

# HEPATOPATIAS TÓXICAS

DISCIPLINA SAÚDE E TRABALHO

2006/1

Profa. Carmen Fróes Asmus

# TOXICIDADE HEPÁTICA

- Hepatotoxinas naturais
  - produtos de plantas e minerais
- Produtos da indústria química ou farmacêutica
- Resíduos industriais

# LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR QUÍMICOS

- **Lesão citotóxica**
  - Parênquima ► necrose, degeneração gordurosa e cirrose.
- **Lesão colestática**
  - Alteração da secreção de bile e icterícia.
- **Lesão mista**
- **Câncer**

# LESÃO HEPÁTICA

- AGUDA
- SUBAGUDA
- CRÔNICA

Testes laboratoriais de rotina:

- Baixa sensibilidade: falsos -
- Alta sensibilidade: falsos +
- Baixa especificidade: falsos +

# HEPATOTOXICIDADE

## ABSORÇÃO HEPÁTICA DE TOXINAS

3. Ingestão, inalação (deglutição) ou produção por bactérias intestinais
  - ▶ sistema porta
4. Inalação de gases ou absorção dérmica
  - ▶ sistema arterial

# METABOLISMO HEPÁTICO DE XENOBIÓTICOS

- **BIOTRANSFORMAÇÃO:**
  - zona III do acino.
  - Sistema citocromo P-450 oxidase.
  - Reações: fase I e fase II
    - Fase I: oxidação, redução ou hidrólise.
    - Fase II: conjugação
- **RESULTADOS:**
  - Menor toxicidade;
  - Metabólito mais tóxico ► detoxificado;
  - Metabólito mais tóxico ► dano celular.

# PADRÕES MORFOLÓGICOS DE LESÃO HEPÁTICA

ESTEATOSE

NECROSE

COLESTASE

FIBROSE / CIRROSE

CÂNCER

# ESTEATOSE

- Sinal precoce de hepatotoxicidade.
- Exposição:
  - Tetracloreto de carbono;
  - Hidrocarbonetos aromáticos;
  - Hidrocarbonetos clorados;
  - Pesticidas;
  - Fósforo.



# COLESTASE

- Alterações no fluxo biliar, permeabilidade, ou disfunção dos microfilamentos.
- Lesão da membrana ou imunológico.
- AGUDOS: ↑ fosfatase alcalina e bilirrubinas.
- Exposição:
  - Tolueno;
  - Paraquat.

# FIBROSE E CIRROSE

- Hepatite e uso crônico de etanol.
- Exposição crônica a Tetracloreto de carbono.
- Fibrose precoce: solventes orgânicos – tricloroetileno e tricloroetano.
- Cirrose: arsênico, pesticidas, hidrocarbonetos, dimetilnitrosamina.

# TUMORES

- Carcinoma:
  - Cloreto de vinila.
- Angiosarcoma:
  - Cloreto de vinila.
  - Arsênico.
  - Sulfato de cobre.

# HEPATOTOXINAS

- **Intrínsecas:**
  - Dose e tempo dependentes;
  - Reproduzível em animais experimentais;
  - Lesão específica em lóbulo hepático.
- **Idiossincráticas:**
  - Susceptibilidade;
  - Não reproduzível em animais experimentais;
  - Esporádica - baixa incidência;
  - Lesão difusa

# HEPATOTOXINAS INTRÍNSECAS

- Mecanismo de lesão: direto ou indireto.
- **DIRETO**: destruição da membrana
  - Citotoxicidade: necrose ou esteatose.
  - Tetracloreto de carbono, hidrocarbonetos halogenados, fósforo.
- **INDIRETO**: alteração das vias bioquímicas ou fisiológicas.
  - Citotoxicidade: necrose ou esteatose.
  - Colestase: drogas.
  - Etanol: indução do sistema citocromo P-450 ► ↑ toxicidade hepática de outros químicos.

# HEPATOTOXINAS IDIOSSINCRÁTICAS

- Mecanismo de lesão: hipersensibilidade ou metabólico.
- **HIPERSENSIBILIDADE:**
  - Período de sensibilização: 1 a 5 semanas;
  - Recorrência na re-exposição ao agente;
  - Sinais sistêmicos: febre, rash, eosinofilia ;
  - Evidências histológicas: infiltrado hepático inflamatório granulomatoso ou rico em eosinófilos.
- **METABÓLICO:**
  - Defeito;
  - Lesão patológica variável.

# FATORES QUE AFETAM A HEPATOTOXICIDADE

- Modificação das reações da fase I: indução do sistema P-450:
  - Etanol;
  - Tricloroetano ; DDT; dioxinas; aldrin; HCH, etc.
  - Tabaco;
  - Estado nutricional: deficiência de cobre, cálcio, ferro e zinco e de vitaminas (complexo B, tocoferol, ácido ascórbico) ► ↓.
  - Idade: maior idade, maior toxicidade.
  - Fatores genéticos

# HEPATOTOXINAS INDUSTRIAIS

- Dissulfeto de carbono;
- Tetracloreto de carbono;
- Clorofórmio;
- Tricloroetano e tricloroetileno;
- Tolueno;
- Halotano;
- Cloreto de metila;
- Misturas de solventes: pintores;
- Processos de limpeza a seco: percloroetileno



# AVALIAÇÃO CLÍNICA DA HEPATOTOXICIDADE

- ANAMNESE OCUPACIONAL
- Exposições tóxicas ambientais: lazer, domissanitários;
- Uso de medicamentos;
- História médica de outras doenças;
- História familiar ou pessoal de alergia ou hipersensibilidade a alimentos, cosméticos, medicação, etc.
- Excluir patologias de maior prevalência nos casos de toxicidade hepática aguda

# TESTES HEPÁTICOS

## 1. NÍVEIS ENZIMÁTICOS

- ALT (TGP), AST (TGO), DHL:
  - Inespecíficas: coração, músculos, pulmão;
  - Estado nutricional, etanol, infecção.
  - Relação AST/ALT :  $\uparrow$  - doença hepática alcoólica
  - Relação ALT/AST :  $> 1.6$  – tolueno.
- GGT
  - Específica
  - Etanol

# TESTES HEPÁTICOS

## 1. NÍVEIS ENZIMÁTICOS

- Fosfatase alcalina
  - Função colestática
  - Osso
- Bilirrubinas (direta e indireta)
  - Função colestática
  - ↑ : 5% da população
  - Alterações tardias ou infecção aguda

# TESTES HEPÁTICOS

## 1. NÍVEIS ENZIMÁTICOS

- Indicam doença hepática aguda;
- Não representam a função metabólica do fígado;
- Na subaguda ou crônica lesão hepática: níveis transitoriamente elevados;
- Baixa sensibilidade para detectar lesão hepática precoce.

# TESTES HEPÁTICOS

## 1. TESTES FUNCIONAIS:

- Doença precoce e subclínica;
- Clearances: indocianina, aminopirina, fenacetina, cafeína, antipirina, etc.
- Ácidos biliares: “excreção hepática”.

Doença hepática devido a exposição tóxica crônica tende a apresentar mais fibrose e evidência de lesão crônica

# TESTES HEPÁTICOS

## 1. TESTES DE SÍNTESE HEPÁTICA:

- Albumina, colesterol, protrombina, transferrina, etc.;
- Grande perda de parênquima.

## 5. ESTUDOS DE IMAGEM

- RNM, TC, US: pouco úteis para screening;
- BIÓPSIA: sensível e específica.
  - Indicação: anormalidade persistente quando da exposição a uma hepatotoxina.

# TESTES HEPÁTICOS

## SCREENING PARA POPULAÇÕES EXPOSTAS

3. GGT, FA E ÁCIDOS BILIARES
4. ENZIMAS, IMAGEM, SÍNTESE: afastar outros diagnósticos

**PROBLEMA:** Trabalhador com exposição crônica a baixas doses, com elevação de um ou mais marcadores hepáticos

Esta anormalidade significa hepatopatia ?

Se existe patologia, é causada pelo trabalho realizado ?

Qual a conduta em relação a permanência do trabalhador na atividade ?