

## Cirrose Hepática e suas causas

Sempre lembrar que quem desencadeia o processo de cirrose são as células de ITO presentes no espaço de Disse (subendotelial – entre o endotélio e o hepatócito) no lóbulo hepático.

| <b>Etiologia</b>                    | <b>Diagnóstico</b>  |
|-------------------------------------|---|
| Álcool (EHA)                        | História; AST (TGO) / ALT (TGP) >2; biópsia                 |
| Hepatite B                          | HBsAg; HBeAg; HBV-DNA                                       |
| Hepatite C                          | Anti-HCV; HCV-RNA (PCR)                                     |
| Hepatite auto-imune                 | FAN; ASMA; A-LKM  |
| Cirrose biliar primária             | AMA   |
| Colangite esclerosante              | p-ANCA; CPRE  |
| Deficiência de alfa-1 anti-tripsina | Níveis de A1AT; fenotipagem                                 |
| Wilson                              | Ceruloplasmina reduzida; aumento do cobre; Kayser-Fleischer |
| NASH (EHNA)                         | Biópsia; Síndrome Metabólica                                |
| Budd-Chiari                         | USG duplex da veia-hepática                                 |
| Criptogênica                        | Diagnóstico de Exclusão                                     |

### **Causas de Cirrose Hepática**

#### **A) Álcool**

Principal causa de cirrose.

#### **B) Hepatite C crônica**

Risco maior de cirrose e de câncer do que a hepatite B crônica.

#### **C) NASH (esteatose hepática não alcoólica)**

Era reconhecida como benigna. Mas, hoje sabemos que é uma causa importantíssima de cirrose (isoladamente).

#### **D) Hepatite B crônica.**

Equivale a 95% dos casos.

#### **E) Hepatite Auto-imune**

#### **F) Cirrose biliar primária**

Doença de mulher; começa com destruição da árvore biliar e depois causa cirrose.

#### **G) Metabólicas**

#### **H) Medicamentosa**

#### **I) Criptogênica**

Quase 40% dos casos eram criptogênicos; hoje não é mais assim (descobrimos o vírus C e também vimos que a NASH não é benigna).

São causas mais raras: equivalem a 2-5% dos casos.

### **Um paciente se apresenta com Cirrose hepática.**

#### **Quais as manifestações clínicas?**

A cirrose começa a dar clínica quando está complicada...

#### **Principais complicações**

Cirrose é uma inflamação mantida, o paciente fica francamente catabólico: o indivíduo perde massa muscular.

- Eritema palmar: o fígado deixa de manipular bem o óxido nítrico.
- Aranhas vasculares: o fígado deixa de manipular bem o óxido nítrico.
- Rarefação de pêlos: pelo hiperestrogenismo.
- Ginecomastia: pelo hiperestrogenismo.
- Atrofia testicular: pelo hiperestrogenismo.
- Ascite: pela hipertensão porta.
- Varizes: pela hipertensão porta.

- Esplenomegalia: pela hipertensão porta.
- Circulação colateral: pela hipertensão porta.
- Encefalopatia: existe a encefalopatia porto-sistêmica (o fígado pode estar funcionando direito, mas o sangue desvia-se do fígado para o sangue periférico; um exemplo clássico é a esquistossomose – os ovos estão depositados no espaço porta, mas o fígado funciona normalmente; o sangue não passa pelo fígado; ou seja, há encefalopatia na presença de um fígado absolutamente normal porque esquistossomose não dá cirrose e nem ascite – sua hipertensão portal é hepática pré-portal); e a encefalopatia hepática (o sangue pode passar pelo fígado, mas este não está funcionando; está relacionado com duas outras queixas – o paciente também costuma apresentar: hipoalbuminemia e coagulopatia).
- Coagulopatia: fígado perde a função de síntese.
- Hipoalbuminemia: fígado perde a função de síntese.

### **Na cirrose há hipoandrogenismo e hiperestrogenismo...**

#### **Com a clínica, dá pra saber a causa?**

##### **Álcool**

- Hipertrofia de parótida.
- Contratura de Dupuytren: pode ocorrer no diabetes, por exemplo.
- Neuropatia periférica: pela deficiência de magnésio e também ácido fólico.
- Pancreatite crônica: lesão em outro órgão também pelo álcool.

#### **Laboratório da Cirrose**

##### **A) Sorologia para hepatites**

##### **B) Aminotransferases (AST; ALT)**

TGO > TGP (maior do que 2:1): normalmente é por álcool.

Parece que o álcool impede a síntese de TGP.

A liberação tende a ser bem mais baixa do que na hepatite viral, porém quando o paciente com cirrose tiver aminotransferases com valores superiores a 1000, devemos pensar em 3 doenças:

- Hepatite Viral aguda.
- Hepatite Medicamentosa: principalmente por acetaminofeno (paracetamol em doses superiores a 10g).
- Hepatite isquêmica: acontece em pacientes chocados; pós-infarto; com ICC grave.

Uma doença da via biliar pode causar aminotransferases superiores a 1.000: a coledolitíase. Normalmente essa elevação é bem rápida/fugaz.

##### **C) FA e GGT**

Cirrose biliar primária: doença auto-imune que acomete principalmente mulheres entre 40-60 anos e que provoca inicialmente uma lesão biliar que obstrui a via biliar intra-hepática e transforma-se em cirrose.

FA costuma ser superior a 10 x o valor normal de referência na CBP.

A cirrose pode aumentar FA e GGT porque ocorre aumento de pressão na via biliar.

##### **D) Bilirrubinas**

Aumentam.

CBP com Bb acima de 10 é indicação de transplante.

##### **E) Pancitopenia, Macrocitose, queda do magnésio.**

##### **F) Alargamento do TAP/INR**

##### **G) Hipoalbuminemia**

Pela deficiência de síntese.

Diminui a produção de albumina e sobe a produção de globulina (ocorre inversão do padrão albumina:globulina).

##### **H) Hiperгамaglobulinemia**

É uma reação inflamatória que aumenta as globulinas de defesa.

Na maioria das vezes na cirrose há hiperglobulinemia policlonal. Porém, alguns pacientes tem discreto predomínio de:

- IgA: cirrose por **Álcool**.
- IgM: CBP (doença de **Mulher**).
- IgG: hepatite auto-imune (anti-corpo quente e pequeno; aquele que pode ultrapassar a placenta).

Hepatite auto-imune tipo 1: positividade para FAN e anti-músculo liso.

Hepatite auto-imune tipo 2: anti-LKM1.

CBP: Anti-mitochondrial (AMA).

Não é possível chegar até aqui e não descobrir a causa da cirrose...

Se não chegou até agora, provavelmente vai chegar só através da biópsia.

Podemos tentar ainda fazer o diagnóstico através de exames de imagem.

### **Diagnóstico por imagem**

#### **USG de abdome com Doppler**

Mostra o diâmetro da Veia porta e da Veia Esplênica e os fluxos.

Porta (N=12 mm) e Esplênica (N=9mm).

Não devemos avaliar só o parênquima hepático: se esses valores estiverem mais altos sugerem hipertensão porta.

#### **TC**

#### **RNM**

#### **Rastreamento do CHC? Causas?**

Todo paciente que tem cirrose, independente da causa, tem risco maior de CHC.

A **hemocromatose hereditária** é a que tem mais potencial de transformar cirrose em CHC.

A cada 6 meses, todo paciente sem exceção, deve fazer rastreamento:

- **USG + alfafetoproteína:** 6/6 meses.

### **Diagnóstico histológico – Biópsia hepática**

A própria clínica já fala do DX de cirrose.

#### **Com quantas plaquetas o paciente pode ser submetido à biópsia?**

60-80 mil.

INR deve ser menor do que 1,3.

#### **Lembra?**

INR = TAP (paciente) / TAP (controle) ... tudo isso elevado ao fator de correção dos Kits... padronizados pela OMS... ou seja... INR alto, o paciente está demorando para coagular... está anticoagulado...

### **Atenção - Achado patognomônico de cirrose**

#### **Exame físico**

Lobo direito < 7 cm (pequeno).

Lobo esquerdo com consistência aumentada.

#### **Laboratório – achado mais específico e sensível em hepatopata que fala a favor de cirrose**

Plaquetopenia.

#### **Padrão-ouro**

Biópsia hepática.

## Gravidade da cirrose

### Classificação de Child-Turcotte modificada por Pugh (Classificação de Child-Pugh)

O paciente com cirrose pode ser classificada em A, B ou C. Qual o paciente vai para **a fila do transplante?**

**Child B:** 7 pontos ou mais já indica colocar o paciente no transplante.

Tabela 2 - Esquema de pontuação e interpretação - Classificação funcional de Child-Turcotte modificada por Pugh.

| Parâmetro                    | PONTOS  |              |                |
|------------------------------|---------|--------------|----------------|
|                              | 1       | 2            | 3              |
| · Ascite                     | Ausente | Leve         | Moderada       |
| · Bilirrubina (mg/dL)        | ≤ 2     | 2 a 3        | > 3            |
| · Albumina (g/dL)            | > 3,5   | 2,8 a 3,5    | < 2,8          |
| · Tempo de protrombina       |         |              |                |
| -Paciente – controle (s); ou | 1 a 3   | 4 a 6        | > 6            |
| -INR                         | < 1,7   | 1,8 a 2,3    | > 2,3          |
| · Encefalopatia              | Ausente | Graus I a II | Graus III a IV |

  

| PONTUAÇÃO      | GRAVIDADE DA DHA |                              | Sobrevida em 1 e 2 anos |
|----------------|------------------|------------------------------|-------------------------|
| 5 a 6 pontos   | Grau A           | DHA compensada               | 100% - 85%              |
| 7 a 9 pontos   | Grau B           | Dano funcional significativo | 80% - 60%               |
| 10 a 15 pontos | Grau C           | DHA descompensada            | 45% - 35%               |

As variáveis do Child podem ser resumidas pelo mnemônico BEATA...

O critério de Child não é bom para selecionar pacientes na fila do transplante hepático.

Hoje, o paciente mais grave tem preferência e não o que chegou primeiro.

Usamos na fila do transplante o critério de MELD... cada paciente tem o seu MELD atualizado constantemente... os mais graves por esse critério vão para frente na fila do transplante.

### MELD – Model for End Staging Liver Disease

$MELD = (0,957 \times \log \text{ creatinina}) + 0,378 \times \log \text{ bilirrubina} + 1,12 \times \log \text{ INR} + 0,643) \times 10$ .

É muito difícil de se calcular... ninguém vai cobrar isso.

Utilizado para colocar paciente na fila de transplante.

O MELD serve para: uma vez na fila, você pode colocar o cara mais pra frente ou mais pra trás da fila.

No Brasil fazemos a cada 4 meses.

O cara pode ir para fila de transplante se tiver um **MELD de 15**.

**É importante você saber as variáveis do MELD...** são o BIC.. Bilirrubina... INR... Creatinina...

### Esquece disso não, vai...

Cirrose alcoólica = Cirrose de Laennec

### Tratamento da Cirrose

Tratar a causa.

Prevenção de problemas.

### Esteato-hepatite não-alcoólica – NASH/EHNA

É o fígado gorduroso.

Acreditava-se que não era promotor de problemas... agora, meu amigo... a gente sabe que pode foder tudo...

### Fatores de risco para esteatose hepática

- Emagrecimento rápido: pós-operatório de cirurgia bariátrica, por exemplo. Cuidado que vai ter questão falando que emagrecimento rápido é tratamento para NASH.
- Desnutrição.
- Nutrição parenteral total
- Genótipo 3 do HCV.

### **Esteatose hepática pode evoluir para esteatohepatite (NASH)...**

Cuidado, esteatose é uma coisa... é a gordura no fígado... esteato-hepatite é quando há sinais de inflamação...

### **Fatores de risco para NASH (Esteato-Hepatite)**

- Obesidade.
- Síndrome metabólica.

### **40% da população mundial possui NASH...**

Ou seja... 4% da população mundial pode ter cirrose pela NASH....

### **Tratamento da NASH**

Tratar a síndrome metabólica...

Devemos fazer o paciente perder peso... mudança de estilo de vida e essa baboseira toda...

Tratar a HiperTG com fibratos.

1. Exercício + perda de peso: diminui a obesidade.
2. Controle da HiperTG: fibratos.
3. Tratar a resistência insulínica: metformina.
4. Vitamina E: controversa.

Na realidade, não existe nenhum tratamento medicamentoso que seja eficaz na NASH...

### **Quando biopsiar alguém com Esteatose ou NASH?**

Pacientes que evoluem mal...

Idade > 45 anos.

Obesos e diabéticos.

### **Hepatite auto-imune**

Mais comum em mulheres.

#### **Etiologia**

- Necroinflamação mantida.

**Frequentemente associada a:** Tireoidite de Hashimoto; Tireoidite de Graves; RCU; AR; Anemia Hemolítica auto-imune.

#### **Manifestações clínicas**

- Hepatite Aguda Fulminante: em até 20% dos casos.
- Fadiga, hepatomegalia, amenorréia, icterícia, ACNE; FAN, artrite, serosite, anemia hemolítica auto-imune (a cidadã acaba preenchendo critérios para LES... olha que merda)...

#### **Laboratório**

Aumento da IgG (esquece não... IgA no álcool... IgM na CBP).

Aminotransferases (transaminases) flutuam: podem estar normais.

#### **Auto-anticorpos**

- Tipo I: FAN (homogêneo) + anti-músculo Liso... mulheres de todas as idades.
- Tipo II: anti-LKM1... mulheres mais jovens (meninas).

#### **Tratamento**

Gravidade:

AST > 10

AST > 5 x + gama-globulina > 2x

Necrose em ponte ou multiacinar

O consenso de hoje é tratar independente da gravidade... os fatores acima continuam sendo fatores de mau-prognóstico...

- Prednisona.
- Prednisona + Azatioprina (potencializa o efeito do corticóide; poupa o uso de corticóides). Na realidade azatioprina nem é tão boa imunossupressora assim... ela é utilizada como um poupador de corticóides... para evitar os efeitos colaterais desta droga.

#### **Por quanto tempo devemos tratar?**

Ninguém sabe.

Muita gente manda fazer prednisona + azatioprina pelo resto da vida.

#### **Cirrose Biliar Primária**

Doença de mulheres (10:1) entre 40-60 anos.

Podem ser assintomáticas.

Doença de pequenas biliares (vias intra-hepáticas): não espere ver via biliar dilatada.

|  |
|--|
| <b>FADIGA + PRURIDO + MULHER + PROVA DE RESIDÊNCIA = CBP</b> |
|--|

Icterícia, xantelasmas (pela dificuldade de manipular/eliminar colesterol na bile), hepatoesplenomegalia, deficiência de vitaminas lipossolúveis (A- cegueira noturna; D- osteomalácia e osteoporose; E- porra nenhuma; K- coagulopatia; se não tem bile não absorve vitaminas lipossolúveis).

Quando acomete homens aumenta em 10x a possibilidade de CHC.

**Condições relacionadas:** Sjogren (50-75%); Hashimoto (25%); Vitiligo; CREST; AR distal; Litíase biliar.

#### **Laboratório**

Colestase: aumento de FA e GGT.

Anti-mitocondrial (AMA): doença de Mulher; IgM; anti-Mitocondrial.

#### **Tratamento específico**

Ácido ursodesoxicólico: pode reverter a doença. É um sal biliar...

Transplante hepático: quando o tratamento acima não funciona...

#### **Hemocromatose**

Excesso de ferro.

A escola francesa descrevia como: diabético bronzeado.

Paciente tem uma mutação e apresenta uma dificuldade em excretar o ferro e também aumenta muito a absorção intestinal de ferro...

O ferro deposita-se em fígado, pâncreas e pele.

Fígado: hepatomegalia → cirrose.

Pâncreas: pancreatite crônica → diabetes.

Pele: hiperpigmentação.

#### **Clínica**

- Hepatomegalia.
- Diabetes.
- Hiperpigmentação cutânea.
- Astenia + artralgia + aumento das aminotransferases.

O ferro deposita-se principalmente em **gônadas**: a primeira alteração pode ser a perda da libido.

#### **Laboratório**

Ferro sérico aumentado; índice de saturação da transferrina aumentado; ferritina aumentada.

Isto fala a favor, mas não é diagnóstico.

O diagnóstico não é pela biópsia e sim pela pesquisa da mutação, ou seja, **teste genético**: da mutação C282Y.

Biópsia hepática

**Tratamento**

- Redução da ingestão de ferro.
- Redução da ingestão de vitamina C (esta aumenta absorção intestinal de ferro).
- Flebotomias: até 3x / semana; ideal é que seja iniciada antes da cirrose. Acredite... é um excelente tratamento... por mais que você pense que é coisa da época medieval...
- Rastreamento de CHC.
- Transplante hepático.

**Doença de Wilson**

Mutação autossômica recessiva gera dificuldade em eliminar o cobre.

Em princípio não gera grandes problemas.

O cobre normalmente é carreado pela ceruloplasmina. Assim, o problema aparece quando houver dificuldade de eliminar o cobre e houver queda de ceruloplasmina.

O aumento do cobre por si só não é problemático.

O indivíduo apresenta cirrose e surtos psicóticos e alterações oftalmológicas típicas.

Por isso é uma doença que costumamos estudar em neuro... paciente tem manifestações neurológicas... e por isso o oftalmo pode dar o diagnóstico...

**Manifestações hepáticas**

Hepatite crônica ativa.

Hepatite fulminante.

Cirrose.

**Manifestações neurológicas**

Tremores, espasmos.

**Manifestações psiquiátricas**

Esquizofrenia, DBP.

**Manifestações renais**

Síndrome de Fanconi: lesão tubular que permite perda de tudo; acontece também no mieloma múltiplo.

**Manifestações oftalmológicas - Anéis de Kayser-Fleischer**

Vistos principalmente pelo exame da lâmpada de fenda.

99,9% dos pacientes com Wilson tem anel... Eles já permitem o diagnóstico.

**Diagnóstico**

Cobre hepático > 250 mg/kg de peso seco (na biópsia) ou;

Anéis de Kayser-Fleischer + Ceruloplasmina < 20 mg/dL ou;

RNM: imagem do Panda no tronco cerebral.

**Tratamento**

Não usamos mais quelante do cobre (D-penicilamina). Ou seja, D-penicilamina + piridoxina (vitamina B6) é droga de segunda escolha.

- Hepatopatia compensada → suplementação de zinco (impede absorção de cobre; o cobre está presente em chocolates, nozes, castanhas, ostras, etc).
- Hepatopatia descompensada ou manifestações neurológicas → zinco + trientina (acetato de zinco).

Se isto tudo não deu certo:

- Transplante hepático: não precisamos mais monitorizar a doença; a doença não vai mais provocar cirrose; o paciente está curado.

**Doença hepática alcoólica**

Fígado normal → 90-100% dos casos → esteatose hepática (hepatomegalia) →

- Esteatohepatite (10-35%; hepatomegalia): além de gordura, há inflamação com PMN.

Eventualmente, a esteatohepatite pode agudizar fazendo um quadro igual ao de uma hepatite viral aguda (aí chamamos de hepatite alcoólica). Pode evoluir para cirrose.

➤ Cirrose (8-20%). Pode vir da esteatohepatite (40% dos casos) ou diretamente da esteatose hepática. Cuidado para não confundir esteato-hepatite com hepatite alcoólica...

### Fatores de risco para DHA (doença hepática alcoólica)

DHA é tudo... esteatose... esteatohepatite... hepatite... cirrose...

➤ Dose e duração da ingestão etílica

Quanto é muito?

Homem: 60g/dia por 10-12 anos (esteatohepatite – fígado gorduroso + PMN).

160g/dia por 10-12 anos (hepatite alcoólica/cirrose).

➤ Sexo: a mulher é mais vulnerável com doses menores.

➤ Fatores genéticos e nutricionais.

➤ Infecção por vírus C: quem bebe tem viremia mais alta.

➤ Ingestão simultânea de hepatotoxinas: medicamentos (paracetamol)... a aflatoxina produzida pelo *Aspergillus flavus* (contaminante do amendoim).

➤ Excesso de ferro hepático (hemocromatose).

### Diagnóstico em 4 passos

#### A) Exame físico

Hepatomegalia: na esteatohepatite e na esteatose.

Nas hepatites alcoólicas (esteatohepatites agudizadas): igual a hepatite aguda viral - febre (menor do que 38,3 graus); dor abdominal; hepatomegalia; aranhas vasculares; icterícia; anorexia; ascite (30%).

Hepatite alcoólica: tem leucocitose intensa (reação leucemóide; acima de 20 mil)... diferentemente da hepatite viral aguda (que no início tem uma leucocitose menos intensa).

Hepatite viral aguda também dá TGO e TGP mais altas.

#### B) Marcadores laboratoriais de ingestão alcoólica

TGO/TGP > 2.

Aumento da GGT.

Macrocitose: a abstinência regride a macrocitose em 5-6 dias. Pode flagrar um etilista que diz que parou de beber...

Transferrina deficiente de carboidrato: falta ácido siálico na transferrina; é o melhor exame para marcar ingestão alcoólica.

Ácido úrico aumentado.

#### C) Reconhecimento de abuso ou dependência de etanol

Alcoolismo.

Tolerância.

Controle prejudicado: paciente não sabe parar.

Dependência física (Síndrome de Abstinência): na retirada da droga, há série de sinais e sintomas...

Vício (dependência psíquica): disforia de abstinência.

Abusador (comportamento problemático) ou dependência

Utilizamos o questionário CAGE

4 perguntas: 2 perguntas com sim... ele é abusador problemático ou dependente

C: Alguma vez o senhor já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber? Cut down.

A: As pessoas o aborrecem por que criticam o seu modo de beber? Annoyed.

G: O senhor se sente culpado com o senhor mesmo pela maneira como costuma beber? Guilty.

E: O senhor costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca. Eye opener.

#### D) Biópsia

Quase nunca feita.

### Tratamento da esteatohepatite alcoólica

Suporte



- Tratamento da síndrome de abstinência.
- Nutrição: não requer restrição protéica (nem na encefalopatia hepática inicial fazemos restrição protéica); dose inicial de proteínas normal.
- Prevenção das complicações: evitar drogas hepatotóxicas; ligadura elástica das varizes...

**Quadro agudo (hepatite alcoólica)?**

Tratar ou não? Existe o Índice de Função Discriminante (IFD)...

Se o IFD > 32 ou Encefalopatia hepática: devemos tratar.

Do contrário, basta terapia de suporte.

- Corticóide: Inibe progressão de PMN para o fígado.
- Pentoxifilina.

**Marcadores laboratoriais de mau-prognóstico da hepatite alcoólica**

- TNF-alfa.
- IL-1alfa.
- IL-6.
- IL-8.

**Cirrose alcoólica**

- Aumento de parótidas; Dupuytren...

**Cirrose por Insuficiência Cardíaca Direita**

- Fígado em noz moscada.