

## Cirrose Hepática

### Introdução

#### Manifestações Clínicas da Insuficiência Hepática

Anorexia, dor abdominal, náuseas e vômitos;

Hipoandrogenismo - perda da libido, impotência, atrofia testicular, redução da massa muscular, rarefação de pelos;

Hiperestrogenismo - eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia;

Etiologia alcoólica - entumescimento de parótidas e contratura palmar de Dupuytren;

Flapping;

Equimoses;

Unhas brancas (unhas de Terry);

Icterícia e prurido.

#### Classificação de CHILD PUGH – estadiamento da função hepática

	1	2	3
Ascite	ausente	leve	Moderada à grave
Bilirrubina	$\leq 2$	2-3	$> 3$
Albumina	$> 3,5$	3-3,5	$< 3$
INR	$< 1,7$	1,7-2,3	$> 2,3$
Encefalopatia	ausente	graus I a II	graus III a IV

5 -6 pontos = CHILD A

7-9 pontos = CHILD B

10-15 pontos = CHILD C

### Hipertensão Portal

Gradiente de pressão venoso hepático > 5 mmHg

Veia porta = veia mesentérica superior + veia esplênica

**Exame para avaliação inicial** = USG com doppler do sistema porta

Manifestações: esplenomegalia; ascite; circulação colateral: abdominal e varizes de esôfago, gástricas e anoretais; encefalopatia hepática.

### Causas Primárias da Cirrose Hepática

Pré hepática	Trombose de veia porta	
	Trombose de veia esplênica esplenomegalia maciça	
Intra-hepática	pré sinusoidal	Esquistossomose fibrose hepática congênita
	sinusoidal	cirrose hepática
	pós sinusoidal	síndrome venoclusiva
Pós hepática	Síndrome de Budd Chiari	
	Obstrução da veia cava inferior Congestão direita crônica (cardiomiopatia restritiva, pericardite constritiva, ICC, grave)	

Alcoólica

O álcool pode provocar diferentes estágios de lesão hepática. A imensa maioria desenvolverá esteatose hepática; 10-20 % hepatite alcoólica e 8-20 % cirrose hepática.

É um agente hepatotóxico direto e o risco aumentado varia de 40-80 g para homens e 20-40 g para mulheres. Outros fatores de risco estão associados: portadores de hepatite C crônica, polimorfismos genéticos e obesos, principalmente aqueles com esteato-hepatite não alcoólica.

A **hepatite alcoólica** é uma forma de lesão hepática que acomete etilistas crônicos, na maioria das vezes em consequência a uma ingestão maior de álcool. Cursa com anorexia, hepatomegalia dolorosa, icterícia, febre baixa, elevação de transaminases, bilirrubinas (predomínio de BD) e leucocitose .

Tratamento:

Abstinência total ao álcool (tratar a síndrome de abstinência com benzodiazepínicos);

Reposição hídrica;

Suporte nutricional com aminoácidos de cadeia ramificada, vitaminas ( tiamina em caso de encefalopatia de Wernick e Vitamina K em caso de coagulopatia);

Considerar corticóide dependendo da gravidade.

**Doença Hepática Gordurosa**

Varia desde um quadro clínico de esteatose benigno até cirrose;

Está fortemente associada à obesidade, resistência insulínica e dislipidemia;

A imensa maioria é assintomática e encaminhada devido elevação de enzimas hepáticas ou alteração ao ultrassom (hepatomegalia e/ou fígado hiperecogênico).

Histopatologia: 1- Esteatose isolada 2- Esteato-hepatite não alcoólica (esteatose

macrovacuolar + balonização de hepatócitos + fibrose em diferentes estágios)

Tratamento: Educação alimentar, exercício físico, glitazonas e antioxidantes (vitamina E, ômega 3).

## Hepatite Autoimune

Agressão autoimune do tecido hepático;

Pacientes típicos são mulheres com distribuição etária bimodal: 10-25 anos e 45-60 anos;

Pode se instalar de forma heterogênea, sendo os principais padrões: 1) hepatite aguda, 2) hepatite crônica, 3) hepatite fulminante;

*Quais são os principais achados?*

Artralgias de pequenas articulações e estigmas de outras doenças autoimunes como vitiligo, tireoidites, DM tipo I, doença celíaca, anemia perniciosa, etc...

Achados laboratoriais: lesão hepática predominantemente hepatocelular + hipergamaglobulinemia policlonal (> 2,5 g/dL) com predomínio de IgG.

Autoanticorpos : FAN, antimúsculo liso, anti LKM, anti citosol hepático tipo 1, anti SLA (antígeno hepático solúvel)

Histopatologia – achados comuns – infiltrado mononuclear às custas de plasmócitos , hepatite de interface e formação de rosetas

Tratamento = imunossupressão!

Corticóides e azatioprina são as primeiras opções. Em casos refratários - outros imunossupressores: ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil.

Transplante hepático é opção para pacientes não respondedores com hepatopatia descompensada.

## Cirrose Biliar Primária

Reação inflamatória linfocítica (linfócitos T) ou granulomatosa dos espaços porta, com lesão e destruição progressiva das pequenas vias biliares gerando colestase intra hepática e cirrose em sua evolução;

Mulher (95%) entre 30-65 anos;

PRURIDO !!! , fadiga crônica, desconforto em hipocôndrio direito;

Icterícia, hiperpigmentação cutânea, xantomas e xantelasmas, doença óssea (osteoporose, osteomalácia);

**Laboratório:** predomínio colestático (aumento de FA e GGT), hiperbilirrubinemia direta (mais tardio), hipercolesterolemia, aumento de IgM sérico

	<b>Auto anticorpos</b>	<b>Características</b>
Tipo 1	FAN Anti músculo liso	Mais comum 2 picos: mulheres jovens e perimenopausa
Tipo 2	ANTI LKM 1 Anti-citosol hepático tipo 1	Mais comum em crianças Evolução mais precoce para cirrose Manifestações extra hepáticas mais comuns
Tipo 3	ANTI-SLA (antígeno hepático solúvel)	Mais raro Mulheres adultas

AUTOANTICORPO: ANTICORPO ANTIMITOCÔNDRIA. Altamente específico! Presente em 95 % dos casos.

Tratamento:

1. Ácido ursodesoxicólico (Ursacol®) - reduz sintomas, estabiliza doença, aumenta

- sobrevida mas não impede evolução para cirrose hepática.
2. Prurido: antihistaminicos, naltrexone (antagonista do receptor de opioide), colestiramina, rifampicina.
  3. Transplante hepático: tratamento definitivo, indicado na falência hepática, prurido incontrolável, osteoporose refratária.

## Causas Secundárias da Cirrose Hepática

### Doença de Wilson

Distúrbio autossômico recessivo causado pelo acúmulo tóxico de cobre no organismo.

#### Fisiopatologia:

Mutação do gene ATP7B no cromossomo 13 que codifica a enzima responsável pela secreção de cobre na bile;

Excesso de catabolização da ceruloplasmina ( proteína transportadora do cobre).

Doença hepática : hepatite crônica, cirrose hepática, hepatite fulminante;

Doença psiquiátrica: alteração de personalidade, psicose com função intelectual preservada;

Doença neurológica: Distúrbios do movimento: distonia, incoordenação, tremor (lembra parkinsonismo);

Anéis de Kayser Fleischer: depósitos de cobre na membrana de Descemet da córnea. Visualizada através da lâmpada de fenda. Sempre presentes na doença neurológica e psiquiátrica;

Achados laboratoriais: Ceruloplasmina diminuída (<20 mg/dL); Cobre hepático elevado (> 200-250 mcg/dL); Fração livre do cobre aumentada (>25 mcg/dL);

Cobre total reduzido;

Excreção urinária de cobre elevada

Tratamento:

Hepatopatia compensada: Sais de Zinco ( diminui absorção gastrointestinal de cobre e induz produção de proteína sequestradora de cobre);

Hepatopatia descompensada: Trientina é tratamento de escolha (quelante de cobre) associado a sais de zinco. A Penicilamina (outro quelante) fica como segunda escolha por ser mais tóxica.

### **Hemocromatose**

As síndromes de sobrecarga de ferro podem ser divididas nas formas hereditária e adquirida. Atualmente reserva-se o termo hemocromatose para a forma genética.

Dentre as formas adquiridas destacam-se as anemias hemolíticas crônicas e as doenças hepáticas crônicas.

As **principais mutações** associadas ao desenvolvimento de hemocromatose são: C282Y e H63D.

### **Quando pensar?**

*Hepatopatia*

*Cardiopatía*

*Diabetes Mellitus*

*Hipogonadismo : perda de libido e atrofia testicular*

*Hiperpigmentação cutânea*

*Artropatia*

### Diagnóstico:

Checar alterações no metabolismo do ferro (IST, ferritina, ferro sérico) ;

Teste genético para as mutações C282Y e H63D;

Biópsia hepática reservada para casos duvidosos.

### Tratamento:

Flebotomias de repetição;

Quelantes de ferro (desferoxamina) não estão habitualmente indicados.

### **Cirrose Biliar Secundária**

Complicação possível de qualquer doença que provoque obstrução crônica das vias biliares,

Cursando com síndrome colestática crônica.

Adultos: coledocolitíase, estenose cicatricial iatrogênica, colangite esclerosante, tumores

Crianças: atresia de vias biliares, cisto de colédoco, doença de Caroli.

### **Colangite Esclerosante**

Doença autoimune inflamatória crônica com destruição dos ductos biliares intra e extra hepáticos gerando focos de estenose das vias biliares. Cursa com síndrome colestática progressiva resultando finalmente em cirrose biliar secundária.

Mais comum em homens 35-50 anos. P-anca positivo em 30-80 % dos casos.



Exame padrão ouro: CPRE com padrão de “contas de rosário” (estenoses + dilatações da árvore biliar).

## Ascite

Acúmulo de líquido livre na cavidade peritoneal;

Definir se líquido ascítico é transudato ou exsudato através do cálculo do gradiente de albumina soro/ascite (GASA) , subtraindo o valor da albumina no soro do valor da albumina no líquido ascítico.

GASA < 1,1 >> exsudato = doença peritoneal

GASA  $\geq$ 1,1 >> transudato = hipertensão portal

### Classificação das ascites:

Gradiente (GASA) > 1,1	Gradiente (GASA) < 1,1
Hipertensão porta	Malignidades
Hepatopatias	Carcinomatose peritoneal
Cirrose	Mesotelioma primário
Hepatite alcoólica	Pseudomixoma peritoneal
Hepatite fulminante	infecções
Metastases hepáticas	peritonite (BK, fungo)
Congestão	hipoalbuminemia
Cardiogênica	síndrome nefrótica
Síndrome Budd Chiari	enteropatia perdedora de proteína
Mixedema	desnutrição grave
Síndrome de Meigs	Condições incomuns
	Lesão ductal: biliar, quilosa, pancreática
	Colagenoses e vasculites
	Ascite urinária

Considerações:

**Ascite cardiogênica:** Proteína do líquido ascítico > 2,5 g/dL ; presença de turgência jugular;

**Ascite pancreática:** amilase do líquido > 1000;

**Ascite quilosa:** aspecto leitoso, triglicérides elevados, associada à malignidades, principalmente linfoma. Ascite gelatinosa: causada por tumores mucinosos e pelo pseudomixoma peritoneal.

Tratamento:

Restrição de sódio: 2g/dia ou 88 mEq/dia .

Como saber se o paciente está seguindo a dieta ?

Dosagem de sódio urinário na urina de 24 hs, se maior que 78 mEq/dia a excreção é boa, porém o consumo de sal está em excesso.

Diuréticos : indicados quando a restrição de sódio não for suficiente. Espironolactona e Furosemida. Objetivo: perda de 0,5 Kg/dia se ascite isolada e perda de 1 Kg/dia se ascite + edema membros inferiores.

Ascite refrataria:

1. Paracenteses seriadas
2. TIPS (derivação porto-cava intra-hepática transjugular)
3. Transplante Hepático.

*Deve-se restringir água?*

Não. Só está indicada restrição hídrica em caso de hiponatremia importante (Na 120-125 mg/dL).

**OBS:** Em paracenteses de grande volume (>5L) deve-se realizar a reposição de albumina (8-10 g para cada litro de líquido retirado) . Ex: Paracentese de 8 L > REPOSICAO DE 80 G

. Cada frasco de albumina possui 20 G, logo deverão ser infundidos 4 frascos de albumina.

### Peritonite Bacteriana Espontânea

Fisiopatologia: translocação bacteriana a partir do tubo digestivo associado à deficiência de opsoninas (proteínas do complemento) no líquido ascítico, comum em cirróticos.

#### *Quando suspeitar?*

Sempre que houver deterioração do quadro clínico em paciente com ascite. Sinais de peritonite são praticamente inexistentes, devido à presença da ascite. Febre (70%) ; dor abdominal (60%); alteração do estado mental por encefalopatia hepática (55%), dor à palpação abdominal (50%) e outros (diarreia, íleo paratítico, hipotensão arterial).

Diagnóstico: Presença de > 250 polimorfonucleares no líquido ascítico.

Agente etiológico: Monobacteriana, sendo a maioria (70%) causada por gram negativos entéricos, com destaque para Escherichia coli.

#### Tratamento :

1. Cefalosporina de 3a. geração (Ceftriaxone ou Cefotaxime ) por 5 dias
2. Infusão de albumina no 1º (1,5 g) e 3º (1 g) dias previne o desenvolvimento da síndrome hepatorenal.

#### Profilaxia – Indicações:

Profilaxia Primária: líquido ascítico com PTN < 1g; **após episódio de hemorragia digestiva (realizar profilaxia por 7 dias);**

Profilaxia secundária: em todos os pacientes após primeiro episódio de PBE;

**Droga utilizada: Norfloxacino 400 mg/dia**

## OUTRAS DEFINIÇÕES

BACTERIOASCITE = cultura positiva do líquido ascítico, porém com menos de 250 polimorfonucleares.

ASCITE NEUTROFILICA: presença de mais de 250 polimorfonucleares com cultura negativa do líquido.

Quando suspeitar de peritonite bacteriana secundária?

Líquido ascítico com: proteína > 1g/dL ; glicose <50 mg/dL; LDH maior que valor sérico.

Infecção polimicrobiana com resposta inadequada à antibioticoterapia padrão.

### Varizes Esofagogástricas

Abordada na parte de hemorragia digestiva

### Encefalopatia Hepática

**Alterações neurológicas** reversíveis de graus variados decorrentes da falência hepática. O mecanismo está relacionado à presença de toxinas intestinais que chegam à circulação sem ser depuradas tanto por disfunção primária dos hepatócitos quanto por shunt porto sistêmico (hipertensão porta).

A substância mais importante é a amônia, derivada do catabolismo proteico pelas bactérias colônicas.

### Fatores Precipitantes:

Hemorragia gastrointestinal, hipocalcemia e alcalose metabólica, constipação; diuréticos,

hipovolemia e desidratação, excesso de proteínas na dieta, infecções, medicações (narcóticos, sedativos), TIPS e procedimentos cirúrgicos.

Classificação:

EH esporádica : espontânea , associada à fatores precipitantes, recorrente

EH persistente

EH mínima: ausência de clínica mas com testes neurofisiológicos alterados

Tratamento

Identificação e remoção dos fatores de risco

Dieta: não existe benefício comprovado em dieta com restrição proteica

Lactulona : 30-120 ml/dia divididos em 4 tomadas até atingir 3-4 evacuações diárias

Drogas adjuvantes:

1. Antibióticos: Neomicina ou Metronidazol ou Rifaximina, com intuito de redução da flora bacteriana colônica produtora de amônia;
2. Complexo ornitina aspartato (LOLA) que aumenta a transformação de amônia em uréia nos hepatócitos;
3. Benzoato de sódio que aumenta a excreção renal de nitrogênio.

**Transplante Hepático.**

ESTAGIAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA			
Estágio	Consciência	Comportamento	Exame Neurológico
0	Normal	Normal	Exame neurológico normal Testes psicomotores prejudicados
1	Confusão leve Irritabilidade Euforia, depressão Inversão sono- vigília	Reduz atenção Soma e subtração prejudicados	Tremor leve Escrita irregular Incoordenação motora
2	Letárgico	Desorientação Comportamento inadequado Personalidade alterada	Flapping evidente Fala arrastada
3	Sonolento mas responsivo	Desorientação severa Comportamento bizarro	Flapping Rigidez muscular Clônus Hiperreflexia
4	Coma	Coma	Descerebração

## Síndrome Hepatorenal

### Características:

Insuficiência renal aguda funcional observada em 10% dos pacientes com cirrose hepática avançada. Decorrente de uma intensa vasoconstrição renal que ocorre em resposta à vasodilatação esplâncnica

Parênquima renal está intacto

### Classificação

TIPO 1: rápida progressão da insuficiência renal (<2 semanas), havendo aumento da creatinina sérica para o dobro da inicial (geralmente >2,5 mg/dL). Geralmente precipitada por PBE. Prognóstico muito ruim com sobrevida média de 2 semanas;

TIPO 2: evolução insidiosa, espontânea, associada à ascite refratária, e a creatinina situa-se entre 1,5-2,0 mg/dL. Prognóstico melhor.

Critérios diagnósticos:

Doença hepática aguda ou crônica com insuficiência hepática avançada e hipertensão portal;

Creatinina >1,5 mg/dL;

Ausência de melhora da creatinina após 2 dias de suspensão dos diuréticos e expansão volêmica com albumina (1g/Kg/dia);

Ausência de causa aparente como choque, drogas nefrotóxicas, doença parenquimatosa renal, doença obstrutiva ao USG;

Proteinúria <500 mg/dia; hematúria < 50 células p/c.

Tratamento:

Melhor terapia é o transplante hepático

Tratamento clínico é menos efetivo: albumina + vasoconstrictores sistêmicos (terlipressina (escolha), noradrenalina, octreotide, midodrina)

Outras opções: TIPS e diálise extracorpórea com albumina, servindo como “ponte” para o transplante hepático.

### Síndrome Hepatopulmonar

Caracteriza-se por:

*Doença hepática estabelecida;*

*Evidência de alterações vasculares intrapulmonares, referidas como dilatações vasculares intrapulmonares;*

### *Hipoxemia.*

O paciente apresenta tipicamente dispnéia aos esforços, cianose de lábios e extremidades, baqueteamento digital e aranhas vasculares.

Achados clássicos:

PLATIPNÉIA (dispnéia que surge ou se agrava com a posição sentada ou em pé) e ORTODEOXIA (queda acentuada da saturação arterial com a posição ortostática). Uma das explicações é o predomínio das dilatações vasculares nas bases pulmonares.

Diagnóstico: critérios clínicos + hipoxemia arterial + evidência de shunt vascular pulmonar visualizado por ECO com microbolhas ou cintilografia com macroagregado de albumina.

### **Carcinoma Hepatocelular**

Neoplasia hepática maligna mais comum, sendo quase exclusiva de cirróticos.

Diagnóstico:

Alfa feto proteína + imagem (TC/RM) com métodos de contraste dinâmico evidenciando padrão de captação arterial do contraste e lavagem rápida (washout) na fase venosa. Biópsia nos casos duvidosos

Rastreio:

USG + alfa feto proteína 6/6 meses. Indicado em cirróticos e pacientes de alto risco (carreadores do vírus B ou historia familiar de hepatocarcinoma)

Tratamento:

Curativo: ressecção ou transplante hepático



Paliativo: métodos locais (alcoólização, ablação, quimioembolização) ou sorafenib.

**Carcinoma Fibrolamelar:** variante do CHC em fígado não cirrótico, jovens, AFP normal. Prognóstico melhor que CHC, porém com alta recidiva após ressecção.



