chegar a uma

prevalência de 76% nos pacientes cirróticos (Giannini, 2006). Também é um dos achados laboratoriais mais comuns na doença hepática alcoólica crônica e habitualmente está associada com a presença de hipertensão portal e aumento do sequestro esplênico (COSTA et al., 2007).

As plaquetas desempenham um papel muito importante na hemostasia. As manifestações hemorrágicas, habitualmente relacionadas à trombocitopenia, são petéquias, equimose e pequenos sangramentos das mucosas (ZAGO, 2013). A etiologia da plaquetopenia é multifatorial e envolve processo de sequestro esplênico, supressão da produção de plaquetas pela medula óssea e diminuição do fator de crescimento plaquetário, a trombopoetina. Por muito tempo acreditou-se que a fisiopatologia era devido ao sequestro pelo baço em função da hipertensão portal, mas nem todos os pacientes que conseguiam tratar a hipertensão reverteram a trombocitopenia, sugerindo a multifatorialidade da causa dessa trombocitopenia (AFDHAL, 2008).

As plaquetas também possuem importantes papéis na coagulação. Durante a hemostasia primária as plaquetas inicialmente, por intermédio do fator de von Willebrand (FvW), aderem ao subendotélio no local da lesão. É importante ressaltar que a proteína FvW é produzida no fígado e nos megacariócitos. Em seguida as plaquetas são ativadas e se agregam umas às outras por intermédio do FvW e do fibrinogênio, formando assim o tampão plaquetário. Lima e colaboradores (2006) sugerem que pacientes com doença hepática crônica possuem níveis elevados de FvW compensando o número ou redução da capacidade funcional das plaquetas. Durante a hemostasia secundária, as plaquetas, por apresentarem fosfolípidos carregados negativamente em sua membrana citoplasmática, atuam como receptores para os fatores VII, II, IX e X da cascata da coagulação. A interação desses quatro fatores aos fosfolípidos plaquetários proporciona uma regionalização da cascata da coagulação no local da lesão e um aumento da atividade catalítica desses fatores. Desta forma, ocorre uma aceleração na geração de trombina, dos monômeros de fibrina, estabilização do tampão plaquetário e finalmente a formação de um coágulo estável e resistente (AFDHAL, 2008).

O declínio dos níveis e da atividade da trombopoetina (TPO) também pode estar relacionado à patogenia da plaquetopenia. A TPO é uma citocina que atua sobre os megacariócitos regulando a produção e a maturação das plaquetas. Porém dependendo da fase em que a megacariopoiese se encontra, a TPO pode competir

com outras citocinas como a interleucina 3 (IL-3) e a interleucina 11 (IL-11), levando a uma supressão da produção de plaquetas na medula óssea (PECK- RADOSAVLJEVIC et al., 1998).

Quando a doença hepática se encontra na fase cirrótica, além da disfunção e da diminuição do número de plaquetas ocorre também, em graus variados, um déficit plasmático dos fatores da cascata da coagulação, com exceção do fator VIII, e uma disfunção do endotélio vascular e da fibrinólise. O conjunto dessas alterações contribui para desencadear os distúrbios da coagulação sanguínea.

Quando se compara com o plasma controle do dia, observa-se que a paciente apresentou os dois testes que avaliam a atividade da cascata da coagulação, Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa), alterados (Quadro I). O TP avalia a atividade da via extrínseca da cascata da coagulação, medindo a formação do coágulo plasmático, na presença de tromboplastina. Resultados acima do normal indicam concentração reduzida de um ou mais fatores necessários para a atividade da via extrínseca e comum da cascata da coagulação.

Essa redução pode ser causada por distúrbios hereditários, deficiência de vitamina K, doença hepática ou uso de medicamentos. Assim, uma baixa atividade de Protrombina é um dos marcadores necessários para avaliar a perda da função hepática, porém não avalia adequadamente o risco de um sangramento. Devemos considerar ainda, que o mecanismo de reequilíbrio da coagulação permite uma geração normal de trombina, mesmo em pacientes com TP alargado. Esse mecanismo pode explicar o motivo da paciente, nos dois momentos de avaliação, estar com uma baixa atividade de protrombina e não apresentar nenhum sangramento (BOBERG et al., 1999).

A paciente também apresentou um tempo alargado para o TTPa. A determinação do TTPa serve para avaliar a atividade da via intrínseca da cascata da coagulação. Assim como o TP, o TTPa também tem valor limitado em prever risco de sangramento em pacientes cirróticos (FARIAS, 2011).

Os exames laboratoriais bioquímicos que avaliam a função hepática da paciente revelam alterações significativas de lesão hepatocelular crônica, pois em condições normais a enzima Alanina aminotransferase (ALT) é encontrada em altas concentrações no citoplasma e nas mitocôndrias dos hepatócitos. Os hepatócitos que são rapidamente e irreversivelmente danificados liberam o seu conteúdo citoplasmático, incluindo ALT, no espaço extracelular. A distinção entre danos irreversíveis e reversíveis não é possível ser realizada baseada somente na atividade

sérica ou plasmática de ALT. No entanto, a lesão reversível ou menos extensiva está geralmente associada com alterações de menor magnitude do que a lesão celular irreversível. A ALT é predominantemente encontrada no fígado quando comparada com a atividade dessa enzima em termos de músculo esquelético e cardíaco. Desta forma, a atividade de ALT no plasma é considerada relativamente específica para avaliação da função hepática, mas pode, ocasionalmente, estar aumentada em situações de lesão muscular muito intensa. Causas potenciais de danos na membrana hepatocelular incluem doenças inflamatórias, hipóxia, toxinas, drogas e neoplasias. Consequentemente, uma única avaliação não fornece um prognóstico preciso. Existem também vários distúrbios extra-hepáticos e várias drogas que podem ocasionar uma elevação da atividade de ALT sérica/plasma no início do curso da doença e sem a presença de doença hepatocelular primária significativa (SOLTER, 2015).

Outra enzima importante e empregada para auxiliar a avaliação da função hepática é a Aspartato aminotransferase (AST). Esta enzima também está presente nos rins, nos eritrócitos e no tecido cardíaco. Assim, dano muscular e hemólise podem causar aumentos consideráveis da atividade de AST e por isso a AST é uma enzima considerada menos específica para avaliar a função hepática do que a ALT. As causas de uma atividade AST aumentada são semelhantes às causas que ocasionam um aumento da ALT. No entanto, a avaliação da AST sérica em conjunto com a avaliação da atividade de outras enzimas hepáticas e da creatinina quinase, em geral, permite distinguir uma lesão hepática e de uma lesão muscular. Os aumentos da atividade sérica de AST geralmente andam em paralelos com aumentos de ALT e, portanto são consideradas importantes para avaliar lesão hepatocelular (LAWRENCE e STEINER, 2015).

O caso clínico mostra que os níveis das transaminases, apesar de estarem elevados, são inferiores a 300 U/L, AST tipicamente maior que ALT, resulta em uma proporção AST/ALT maior do que 2 (Quadro I). A relação AST/ALT da paciente é igual a 3,7 no primeiro exame e 3,8 no segundo. Esses resultados são sugestivos da presença de hepatite ou cirrose alcoólica. Na hepatite alcoólica esse índice maior que 2 ocorre em, aproximadamente 70% dos casos (MINCIS, 2010). Os mecanismos propostos para essa proporção são: atividade reduzida da ALT hepática devido a uma diminuição da piridoxal 5'-fosfato induzida pelo álcool e o aumento da AST mitocondrial hepática (AMINI e RUNYON, 2010).

A hiperbilirrubinemia pós-hepática é secundária à obstrução do ducto biliar extra-hepático. As causas mais comuns incluem pancreatite, colecistite bacteriana, mucocele biliar, neoplasia biliar e neoplasia pancreática. Na Doença hepática alcoólica (DHA) o nível de bilirrubina varia desde normal até valores muito altos, como 40mg/dL, o que não foi observado no caso clínico. No entanto, esse caso mostra um quadro inicial de icterícia, pois a bilirrubina total se encontra superior a 6,0mg/dL (Quadro I).

O aumento da atividade da fosfatase alcalina (FA) também está associada à lesão de membrana celular dos hepatócitos. A sensibilidade da FA é considerada um marcador sensível para colestase, estando presente em 85% dos casos. Uma ampla variedade de doenças pode causar colestase intra-hepática, por intermédio de edema dos hepatócitos com consequente obstrução de pequenos canalículos biliares e colestase extra-hepática. O aumento de FA após lesão hepática é posterior ao aumento dos marcadores de dano hepatocelular. A razão para isso se deve ao fato da síntese e liberação dessas enzimas na circulação sistêmica levar tempo para acontecer (LAWRENCE e STEINER, 2015). O nível sérico da fosfatase alcalina da paciente encontra-se bem elevado em relação aos valores de referência. Tal resultado é compatível com quadros lesão hepática alcoólica.

Uma elevação dos níveis séricos da enzima gama glutamil transferase (GGT) também é atribuída à colestase. Assim, a avaliação da atividade de GGT pode ser um indicador sensível de doença hepatobiliar (LAWRENCE e STEINER, 2015). A atividade de GGT da paciente em estudo encontra-se bastante elevada. Esse aumento desproporcional de GGT e fosfatase alcalina em comparação com as enzimas de lesão hepatocelular (ALT e AST), é muito característico na doença hepática alcoólica (MINICIS, 2010), situação que ocorre com a paciente e provavelmente é uma consequência da obstrução extra-hepática do ducto biliar.

A albumina é sintetizada de forma integral no fígado. Em média a hipoalbuminemia só é constatada quando 60 a 80% da função hepática já está comprometida (LAWRENCE e STEINER, 2015). Os resultados da paciente demonstram uma discreta diminuição dos níveis de albumina (Quadro I). Por outro lado, a creatinina, produto da degradação de proteína muscular. Assim, valores baixos de creatinina sérica (abaixo de 0,6mg/dL) podem ocorrer em pessoas com menor quantidade de massa muscular, em geral, mulheres, idosos e acamados. Os baixos valores de creatinina, como observado no caso clínico (Quadro I) pode ser decorrente

também da desnutrição ocasionada pela alta ingestão de álcool por parte da paciente. Valores baixos de creatinina não significam que a pessoa tenha necessariamente alguma doença ou que os rins não funcionem adequadamente, mas também podem estar indiretamente ligado a quantidade de massa muscular e o grau de nutrição do paciente.

O prognóstico de pacientes com doença hepática alcoólica pode ser estimado por uma variedade de escores e é dependente do grau do dano hepático, do estado nutricional, da presença de complicações ou de comorbidades. Um método para avaliar a gravidade da hepatite alcoólica é por meio da determinação da função discriminante de Maddrey (FM), calculada pelo emprego dos níveis séricos de albumina, tempo de protrombina e bilirrubinemia, conforme a seguinte equação: $DF = \{4,6 \times [\text{tempo de protrombina (TP) paciente} - \text{TP controle}] + [\text{bilirrubina total (BT) (mg/dL)}]\}$. O DF da paciente encontra-se próximo a 32 (DF da paciente é de 28). Situações em que os valores são maiores ou igual a 32 são classificadas como hepatite alcoólica grave, com taxas de mortalidade, em um mês, de 35 a 45%.

O escore de Glasgow é utilizado para identificar pacientes com risco elevado de morte na ausência de tratamento e selecionar os que podem se beneficiar com o uso de corticosteroides. Esse escore se baseia na somatória de pontos de acordo com a adequação dos dados conforme idade, contagem de leucócitos, ureia, BT e TP ou INR (Quadro II).

Quadro II: Escore de Glasgow

Variável	Pontos atribuídos		
	1	2	3
Idade (anos)	< 50	≥ 50	-
Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	< 15	≥ 15	-
Ureia (mmol/L)	< 5	≥ 5	-
RNI	< 1,5	1,5 - 2,0	> 2,0
Bilirrubina Total (mg/dL)	< 7	7 - 15	> 15

Fonte: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5633/hepatite_alcoolica_nao_cirrotica.htm

O escore de Glasgow para o caso clínico a paciente em estudo resultou em 7

pontos. Pacientes com uma função discriminante de Maddrey maior ou igual a 32 e um escore de Glasgow maior ou igual a 9 e que foram tratados com corticosteroides apresentaram uma taxa de sobrevivência, em três meses, em torno de 60%, quando comparados à de 38% entre os pacientes não tratados (RAMBBALDI et al., 2008).

Segundo Baladin e Fraga (2014) o MELD é calculado em pacientes com hepatopatia grave que podem ser candidatos a um transplante. Ele baseia-se em um cálculo logarítmico e tem como função prever o risco de morte de um paciente enquanto este aguarda por transplante hepático. Para realizar o cálculo, utilizam-se as seguintes variáveis: creatinina sérica, bilirrubina total sérica e INR. Um valor de MELD maior ou igual a 21 está associado à mortalidade, em 90 dias, de 20%. Utilizando a equação de MELD, que é igual a $9,57 \times \log \text{ creatinina (mg/dL)} + 3,78 \times \log \text{ bilirrubina (mg/dL)} + 11,2 \times \log \text{ INR} + 6,43$, se chega a um resultado de 7,07 para a paciente do caso clínico.

O escore de Lille tem como base, os dados do pré-tratamento e utiliza a resposta dos níveis de BT após sete dias de administração de corticosteroides. A partir do resultado desse escore, pode-se determinar quando a medicação deve ser interrompida por falha na resposta.

O Quadro III mostra os escores prognósticos quando são levados em consideração a Função discriminante de Maddrey, o escore de Glasgow, de Lille e de MELD. O conhecimento desses escores auxilia muito o clínico prever um prognóstico ao paciente.

Quadro III: Escores prognósticos

Escore Prognóstico	
Função discriminante de Maddrey	$FD = \{4,6 \times [TP \text{ paciente} - TP \text{ controle (seg.)}] + BT \text{ (mg/dL)}\}$
Escore de Glasgow	Tabela de Glasgow
Lille	$Lille = 3,19 - \{[0,101 \times \text{idade (anos)}] + [0,147 \times \text{albumina no dia zero (g/L)}] + [0,0165 \times \text{diferença da bilirrubina entre os dias 0 e 7 (mmol/L)}] - [0,206 \times (0, \text{ se IR ausente, e } 1 \text{ se IR presente)}] - [0,0065 \times \text{bilirrubina no dia zero (mmol/L)}] - [0,0096 \times TP]\}$.

	Lille > 0,45 indica falta de resposta ao corticoide.
MELD	MELD: {[9,57 x log creatinina (mg/dL)] + [3,78 x log bilirrubina (mg/dL)] + [11,2 x log RNI] + 6,43}

TP: Tempo de Protrombina em segundos; IR: insuficiência renal

Fonte: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5633/hepatite_alcoolica_nao_cirrotica.htm

Outras variáveis prognósticas em pacientes com hepatite alcoólica são a presença de encefalopatia hepática ou porto-sistêmica (EPS) e a síndrome hepatorenal (SHR), condição caracterizada por uma alteração da função renal que ocorre em pacientes com insuficiência hepática. A taxa de mortalidade, em um mês, é de 50% para EPS e 75% para SHR (BALDIN e FRAGA, 2014).

Após o diagnóstico, vários aspectos devem ser considerados para um tratamento adequado da hepatite alcoólica, conforme mostra a Figura 11.

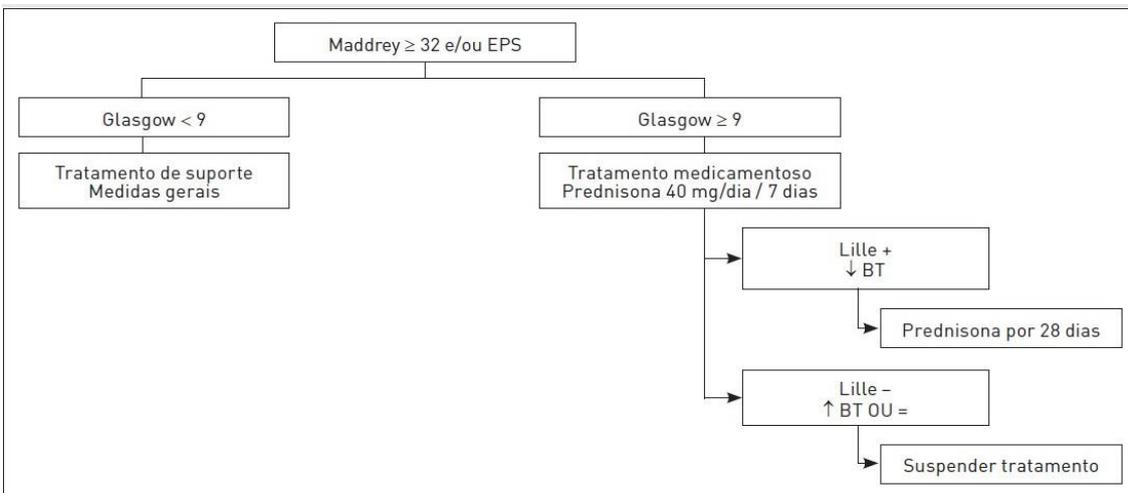


Figura 11: Algoritmo de tratamento da hepatite alcoólica.

Fonte: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5633/hepatite_alcoolica_nao_cirrotica.htm

Medidas gerais como, abstenção alcoólica e tratamento da síndrome de abstinência alcoólica com benzodiazepínicos se necessário. A abstenção é fundamental, podendo acarretar regressão da esteatose e impedir inflamação e fibrose hepáticas. Também se faz necessário ter um suporte nutricional, pois os pacientes apresentam-se em estado catabólico. É indicado reposição hidreletrolítica e vitamínica, incluindo tiamina, folato e piridoxina, além da administração de vitamina

K para pacientes com prolongamento do tempo de protrombina. Tratamento medicamentoso com corticosteroides, ainda causa muitas controvérsias, porém Rambaldi e colaboradores (2008) observaram casos de benefício na redução da mortalidade a curto prazo. Ele é indicado somente em casos de hepatite alcoólica grave, definida como função discriminante de Maddrey maior ou igual a 32 (ou MELD=21) e/ou encefalopatia porto-sistêmica, na ausência de infecção ativa, síndrome hepatorenal, infecção crônica pelo vírus da hepatite B e hemorragia gastrointestinal. Após sete dias de terapia com corticosteroides, recomenda-se avaliação da resposta ao tratamento. Essa resposta pode ser avaliada por meio do cálculo do escore Lille. Um escore maior do que 0,45 indica falha na resposta à terapia, e, com isso, deve-se interromper o uso do corticoide.

Embora os testes laboratoriais sejam úteis para o estudo diagnóstico da DHA, nem sempre há correlação entre os seus resultados. Alguns exames devem, por vezes, ser realizados para excluir doença hepática não alcoólica: hepatite crônica viral (vírus B ou C), hepatopatias auto-imunes, hemocromatose genética, doença de Wilson, entre outras.

O diagnóstico de hepatite alcoólica é baseado na história de consumo alcoólico, icterícia e ausência de outras causas de hepatite. Essa patologia é uma entidade comum na prática clínica diária, devendo ser considerada em casos de pacientes etilistas com piora do estado geral e icterícia. Estimar o prognóstico desses pacientes é particularmente importante para determinar a necessidade de tratamento específico. A abstinência e nutrição adequada são as bases essenciais do tratamento, suficientes nas formas ligeiras. No entanto, as formas mais graves estão associadas a uma mortalidade importante e devem ser tratadas de forma mais agressiva. Os doentes com hepatite alcoólica severa (FD \geq 32) devem ser submetidos tratamento medicamentoso. Esses pacientes precisam também, receber acompanhamento psiquiátrico e assistência social e psicológica para que permaneçam sem consumir álcool, pois a manutenção da ingestão de bebidas alcoólicas aumenta o número de complicações e a taxa de progressão para cirrose, reduzindo drasticamente a sobrevida desses indivíduos.

7 CONCLUSÃO

- O fígado é um órgão fundamental para manutenção dos processos vitais. Ele exerce importante papel hepática na produção de vários mediadores necessários à adequada atividade bioquímica do ponto de vista fisiológico;
- O sistema hepático possui como função, produção de hemocomponentes fundamentais que participam da hemostasia;
- Disfunção hepática grave pode ter como consequência anemia e disfunção hemostática, como ocorre no relato do caso clínico e sendo bem descrito na literatura.
- É um relato de um caso de uma paciente detentora doença hepática alcoólica e suas complicações hematológicas observadas.

8 REFERÊNCIAS

ADAMS, R. L. C.; BIRD, R. J. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. **Society of Nephrology Asian**. Vol.14, nº5, p.462–470, 2009.

AFDHAL N., MCHUTCHISON J., BROWN R., JACOBSON I., MANNS M., POORDAD F., WEKSLER B., ESTEBAN R. **Trombocytopenia associated with chronic liver disease**. Journal of Hepatology 48, 1000-1007. 2008.

AMINI A; RUNYON BA. **Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy**. World J Gastroenterol;16(39):4905-12. 2010.

ANDRADE AG, HIRATA E, SILVEIRA MM, BERNICK MA. **Proposição de metodologia para avaliação da eficácia terapêutica em alcoólatras**. J Bras Psiquiatr;34:47-54. 1986.

ANDRADE Gilberto. Estudo de caso: uma reflexão sobre a aplicabilidade em pesquisas no Brasil RCO – **Revista de Contabilidade e Organizações** – FEARP/USP, v. 2, n. 2, p. 8 - 18 jan./abr, 2008.

BALDIN Enelise Campos; FRAGA Raquel S. **Hepatite alcoólica não cirrótica**. Versão original publicada na obra Fochesatto Filho L, Barros E. Medicina Interna na Prática Clínica. Porto Alegre: Artmed; 2013.

BOBERG KM, BROSSTAD F, EGELAND T, EGGE T, SCHRUMPF E, et al. **Is a prolonged bleeding time associated with an increase risk of hemorrhage after liver biopsy? Thromb Haemost**; 81:378-81. 1999.

CALDWELL, Stephen H.; HOFFMAN, Maureane; LISMAN, Ton; MACIK, B. Gail ; NORTHUP Patrick G.; REDDY, K. Rajender; TRIPODI, Armando; SANVAL, Arun J. and The coagulation in liver disease group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and Critical assessment of current management.

Official Journal of The American Association for The Study of Liver Diseases;
vol144, Issue 4, 1039-1046, 2006.

CANÇADO, Rodolfo D.; CHIATTONE Carlos S. **Anemia de Doença Crônica.** p.127-136, 2002.

CARVALHO Miriam Corrêa, BARACAT Emílio Carlos Elias, SGARBIERI Valdemiro CarloS. **Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro,** 2006.

CASTRO, H. C. et al. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial,** v. 42, p. 321-332, 2006.

CHEDID, Marcio F. **CARCINOMA HEPATOCELULAR: DIAGNÓSTICO E MANEJO CIRÚRGICO Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management** 272 a 278, 2017.

D'AMICO G, MONTALBANO L, TRAINA M, PISA R, MENOZZI M, SPANO C, PAGLIARO L. **Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis.** The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology*; 99:1558. 1990.

EYRE, L.; GAMLIN, F.. Haemostasis, blood platelets and coagulation. In: PALMER, Robert; MACLACHLAN, Mary C. **Anaesthesia e Intensive Care Medicine.** 4. ed. Reino Unido: Elsevier, abril, 2012. Vol.13,137-198.

FARIAS, Alberto Queiroz. **Distúrbios da coagulação na cirrose hepática.** Programa de transplante Hepático do Hospital das Clínicas da USP; pag 1-7; 2011.

FERREIRA, *et al.* O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2010, vol.32, n.5, pp. 416-421. ISSN 1516-8484.

FRANCO, R. F. Fisiologia da Coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Revista de medicina de Ribeirão Preto.** vol 34, 2001.

FUCHS D. Immune activation and the anaemia associated with chronic inflammatory disorders. **Eur. J. Haematol.** 46:65-70. 1991.

GAGLIA, *et al.* Novel antiplatelet therapy. **American Heart Journal**, Washington, v.160 (4), p.595-604, 2010.

GIANNINI EG. **Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options.** *Aliment Pharmacol Ther*;23:1055-1065. 2006.

HANSEN Ne. The anemia of chronic disorders: A bag of unsolved questions. *Scand. J. Haematol*, 31:397 1983

IMPERIALE T.F. **Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis. A meta-analysis of the randomized trials.** *Ann Intern Med.* 113:299-307. 1990.

JÚNIOR, Wander Valadares de Oliveira; SABINO, Adriano de Paula; FIGUEIREDO Roberta Carvalho; RIOS Danyelle Romana Alves. **Inflamação e má resposta ao uso de eritropoetina na doença renal crônica**, 2015.

KONJIN AM, CARMEL N, LEVY R, HERSHKO C. Ferritin synthesis in inflammation. II. **Mechanism of increased ferritin synthesis.** *Br J Haematol*; 49: 361-370. 1981.

LAWRENC Yuri A.; STEINER Jorg M. **Laboratory evaluation of the Liver (539 a 800)**, 2017.

LISMAN T, BONGERS TN, ADELMEJER J, JANSSEN HL, Maat MP, GROOT PG, *et al.* **Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite functional capacity.** *Hepatology*; 44:53-61. 2006.

LUCEY MR, MATHURIN P, MORGAN TR. **Alcoholic hepatitis.** *N Engl J Med.* 360(26):2758-69. 2009.

MAIO, Regiane; DICI, Jane Bandeira; BURINI, Roberto Carlos. **IMPLICAÇÕES DO**

ALCOOLISMO E DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA SOBRE O METABOLISMO DE MICRONUTRIENTES· Arq. Gastroenterol. vol.37 no.2 São Paulo Apr./June 2000.

MACKAVEY Carole L.; HANKS Robert Hanks. **Hemostasis, Coagulation Abnormalities and Liver Disease**. pág 435 a 446, 2013.

MCHUTCHISON JD, Manns MP, Longo DL. **Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus**. *Liver Int* 2006; 26: 389-3981.

MEANS, RT Jr, KRANTZ, SB. **Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease**. *Blood* 1992; 80:1639-1647.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Perícia Médica do Ministério da Saúde – II Edição**.Disponível em URL:

http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/manual_hepatopatia_grave

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Organização Pan-Americana da Saúde/Brasil **DOENÇAS RELACIONADAS AO TRABALHO Manual de Procedimentos para os Serviços de Saúde** Série A. Normas e Manuais Técnicos; n. 114 Brasília/DF – B

MINCIS, Moysés; MINCIS, Ricardo. **Doença hepática alcoólica**. 67:21-31, 2005.

MOERLOOSE, P.; BOEHLEN, F. Blood coagulation and fibrinolysis: mechanisms of thrombosis. **Handbook of Clinical Neurology**, Geneva, v. 92 (3rd series), p.239-246, 2009.

NADER, Lysandro. **Impacto das Doenças Hepáticas nas Internações Hospitalares e na Mortalidade do Sistema Único de Saúde do Brasil no Período de 2001 a 2010**, 2012.

NAPOLIS M. D.; NAPOLIS G. D. Hemostasia normal y coagulación intravascular diseminada en obstetricia. **MEDISAN** 2012, vol.16, n.3, pp. 401-428.

NUNES, Telma Ferreira. **Distúrbios da Hemostase no Doente Cirrótico** (Dissertação de Mestrado). Artigo de Revisão Bibliográfica Mestrado Integrado em Medicina. Universidade do Porto. 2013/2014.

PECK-RADOSAVLJEVIC M., WICHLAS M., PIDLICH J., SIMP P., MENG G., ZACHERL J., et al. **Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C.** *Hepatology*;28:1424-1429. 1998.

RAMBALDI A, SACONATO HH, CHRISTENSEN E, THORLUND K, WETTERS J, GLUUD C. **Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis-a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials.** *Aliment Pharmacol Ther.* 27(12):1167-78, 2008.

SOLTER PF. **Clinical pathology approaches to hepatic injury.** *Toxicol Pathol*; 33(1):9-16, 2005.

SHAD Neeral I., NORTHUP Patrick G., CALWEEL Stephen H., LEUNG Lawrence LK, TIRRAUER Jennifer S. **Coagulation Anormalities in patients with liver disease.** Uptodate. 2014.

SPIVAK JL. **The blood in systemic disorders.** *Lancet*; 2000.

STRAUSS Edna; AEROSA José Pedro. Infecções bacterianas pioram o prognóstico da hepatite alcoólica. Alcoholic hepatitis: bad prognosis due to concomitant bacterial infections **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 37(3):199-203, mai-jun, 2004.

TRIPODI Aramando e MANNUCCI Pier Mannuccio. **The coagulopathy of chronic liver disease.** *N Engl J Med.* 2011; 365:147-56. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*; 44:1039-46. 2006.

TRIPODI Armando e MANNUCCI Pier Mannuccio. **Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance.** Journal of Hepatology , 46; 727-73. 2007.

WEISS G. **Iron and anemia of chronic disease.** Kidney Int. 1999; 69:12-17E1,1999.
ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado da Hematologia.** ed. Atheneu, 2013.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

CERTIFICADO DE CORREÇÃO

Certifico que **ALICE SANTOS LAIA**, matrícula **12.2.2185** defendeu a Monografia intitulada: **LESÃO HEPÁTICA E COMPLICAÇÕES HEMATOLÓGICAS: estudo de caso de uma paciente alcoólatra**, em 05 de fevereiro de 2019 e **REALIZOU TODAS AS CORREÇÕES REQUERIDAS PELA COMISSÃO AVALIADORA.**

Ouro Preto, 05/02/2019.

Profa. Dra. Carmen Aparecida de Paula
DEACL/EF-UFOP, orientadora