

JULIANA MAGALHÃES REIS DOS SANTOS

**MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES
NA FIBROSE CÍSTICA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**BELO HORIZONTE
2007**

JULIANA MAGALHÃES REIS DOS SANTOS

MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES NA FIBROSE CÍSTICA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como parte dos requisitos para a conclusão do Curso.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof.^a Elizabet Vilar
Guimarães

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**BELO HORIZONTE
2007**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof.^a Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Centro de Pós-graduação

Coordenador: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador: João Lúcio dos Santos Jr.

Departamento de Pediatria

Chefe: Prof.^a Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado

Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof.^a Ivani Novato Silva

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof.^a Regina Lunardi Rocha

Ludmila Teixeira Fazito (Rep. Disc. Titular)

Dorotéa Starling Malheiros (Rep. Disc. Suplente)

Monografia intitulada “Manifestações Hepatobiliares na Fibrose Cística”, de autoria da pós-graduanda Juliana Magalhães Reis dos Santos, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof.^a Elizabet Vilar Guimarães

Prof.^a Cristina Gonçalves Alvim

Prof.^a Eleonora Druve Tavares Fagundes

Belo Horizonte, ___/___/___

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALAT	Alanina aminotransferase
ASAT	Aspartato aminotransferase
BT	Bilirrubina total
CBF	Cirrose biliar focal
CBM	Cirrose biliar multilobular
CFTR	Regulator Transmembrane Condutance Cystic Fibrosis
DHRFC	Doença hepática relacionada à FC
FA	Fosfatase alcalina
FC	Fibrose cística
FM	Faculdade de Medicina
GGT	Gamaglutamil-transferase
IM	Íleo meconial
NUPAD	Núcleo de Ações e Apoio em Diagnóstico
PTN	Programa de triagem neonatal
RCD	Rebordo costal direito
RGE	Refluxo gastro-esofágico
TIR	Tripsina imunorreativa
UDCA	Ácido ursodesoxicólico
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassom

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Freqüência das alterações hepatobiliares na FC.

Quadro 2: Variação do tamanho hepático com a idade.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
1. FIBROSE CÍSTICA	9
1.1. Conceito, Epidemiologia e Fisiopatologia.....	9
1.2. Manifestações clínicas.....	10
1.2.1. Manifestações respiratórias.....	10
1.2.2. Manifestações do trato gastrointestinal.....	12
1.2.3. Acometimento nutricional.....	13
1.2.4. Outras manifestações.....	14
1.3. Diagnóstico.....	15
1.4. Triagem neonatal.....	16
1.5. Prognóstico.....	18
2. ACOMETIMENTO HEPATOBILIAR NA FC	19
3. DOENÇA HEPÁTICA RELACIONADA À FC	23
3.1. Conceito e fisiopatologia.....	23
3.2. Epidemiologia.....	24
3.3. Fatores de risco.....	26
3.4. Manifestações clínicas.....	27
3.5. Triagem para DHRFC.....	27
3.6. Diagnóstico diferencial.....	28
3.7. Tratamento e acompanhamento.....	29
3.8. Complicações.....	31
4. COLESTASE NEONATAL	32
5. ESTEATOSE HEPÁTICA	33
6. ACOMETIMENTO DO TRATO BILIAR	34
7. HEPATOPATIA CONGESTIVA	35

8. HEPATOPATIA E TRIAGEM NEONATAL.....	36
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

INTRODUÇÃO

Fibrose Cística é uma doença genética letal e acomete múltiplos órgãos e sistemas. As manifestações clínicas são diversas, com gravidade e evolução variáveis.

Durante muitos anos, a doença levou ao óbito precoce, principalmente pelo acometimento pulmonar e pancreático. Nas últimas décadas, houve avanço importante no conhecimento sobre a genética e fisiopatologia da doença, além do desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas. Tudo isso permitiu melhor abordagem das complicações, possibilitando grande aumento na sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

A importância da doença hepática é vista neste contexto. Suas manifestações são insidiosas e só foram percebidas à medida em que os pacientes sobreviveram por mais tempo. Existem muitas dúvidas sobre a história natural e tratamento das alterações hepáticas. Além disso, a partir do início da triagem neonatal, foi visto que alguns lactentes apresentam anormalidades nas provas de função hepática e a evolução dessas crianças ainda é incerta. Atualmente, o acometimento hepático é responsável por grande morbidade e é a terceira causa de morte entre os pacientes com FC.

O objetivo dessa monografia é fazer uma revisão da literatura sobre as manifestações hepatobiliares associadas à FC, visando um melhor entendimento sobre a fisiopatologia, história natural, diagnóstico precoce e abordagem terapêutica dos pacientes.

1. FIBROSE CÍSTICA

1.1 Conceito, Epidemiologia e Fisiopatologia

Fibrose Cística é uma doença genética autossômica recessiva, considerada a doença hereditária letal mais comum na população branca¹. É caracterizada por elevadas dosagens de cloro no suor, insuficiência pancreática e doença pulmonar crônica. Sua incidência é de 1/2.500 nascidos vivos no mundo, sendo menos freqüente em negros (1/17.000), e rara em asiáticos (1/90.000)¹. Em Minas Gerais, estima-se uma incidência de 1/9.000 a 1/9.500 nascidos vivos².

O gene responsável pela FC foi mapeado em 1989 e localiza-se no braço longo do cromossomo 7. Ele codifica uma proteína de 1.480 aminoácidos, denominada CFTR (Regulator Transmembrane Condutance Cystic Fibrosis)^{1,2}.

A CFTR é funcionalmente um canal de cloro dependente de AMP-cíclico, responsável por manter o equilíbrio eletrolítico através da membrana celular³. A ausência ou disfunção da proteína impede hidratação luminal adequada dos ductos, com conseqüente produção de secreção espessa e viscosa. Ela está localizada nas membranas apicais das células epiteliais do trato respiratório, pâncreas, glândulas sudoríparas, intestino, vias biliares e trato reprodutor, locais em que se manifestam os sinais e sintomas da doença^{1,3}.

Já foram descritas mais de 1.400 mutações no gene da CFTR, sendo a mais comum a $\Delta F508$ (supressão de uma fenilalanina na posição 508 da proteína)^{2,4}. A freqüência relativa dessa mutação varia entre as regiões geográficas. No norte da Europa, representa 70% a 90% enquanto que, na população mediterrânea, está presente em menos de 50% dos pacientes². Em Minas Gerais, os

dados do Serviço de Referência Estadual em Triagem Neonatal (Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG – NUPAD/FM/UFMG) revelam uma prevalência da mutação de 70% nos pacientes oriundos da triagem neonatal para FC, sendo que 40% deles são homozigotos.

As mutações são classificadas em cinco tipos, de acordo com o defeito da CFTR⁵:

- classe I: não ocorre produção do RNA mensageiro e, portanto, não forma CFTR.

- classe II: há um defeito no transporte da CFTR para a membrana apical celular. A mutação $\Delta F508$ pertence a esse grupo.

- classe III: a CFTR está corretamente localizada na membrana apical, mas não responde ao AMP-cíclico.

- classe IV: ocorre diminuição significativa da função do canal de cloro.

- classe V: há redução do número de canais de cloro funcionantes.

As mutações I, II e III são consideradas graves porque resultam em ausência de função da CFTR. Já as de classe IV e V são moderadas, com alguma atividade residual da proteína⁵.

1.2 Manifestações Clínicas

1.2.1 Manifestações respiratórias

O quadro pulmonar, responsável pela maior morbi-mortalidade da doença, ocorre em mais de 95% dos casos¹. O acometimento é progressivo e de intensidade variável. O acúmulo de secreção desidratada e espessa compromete o clearance

mucociliar e obstrui os ductos, facilitando a colonização crônica por bactérias. A presença de bactérias leva à liberação de citocinas e mediadores inflamatórios, lesando o tecido conjuntivo pulmonar e as células epiteliais. O ciclo infecção-inflamação resulta em destruição pulmonar progressiva, com formação de bronquiectasias, enfisema, fibrose e *cor pulmonale*. Os pacientes podem se infectar, dentre outras, pelas seguintes bactérias: *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* não-mucóide, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide e *Burkholderia cepacea*^{2,4}. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* está associada a pior prognóstico, com maior número e duração de internações e maior gravidade das alterações funcionais à espirometria². A colonização por *Burkholderia cepacea* está associada a rápido declínio da função pulmonar.

Clinicamente, a doença do trato respiratório se manifesta por tosse crônica, produção aumentada de escarro, sibilância e infecções respiratórias de repetição (sinusites, otites, bronquites e pneumonias)².

As vias respiratórias superiores estão comprometidas na quase totalidade dos pacientes, principalmente na forma de pansinusite crônica^{2,6}. A polipose nasal ocorre em cerca de 10% das crianças e 50% dos adultos⁶. Usualmente é assintomática, mas pode causar obstrução nasal crônica com respiração bucal, cefaléia e déficit de olfato.

1.2.2 Manifestações do trato gastrointestinal

A manifestação digestiva mais comum é a insuficiência pancreática exócrina, presente em 60% dos casos ao nascimento e em 85% aos 12 meses de vida⁷. A lesão pancreática é decorrente da impactação de secreção viscosa, pobre em água e bicarbonato, nos ductos pancreáticos. As enzimas digestivas são ativadas dentro do órgão, resultando em microautólise, inflamação, fibrose, calcificação e, finalmente, atrofia^{4,7}. Para que ocorra manifestação clínica, é preciso que a maior parte do pâncreas esteja acometida. Os sintomas apresentados são aumento da frequência evacuatória, fezes volumosas, fétidas, gordurosas, com restos alimentares, distensão abdominal e ganho de peso inadequado^{1,4,7}. Pacientes homozigotos para a mutação $\Delta F508$, habitualmente, apresentam formas graves de insuficiência pancreática. O tratamento é feito com reposição oral das enzimas pancreáticas antes das refeições.

A doença do refluxo gastro-esofágico (RGE) é mais comum na FC do que na população em geral e sua frequência varia de 46% a 100% em diversos estudos⁶. Ocorre, principalmente, em pacientes com desnutrição crônica grave e doença respiratória avançada. A tosse crônica e a fisioterapia respiratória aumentam a pressão intra-abdominal, contribuindo para a fisiopatologia do RGE.

O íleo meconial (IM) acomete 20% dos recém-nascidos com FC. Um conteúdo fecal espesso obstrui o intestino delgado distal, que geralmente apresenta calibre reduzido distalmente com dilatação a montante. Clinicamente, há retardo na eliminação do mecônio, distensão abdominal e vômitos biliosos nas primeiras 24-48 horas de vida⁷. Aproximadamente metade dos neonatos com IM apresenta

obstrução intestinal não complicada, sendo resolvida com enema contrastado hidrossolúvel⁸. O tratamento cirúrgico está indicado na falha do tratamento clínico ou quando há complicações: vólvulo, atresia, gangrena, perfuração ou peritonite meconial. O IM não é patognomônico de FC, mas está associado a ela em 85% a 90% dos casos^{7,8}.

A síndrome da obstrução intestinal distal é uma complicação comum em pacientes com insuficiência pancreática⁶. A fisiopatologia é incerta, mas sabe-se que está relacionada à desidratação, aumento rápido na dosagem de enzimas, secreção intestinal viscosa, alterações de motilidade e de pH intestinais e baixa adesão à terapia enzimática. O acúmulo de material fecal no íleo terminal ou ceco ocasiona uma obstrução intestinal parcial. O paciente apresenta dor no quadrante abdominal inferior direito, plenitude abdominal e massa palpável em fossa ilíaca direita^{6,7}.

1.2.3 Acometimento nutricional

A desnutrição é conseqüência da má absorção, hiporexia e aumento do metabolismo, tanto por infecções de repetição como por trabalho respiratório aumentado¹. Uma forma grave de apresentação, chamada hipoalbuminêmica – anêmica, pode acometer um número considerável de lactentes. O quadro clínico é característico e ocorre anasarca, perda de peso e palidez cutâneo-mucosa⁷.

O objetivo da intervenção nutricional é promover crescimento e desenvolvimento adequados, desde a infância até a vida adulta. Sabe-se que o estado nutricional é fator prognóstico independente na FC. A dieta deve conter alto teor protéico e lipídico, provendo 120% a 150% das necessidades calóricas diárias

recomendadas. As deficiências de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) são comuns, estando indicada suplementação^{5,6,7}.

1.2.4 Outras manifestações

Os pacientes com insuficiência pancreática exócrina podem desenvolver insuficiência pancreática endócrina. A diminuição progressiva da secreção de insulina leva à intolerância a glicose e, posteriormente, diabetes relacionado à FC. É uma manifestação rara antes dos 10 anos de idade, sendo recomendado realizar o teste de tolerância oral a glicose anualmente a partir de 12 anos⁶.

Desidratação hiponatrêmica é freqüente no primeiro ano de vida, devido à perda excessiva de sal no suor⁷. Os fatores predisponentes são episódios de gastroenterites, aleitamento materno exclusivo (baixo teor de sódio no leite materno) e meses quentes do ano. Os lactentes com hiponatremia crônica podem desenvolver alcalose hipoclorêmica com hipopotassemia (pseudo-síndrome de Bartter), complicando ainda mais o quadro clínico.

A esterilidade atinge mais de 95% dos homens, devido à azoospermia causada por desenvolvimento inadequado dos ductos de Wolff^{1,6}. As mulheres apresentam alteração da fertilidade em 60% dos casos. Caso ocorra gestação, o prognóstico depende, em geral, da função pulmonar⁶.

1.3 Diagnóstico

Para o diagnóstico de FC, é essencial realizar o teste do suor, conforme orientações do The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines⁹. É realizada iontoforese, com administração de pilocarpina na pele da perna ou do braço, para estimular a produção do suor. Em seguida, é feita a dosagem quantitativa do cloro. Os valores de referência⁹ são:

- menor que 40 mmol/L: negativo.
- entre 40 a 60 mmol/L: indeterminado.
- maior que 60 mmol/L: positivo.

Para ser considerada uma amostra válida, deve ser coletado, pelo menos, 75mg ou 15µL de suor. Fatores relacionados com coleta insuficiente incluem: idade gestacional menor que 38 semanas, peso menor que 2000g, etnia negra e condições anormais da pele, como dermatites⁹. A idade mínima para realização do teste é 48 horas de vida. Antes disso, os eletrólitos no suor podem estar transitoriamente elevados.

Todo exame positivo necessita confirmação, que pode ser feita de três maneiras⁹:

- outro teste do suor alterado realizado em dia diferente;
- identificação de duas mutações conhecidas da CFTR para FC;
- estudo eletrofisiológico anormal do epitélio nasal.

Resultados falso-positivos são raros, mas podem ocorrer em pacientes com insuficiência adrenal não tratada, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, colestase familiar, mucopolissacaridose e panhipopituitarismo. Por outro lado, hipoproteïnemia e edema, raramente, levam a exame falso-negativo^{1,2}.

1.4 Triagem neonatal

A FC é a doença genética letal mais comum da população branca e seu tratamento precoce está associado com melhor prognóstico. Vários estudos demonstram que crianças diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal (PTN) apresentam melhor estado nutricional, melhor crescimento e menos internações e morbidade^{10,11}.

O objetivo do PTN é permitir o diagnóstico precoce das crianças com FC, para que elas possam ter acesso ao acompanhamento e tratamento da doença ainda nas primeiras semanas de vida, visando adequado suporte nutricional e atraso da infecção pulmonar¹².

Existem dois algoritmos para a realização do PTN preconizados pelo Cystic Fibrosis Foundation¹²:

- TIR/TIR: este algoritmo utiliza a dosagem de tripsina imunorreativa (TIR) no sangue. A tripsina é uma proteína pancreática e seu aumento nos pacientes com FC deve-se, provavelmente, ao refluxo de secreção pancreática causado pela obstrução intra-uterina dos ductos pancreáticos². Se o resultado for positivo, o exame é repetido. Permanecendo positivo, a criança é, então, encaminhada para realizar o teste do suor. O ponto de corte utilizado para TIR é o que determina maior ou menor sensibilidade ao exame⁷.

Naqueles com função pancreática normal ao nascimento, o teste poderá ser negativo. Estima-se que a taxa de falso negativo pode atingir até 10%². Além disso, neonatos que tiveram íleo meconial (IM) podem apresentar baixos valores de TIR. Pela forte associação entre IM e FC, essas crianças devem realizar teste do

suor independente do resultado da triagem neonatal. Ao contrário, stress perinatal significativo, baixa nota de apgar e etnia negra são fatores relacionados a resultados falso-positivos¹².

- TIR/ DNA: neste algoritmo, realiza-se dosagem de TIR e, se positiva, o paciente é encaminhado para o teste genético. Caso seja detectada a presença de pelo menos uma mutação, o paciente é submetido ao teste do suor. As mutações pesquisadas devem ser baseadas na incidência, prevalência e distribuição do alelo mutante em cada localidade.

O teste do suor deve ser realizado mesmo quando identificadas duas mutações causadoras de FC pelo PTN⁹. Raramente, dosagem de cloro no suor menor que 40mmol/l tem sido documentada em pacientes com FC comprovada geneticamente, sendo necessária correlação clínica.

A triagem neonatal é realizada em Minas Gerais desde julho de 2003, sendo diagnosticados cerca de 2 a 3 novos casos por mês². É usado o algoritmo com dosagem seriada de TIR em amostra de sangue colhida em papel filtro para o teste do pezinho. O NUPAD/FM/UFMG considera alterados valores iguais ou maiores que 50 ng/ml, alcançando maior sensibilidade⁷. Se o teste for positivo, solicita-se uma nova dosagem com até 30 dias de vida; persistindo a alteração, é realizado o teste do suor. Em Minas Gerais, dentre os pacientes com duas dosagens de TIR positivas, apenas 1 em cada 16 apresentam teste do suor alterado.

Nos locais do Brasil onde não é realizada a triagem neonatal, a média de idade ao diagnóstico de FC é quatro anos, enquanto nos países desenvolvidos a maioria dos casos é diagnosticada no primeiro ano de vida. Após início do PTN em Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina, o diagnóstico definitivo tem sido

estabelecido, em média, com quatro semanas de vida, contribuindo para um melhor prognóstico dessas crianças.

1.5 Prognóstico

Nas últimas décadas, houve melhora significativa do prognóstico da FC. Na época em que foi descrita, em 1938, a doença era fatal ainda na infância³. Atualmente, a sobrevida média é de 30 anos nos países desenvolvidos e em torno de 18 anos no Brasil².

O aumento da sobrevida e a melhora da qualidade de vida estão relacionados ao tratamento dos pacientes em centros especializados, com equipes multiprofissionais capacitadas na abordagem da doença. Conseguiu-se, assim, melhor controle do acometimento pulmonar, pancreático e nutricional, principais responsáveis pela mortalidade precoce da doença.

A mudança do curso natural da FC permitiu o desenvolvimento de complicações relacionadas a outros sistemas. Ressalta-se o acometimento hepático, considerado, atualmente, a terceira causa de morte entre os pacientes com FC, representando cerca de 2% da mortalidade geral¹³.

2. ACOMETIMENTO HEPATOBILIAR NA FC

O acometimento do fígado e vias biliares na FC é amplo, diversificado e complexo. Apresenta uma entidade específica e característica da FC: a doença hepática relacionada à FC (DHRFC), que engloba todo o processo evolutivo das lesões hepáticas secundárias à alteração da CFTR nas vias biliares, compreendendo a cirrose biliar focal e a cirrose multilobular¹⁴. Apresenta, também, manifestações hepatobiliares comuns a outras doenças, como a colestase neonatal e a esteatose hepática.

A frequência de cada alteração hepatobiliar nos pacientes com FC é relatada no quadro abaixo⁵.

Quadro 1. Frequência das alterações hepatobiliares na FC⁵

Esteatose hepática	20 – 60%
Colestase neonatal	raro
Cirrose biliar focal	10 – 72%
Cirrose multilobular	7 – 20%
Carcinoma hepatocelular	Muito raro
Microvesícula	20 – 30%
Colelitíase	1 – 10%
Estenose ducto biliar comum	< 2%
Colangite esclerosante	< 1%
Colangiocarcinoma	Muito raro

A abordagem das alterações hepáticas na FC inclui avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem. Em todas as consultas, é necessário realizar anamnese detalhada e exame físico cuidadoso, a procura de hepatomegalia, esplenomegalia e sinais de doença hepática crônica (aranhas vasculares, eritema palmar, icterícia)⁵.

A palpação da borda hepática além de 2 cm do rebordo costal direito (RCD) deve ser considerada anormal¹⁴. Deve-se ressaltar que pacientes com FC podem apresentar hiperinsuflação pulmonar, rebaixando o fígado. Assim, acrescenta-se ao exame físico a percussão na linha hemiclavicular direita, a fim de estimar o tamanho hepático. O Quadro 2 mostra os valores médios da hepatimetria na criança, de acordo com a idade, sendo considerada anormal se maior que 2 cm dos valores citados¹⁵. No adulto, um fígado maior que 12 cm indica hepatomegalia e menor que 6 cm, atrofia¹⁴.

Quadro 2. Variação do tamanho hepático com a idade¹⁵.

ao nascimento	3,0 – 5,5 cm
1 ano	4,0 – 6,0 cm
3 anos	5,0 – 7,0 cm
5 anos	6,0 – 8,0 cm
12 anos	7,0 – 9,0 cm

O aumento do lobo esquerdo deve ser pesquisado abaixo do apêndice xifóide através da palpação. É preciso valorizar, também, a textura e consistência da borda hepática. O baço, quando palpável, é considerado anormal e pode indicar presença de hipertensão porta.

Os pacientes com FC podem ter doença hepática avançada sem alterações clínicas relevantes, sendo essencial realizar revisão laboratorial regularmente. Os exames para avaliação do fígado e vias biliares são: aspartato aminotransferase (ASAT), alanina aminotransferase (ALAT), bilirrubina total (BT) e direta, fosfatase alcalina (FA), gamaglutamil-transferase (GGT), proteínas totais e albumina, tempo de protrombina, colesterol, glicose e hemograma completo⁵.

O ultrassom (US) deve ser solicitado em todo paciente com suspeita de acometimento hepatobiliar para determinar presença de cálculos biliares, ascite, dilatação ou estenose das vias biliares e dilatação da veia hepática. Seu valor é limitado para quantificar fibrose hepática e para diferenciar esteatose hepática de fibrose focal¹⁴. A realização de outros exames de imagem, como a tomografia computadorizada do abdome e a colangiorressonância, deve ser avaliada em cada caso.

O papel da biópsia hepática na FC permanece controverso. É útil para diferenciar esteatose de fibrose biliar focal, determinar o grau de fibrose e ajudar na exclusão de outras causas de doença hepática^{5,14}. Entretanto, a amostra pode não ser adequada, já que as alterações podem ser focais. Além disso, pacientes com FC têm risco aumentado de algumas complicações relacionadas ao procedimento, como pneumotórax (devido à hiperinsuflação pulmonar) e sangramento (pela dilatação da veia hepática secundária ao *cor pulmonale*)¹⁴. Portanto, a realização da biópsia deve ser analisada individualmente, levando em consideração os riscos e benefícios para o paciente.

Tanto a Doença Hepática relacionada à FC como as outras manifestações hepatobiliares serão discutidas, separadamente, nas próximas seções.

3. DOENÇA HEPÁTICA RELACIONADA A FC

3.1 Conceito e Fisiopatologia

O termo doença hepática relacionada à FC (DHRFC) refere-se a um conjunto de alterações evolutivas, desde colestase até cirrose biliar, causadas por uma CFTR anormal na árvore biliar⁵.

A CFTR é expressa na membrana apical das células do epitélio ductal intra e extra-hepático e da vesícula biliar, não estando presente nos hepatócitos ou outras células hepáticas. Sua principal função é regular a secreção ductular¹⁵.

Em condições fisiológicas, a CFTR, por estimulação do AMP cíclico, forma um canal de baixa condutância, com secreção de cloro de dentro da célula para o lúmen ductal. Esse potencial negativo através da membrana celular produz um gradiente osmótico e permite passagem de água e sódio para o lúmen. Além disso, há secreção de bicarbonato através da bomba de troca $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, o que torna a bile alcalina, característica importante para a função digestiva e solubilidade de componentes orgânicos^{3,14,15}.

Nos pacientes com FC, a ausência ou disfunção da CFTR reduz a fluidificação e a alcalinização da bile, levando à obstrução dos ductos biliares por secreção biliar espessa. A estase da bile aumenta o tempo de contato do epitélio biliar com ácidos biliares endógenos tóxicos e agentes infecciosos, favorecendo lesão dos colangiócitos. A lesão das células dos ductos biliares é, provavelmente, o evento primário para o desenvolvimento de fibrose periportal^{3,5,15}.

Além disso, a diminuição na secreção de mucina, responsável pela proteção das glândulas submucosas, e o aumento de radicais livres na secreção biliar contribuem para o processo inflamatório¹⁴.

Os pacientes com FC apresentam inversão do pool de ácidos biliares, com aumento de ácidos hidrofóbicos⁵. Esses ácidos causam lesão hepatocitária direta, alteram a respiração e permeabilidade mitocondrial, levando a apoptose celular e necrose. Esse processo desencadeia liberação de citocinas e fatores de crescimento, que irão induzir produção de colágeno pelas células estreladas com formação de fibrose. Inicialmente, a lesão é localizada em algumas áreas do fígado, sendo chamada de cirrose biliar focal (CBF). Com a evolução do quadro, pode se desenvolver cirrose biliar multilobular (CBM)¹⁴.

A CBF é patognomônica de FC, sendo caracterizada histologicamente por áreas focais de colestase, inflamação portal, fibrose e proliferação de ductos biliares, com inclusão de material eosinofílico nos mesmos. Áreas de arquitetura preservada estão intercaladas com as áreas alteradas⁵.

A CBM é caracterizada por extensas e largas bandas de fibrose entre áreas portais. O fígado é lobulado e dentro de cada lóbulo tanto áreas focais de fibrose como áreas de parênquima normal estão presentes⁵.

3.2 Epidemiologia

A prevalência da DHRFC na literatura é de 2 a 37%¹⁶. O principal fator relacionado com essa variação é, provavelmente, a falta de critérios diagnósticos bem estabelecidos para essa desordem. Estudos com autópsias revelam aumento progressivo da prevalência com a idade, encontrando 10% nos primeiros 3 meses de vida, 27% após 1 ano e 72% em adultos³.

Colombo et al realizaram um estudo prospectivo com 177 pacientes, por um período médio de 14 anos, e encontraram 27% de prevalência¹⁶. A média de idade ao diagnóstico foi de 7 anos. Foram utilizados como critérios diagnósticos dois ou mais dos seguintes achados em, pelo menos, dois exames consecutivos:

- hepatomegalia clínica (>2cm do RCD) confirmada por US.
- Elevação de dois dos seguintes: ASAT, ALAT e GGT.
- alterações ao US (exceto hepatomegalia ou esteatose isolada).

Lamireau et al avaliaram 241 pacientes com fibrose cística, por um período médio de 10 anos, com uma prevalência de 35% e idade média ao diagnóstico de 3 anos¹⁷. Foi considerada como doença hepática a presença de uma das alterações em, pelo menos, dois exames consecutivos:

- hepatomegalia clínica (>2 cm do RCD)
- elevação acima do limite superior de ASAT
- alterações no US (exceto hepatomegalia ou esteatose isolada).
- sinais de hipertensão porta.

Fagundes et al acompanharam 106 pacientes do ambulatório de FC do HC-UFMG por 1,5 ano, encontrando uma prevalência de 9,4% de doença hepática, com idade média de diagnóstico de 7 anos¹⁸. Os critérios utilizados para DHRFC foram a presença de um dos achados:

- hepatomegalia de consistência firme (>2,5 cm do RCD)
- esplenomegalia
- elevação maior que 1,5 vez o valor de referência de, pelo menos, duas enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, FA, GGT) por seis meses.

Pode-se perceber, portanto, diferentes critérios diagnósticos sendo utilizados nos estudos. Como era de se esperar, a DHRFC foi mais prevalente quanto mais amplo o critério utilizado. A idade média de diagnóstico da doença hepática foi mais precoce na casuística de Lamireau et al¹⁷, provavelmente pelo critério mais abrangente.

Nos três estudos, elevações intermitentes das enzimas hepáticas sem significado patológico foram comuns, mostrando que é fundamental o acompanhamento dessas alterações antes de se estabelecer o diagnóstico de DHRFC. É visto que, com o aumento da idade, essas variações ficam menos frequentes^{17,18}.

3.3 Fatores de risco:

Não existem, na literatura, fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento da DHRFC, mas é sugerida associação com sexo masculino, história de íleo meconial, insuficiência pancreática e genótipo relacionado a formas graves da doença⁵.

A história prévia de íleo meconial foi fator de risco independente no estudo de Colombo et al¹⁶ e em Lamireau et al¹⁷, mas não em Lindblad et al¹⁹.

A presença de mutações relacionadas a formas graves da doença e sexo masculino foram variáveis independentes no trabalho de Colombo et al¹⁶, mas sem confirmação em outros estudos^{17,19}.

Os estudos são concordantes quanto à ausência de associação entre doença hepática e gravidade do quadro pulmonar ou colonização por bactérias^{16,17,19}.

Apesar de todos os pacientes apresentarem as alterações na função da CFTR na árvore biliar, não está claro por que nem todos desenvolvem a DHRFC, sugerindo uma patogênese multifatorial, que inclui fatores genéticos e ambientais ainda não conhecidos³.

3.4 Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com DHRFC é assintomática e o diagnóstico é feito através de achado casual de hepatomegalia ou esplenomegalia em exame físico de rotina ou através de alterações em exames laboratoriais de triagem¹⁴.

3.5 Diagnóstico de DHRFC:

Avaliação clínica: exame físico detalhado deve ser realizado em todas as consultas médicas, sendo considerada anormal a presença de hepatomegalia e/ou esplenomegalia.

Avaliação laboratorial: apesar de nenhum exame ter correlação direta com o grau de acometimento hepático, está indicado dosagem de ASAT, ALAT, FA, GGT e BT e direta anualmente¹⁴. Se algum desses valores estiver aumentado em mais de

1,5 vezes o valor de referência, o teste deve ser repetido num intervalo de 3-6 meses. Se mantiver alterado, é indicativo de acometimento hepático.

Nos pacientes com aumentos maiores que 3-5 vezes o limite superior de referência, é preciso excluir outras causas de aumento agudo de transaminases (hepatites A, B e C, citomegalovirus, Epstein-Barr, drogas). Casos as alterações permaneçam sem outra causa aparente, deve ser solicitado US e a biópsia deve ser considerada¹⁴.

US: O US é um método de imagem examinador-dependente e sua acurácia no diagnóstico precoce da DHRFC ainda não está bem definida na literatura. Mueller et al compararam achados de US com biópsia hepática em 30 crianças com FC²⁰. O US foi normal em 12 crianças, das quais somente quatro apresentaram histologia hepática normal, representando um valor preditivo positivo de apenas 33%. Assim, esse estudo concluiu que o diagnóstico precoce de DHRFC não pode ser feito baseado em US. Portanto, quando solicitado, seu resultado deve ser analisado em associação com exame clínico e laboratorial.

3.6 Diagnóstico diferencial

Outras causas de doença hepática crônica (hepatite auto-imune, doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de α -1-antitripsina, colangite esclerosante primária, hepatites B e C) devem ser afastadas, de acordo com a necessidade clínica¹⁴.

3.7 Tratamento e acompanhamento

O objetivo da terapia é minimizar a evolução da lesão hepática e a progressão para cirrose, prevenindo as complicações da colestase e da hipertensão porta¹⁴.

Nenhum tratamento, até o momento, é considerado eficaz em alterar o curso da DHRFC, mas foi demonstrado que o ácido ursodesoxicólico (UDCA) melhora os exames laboratoriais indicadores de lesão hepática, o estado nutricional e absorção de ácidos graxos essenciais²¹.

O UDCA é um ácido biliar hidrofílico presente naturalmente na bile, em pequena quantidade. Em 1990, Erlinger demonstrou que seu uso melhora o fluxo biliar por induzir a alcalinização da bile²¹. Esse mecanismo parece ter utilidade nos pacientes com FC, nos quais a bile está espessa. Outros mecanismos de ação descritos são: proteção direta das membranas celulares, estimulação da secreção de cloro através de canais de cloro dependentes de cálcio, aumento de pool de ácidos biliares hidrofílicos e conseqüente diminuição dos ácidos hidrofóbicos³.

Vários ensaios clínicos demonstraram que o UDCA diminui os níveis de ASAT, ALAT e GGT quando administrado numa dose de 15-20mg/kg/dia durante 3-12 meses. Ainda não há evidências diretas que tais reduções sejam acompanhadas por atraso da evolução, reversão da fibrose ou mudança no prognóstico final da FC¹⁴.

A revisão²¹ realizada pelo Grupo Cochrane em 2006 concluiu que não existem evidências suficientes para justificar o uso rotineiro do UDCA na DHRFC. Porém, o *Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group*¹⁴

recomenda tratar os pacientes com 20mg/kg/dia dividido em 2 doses, pelos benefícios potenciais e baixo risco de efeitos colaterais.

Pacientes assintomáticos com estágio inicial de acometimento hepático são os mais sujeitos aos benefícios da administração do UDCA⁵. No momento, não há justificativa científica para seu uso em pacientes sem lesão hepática documentada¹⁴.

Efeitos colaterais são raros e incluem aumento transitório do prurido e diarreia. Raramente levam a necessidade de suspensão da terapia.

A monitoração do tratamento deve ser feita com exames de função hepática três meses após o início do tratamento e, em seguida, a cada 6-12 meses.

Além do UDCA, é importante a manutenção de um estado nutricional adequado nesses pacientes^{5,14}. A terapia de reposição enzimática deve ser otimizada nos pacientes com insuficiência pancreática. Na presença de colestase importante, pode ser necessário uso de fórmulas com triglicérides de cadeia média, para melhor absorção de gordura. Não se deve fazer restrição protéica, exceto na presença de falência hepática descompensada, com encefalopatia e hiperamonemia. Os pacientes devem receber 20% a 40% a mais das necessidades calóricas. A monitoração dos níveis de vitaminas lipossolúveis deve ser feita a cada 6-12 meses. O tempo de protrombina deve ser monitorizado para avaliar necessidade de vitamina K.

Todos os pacientes devem receber vacinação completa para hepatite A e B e drogas hepatotóxicas devem ser evitadas¹⁴.

3.8 Complicações

As complicações relacionadas à DHRFC são decorrentes da cirrose e da hipertensão porta. O desenvolvimento de cirrose nos pacientes com DHRFC foi de 35% no estudo de Colombo et al¹⁶ e de 22,3% no de Lamireau et al¹⁷, ocorrendo, em média, após cinco anos do diagnóstico de acometimento hepático. A presença de hipertensão porta variou de 76% a 86% nesses estudos.

A abordagem clínica dessas complicações na FC é semelhante a de pacientes que possuem cirrose causada por outras etiologias¹⁴.

A falência hepática é um evento raro, porém, com o aumento progressivo da sobrevida da FC, mais pacientes estão sujeitos a desenvolver essa complicação. O transplante hepático está indicado para doença hepática descompensada, evidenciada por hipoalbuminemia progressiva, coagulopatia e desnutrição. Deve ser considerado, principalmente, naqueles com função pulmonar preservada^{14,15}.

4. COLESTASE NEONATAL

A FC é uma causa rara de colestase neonatal, sendo responsável por apenas 0,6% a 0,7% de todos os casos²². Assim, outras doenças hepáticas, como a atresia de vias biliares, devem ser excluídas nos lactentes com FC e colestase^{14,15}.

As manifestações clínicas são inespecíficas, podendo haver icterícia, hepatomegalia e fezes hipocólicas ou mesmo acólicas, com exames laboratoriais evidenciando aumento nos níveis séricos de bilirrubina total, direta e GGT^{5,14}. Assim, não é possível diferenciar, apenas pelo exame clínico e pela bioquímica hepática, a causa da colestase.

Alguns estudos demonstram associação com íleo meconial em 50% dos casos de colestase causada pela FC. Outros fatores de risco relatados são: o uso de nutrição parenteral, infecção e cirurgia abdominal⁵.

A história natural da colestase na FC parece ser auto-limitada, raramente levando a fibrose hepática¹⁴. Shapira et al acompanharam 12 crianças com hiperbilirrubinemia direta e FC, com idade média de apresentação da colestase de 6,5 semanas²². Todos os pacientes resolveram a icterícia por um período médio de sete meses e evoluíram com bom prognóstico em curto e médio prazo. Somente uma criança, que também apresentava deficiência de alfa-1-antitripsina, precisou de transplante hepático.

5. ESTEATOSE HEPÁTICA

A esteatose hepática é freqüente na FC, ocorrendo em 20% a 60% dos pacientes^{5,23}. Sua fisiopatologia é desconhecida, sendo incerto se resulta do funcionamento anormal da CFTR nos colangiócitos ou se é secundária a outras alterações, como má nutrição e deficiências de vitaminas e minerais. Vários fatores parecem contribuir para o desenvolvimento da esteatose, como deficiências de ácidos graxos essenciais, carnitina, presença de diabetes e ingestão de álcool⁵.

Clinicamente, é caracterizada por fígado aumentado de tamanho, de consistência macia, sem outros sinais de doença hepática crônica¹⁴. Os exames laboratoriais geralmente demonstram aumento de aminotransferases, com enzimas canaliculares dentro da normalidade. O US pode ser realizado, porém, dados sobre sua especificidade e sensibilidade ainda são desconhecidos. O exame histológico revela hepatócitos repletos de micro e macrovesículas de gordura⁵.

O tratamento é baseado na reabilitação nutricional e potencialização do crescimento. Deve ser feita uma otimização da ingestão de calorias, proteínas, gorduras e terapia de reposição enzimática, assim como correção de deficiências vitamínicas e minerais⁵. Há evidências que o uso do UDCA melhora a deficiência de ácidos graxos essenciais nos pacientes com FC e esteatose hepática²³.

Embora a lesão pareça ser benigna e não progressiva, vários estudos demonstram que esteatohepatite não alcoólica em adultos evolui para cirrose, sendo incerto se pode ocorrer evolução semelhante na FC⁵.

6. ACOMETIMENTO DO TRATO BILIAR

Anormalidades biliares são comuns na FC, mas a fisiopatologia dessas alterações ainda permanece desconhecida.

Vesícula biliar pequena ou microvesícula geralmente é um achado casual ao US. Está presente em 20% a 30% dos pacientes e parece ser uma condição benigna, não deixando seqüelas clínicas⁵.

Colelitíase ocorre em 1% a 10% dos pacientes com FC, sendo sintomática em menos da metade das vezes. O principal componente do cálculo é o bilirrubinato de cálcio, resistente ao tratamento com o ácido ursodesoxicólico⁵. Quando sintomática, pode haver dor em quadrante superior direito do abdome, náuseas, vômitos e prurido, com exames revelando aumento de FA e GGT¹⁴. Uma complicação que pode ocorrer é a obstrução do ducto biliar comum por migração de cálculo, com aparecimento agudo de icterícia e dor abdominal. Nos casos sintomáticos, o tratamento de escolha é colecistectomia. A abordagem dos pacientes assintomáticos é controversa, mas a cirurgia eletiva deve ser considerada naqueles com função pulmonar preservada, pelo risco de complicações futuras⁵.

Estenose do ducto biliar comum e colangite esclerosante são complicações raras, ocorrendo em menos de 1% dos casos⁵.

7. HEPATOPATIA CONGESTIVA

A hepatopatia congestiva ocorre em pacientes portadores de doença pulmonar crônica grave, nos quais já houve comprometimento cardíaco secundário (*cor pulmonale*)¹⁴.

A lesão hepática é decorrente do aumento crônico da pressão do lado direito do coração, com conseqüente aumento da pressão na veia hepática e nos sinusóides, levando a injúria dos hepatócitos, necrose e, eventualmente, fibrose.

Esse diagnóstico deve ser considerado nos pacientes com doença pulmonar grave, sinais de *cor pulmonale*, hepatomegalia e US demonstrando dilatação da veia hepática. Geralmente, as aminotransferases estão ligeiramente aumentadas, em até 2 a 3 vezes os valores de referência⁵. Quando houver aumentos maiores do que isso, deve-se pensar em cirrose biliar focal ou multilobular associada.

É importante excluir a congestão hepática como causa de hepatomegalia antes de se realizar biópsia hepática percutânea porque a dilatação da veia hepática aumenta o risco de sangramentos. O tratamento da hepatopatia congestiva consiste em melhorar as condições relacionadas à doença pulmonar e cardíaca⁵.

8. HEPATOPATIA E TRIAGEM NEONATAL

A triagem neonatal é recente na história da FC, tendo sido iniciada em Minas Gerais no ano de 2003⁷. Antes da sua implantação, o diagnóstico era feito em média aos quatro anos de vida. Atualmente, essa média é de quatro semanas.

O diagnóstico precoce da FC permite avaliar a função hepática das crianças desde os primeiros meses de vida. As manifestações mais frequentes nos lactentes são a colestase, que parece ter resolução espontânea, e a esteatose, geralmente associada à deficiência nutricional. Alguns pacientes, entretanto, permanecem com alterações hepáticas, mesmo após resolução da colestase e melhora do estado nutricional. A evolução dessas alterações ainda é incerta.

Estudos recentes têm demonstrado que a DHRFC está sendo diagnosticada com uma média de idade de três a sete anos de vida^{16,17}. Ao contrário do que se pensava, Colombo et al e Lamireau et al observaram que a maioria dos pacientes desenvolveu DHRFC na primeira década de vida, não ocorrendo pico de incidência na adolescência^{16,17}. Além disso, em ambos os estudos foram encontradas alterações sugestivas de DHRFC antes dos seis meses de vida em algumas crianças.

Portanto, é fundamental avaliar a presença de acometimento hepático desde o diagnóstico de FC, para que se possa detectar e tratar precocemente esses pacientes. Mais estudos são necessários para definir a real prevalência e evolução da DHRFC entre os lactentes.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Houve melhora significativa na abordagem da Fibrose Cística nos últimos anos, devido aos avanços no tratamento da doença pulmonar e pancreática. Com o aumento da sobrevida, observou-se que a doença hepática é muito prevalente.

Ainda existem vários questionamentos sobre a história natural da DHRFC, e muitos fatores precisam ser definidos, como os critérios diagnósticos, fatores de risco e avaliação da gravidade da doença hepática.

É necessário, ainda, um estudo bem desenhado, randomizado, com poder adequado, para avaliar a eficácia do ácido ursodesoxicólico no tratamento e no prognóstico da DHRFC.

O diagnóstico através da triagem neonatal está mostrando que as lesões hepáticas já podem ocorrer desde o primeiro ano de vida. Assim, é preciso ter atenção em relação às alterações hepáticas persistentes nos lactentes, pois já podem ser indicativas de DHRFC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reis FJC, Damasceno N. Fibrose cística. J Pediatr (Rio J) 1998; 74 Supl 1: 76 – 94.
2. Camargos PAM, Alvim CG, Oliveira MGR, Assis I, Bedran MBM, Moura JARM, et al. Aspectos gerais do diagnóstico e manifestações respiratórias da fibrose cística: o que o pediatra deve saber. Rev Med Minas Gerais 2006; 16 Supl 3: S110 – S7.
3. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Ramaro G. Liver disease in cystic fibrosis. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2006; S49 – 55.
4. Boat TF. Fibrose cística. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson: Tratado de Pediatria. 17a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005; 1531 – 44.
5. Feranchak AP. Cystic Fibrosis liver disease. In: Sucky FG, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver disease in children. New York. Cambridge University Press 2007: 572 – 94.
6. The Royal Brompton and Harefield NHS Trust: Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis 2007. Disponível: www.rbht.nhs.uk/childrencf.
7. Guimarães EV, Schettino GCM, Vieira RS, Penna FJ, Camargos PAM. Fibrose cística: situações cotidianas dos aspectos digestivos, nutricionais e metabólicos. Rev Med Minas Gerais 2006; 16 Supl 3: S118 – 27.
8. Fuchs JR, Langer JC. Long term outcome after neonatal meconium obstruction. Pediatrics 1998; 101: 1 – 6.
9. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ Jr. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. J Pediatr 2007; 151(1):85-9.
10. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Pediatrics 2001; 107: 1 - 13.

11. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta, A. Diagnosed After 2 Months of Age Leads to Worse Outcomes and Requires More Therapy. *Pediatrics* 2007; 119: 19 - 28.
12. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, Hoffman G, Parad RB, et al. Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics* 2007; 119: e495 - e518.
13. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *European Journal of Radiology* 2007; 61: 11 – 27.
14. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28 Suppl 1: 1 – 13.
15. Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2001; 2: 340 – 49.
16. Colombo C, Betezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36: 1374 - 82.
17. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41(6):920-5.
18. Fagundes EDT, Roquete MLV, Pennna FJ, Reis FJC, Duque CG. Triagem diagnóstica da hepatopatia da fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (5): 389-96.
19. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 1151 – 8.
20. Mueller-Abt PR, Frawley HJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros* 2007 [article in press].
21. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis – related disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue1, 2006*. Oxford: Update Software.

22. Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, Koukulis G, Price JF, Mieli- Vergani G. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. *Arch Dis Child* 1999; 81:125 – 28.

23. Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002; 16(5):749-65.