

TERAPIA NUTRICIONAL NAS DOENÇAS HEPÁTICAS

PROF. Me ADRIANA LOPES
Especialista e Mestre em Fisiopatologia em
Clínica Médica – Faculdade de Medicina de
Botucatu - UNESP

FISIOLOGIA - Fígado

- Sintetiza e metaboliza proteínas, CHO e gorduras → desintoxica detritos metabólicos normais, medicamentos e produtos químicos ingeridos.
- Maiorias das proteínas plasmáticas são sintetizadas no fígado → albumina e coagulação sanguíneos → fibrinogênio, protrombina.
- Principal sítio de gliconeogênese e regulador da homeostase da glicose.

FISIOLOGIA

CARBOIDRATOS

- Converte frutose e galactose em glicose
- Sintetiza e estoca glicogênio
- Quebra glicogênio e libera glicose
- Quebra glicose para energia
- Neoglicogênese a partir de:
 - Aa
 - Piruvato
 - Lactato
 - Glicerol

FISIOLOGIA

LIPÍDIOS

- Produz e degrada TG, fosfolípidios e colesterol
- Quebra ácidos graxos para energia
- Sintetiza sais biliares para digestão de gordura
- Sintetiza corpos cetônicos

FISIOLOGIA

PROTEÍNAS

- Sintetiza aa não essenciais
- Remove aa da circulação e os converte em outros aa
- Síntese protéica
 - Albumina
 - Transferrina
- Remove amônia sanguínea convertendo-a em uréia

FISIOLOGIA

OUTRAS

- Detoxificação de etanol
- Inativação de drogas, hormônios e substâncias
- Ativação
 - Cortisona e Prednisona
 - Vitamina D
- Estoque de vitaminas
 - Folato
 - B12

FISIOLOGIA

- ♦ Órgão pesa 2,0 a 2,5% do peso corporal
- ♦ Recebe um fluxo sanguíneo elevado → até 25% do débito cardíaco → originado a partir de 2 sistemas vasculares distintos:
 - Artéria hepática → 30% do fluxo total e 45% do aporte de O₂
 - Veia porta → 70% do fluxo sanguíneo total e 55% do aporte de O₂
 - O fluxo portal representa o retorno venoso do sistema esplânico → trato gastrointestinal e baço

OMS

A OMS afirma que o alcoolismo é considerado uma doença, mas a maior dificuldade das pessoas é entender como isso funciona.

A verdade é que algumas pessoas nascem com o organismo predisposto a reagir de determinada maneira quando ingerem o álcool.

Aproximadamente 10 em cada 100 pessoas nascem com essa predisposição, mas só desenvolverão esta doença se entrarem em contato com o álcool.

ALCOOLISMO AGUDO

- Exerce os seus efeitos principalmente sobre o SNC → alterações hepáticas e gástricas que são reversíveis na ausência do consumo continuado de álcool.
- No SNC → afeta as estruturas subcortais que modulam a atividade cortical cerebral → ocorrendo um estímulo e comportamento motor e intelectual desordenados.
- A níveis sanguíneos progressivamente maiores, os neurônios e centros medulares inferiores são deprimidos, incluindo os que regulam a respiração → parada respiratória.

ALCOOLISMO CRÔNICO

- ✚ É responsável pelas alterações morfológicas em praticamente todos os órgãos e tecidos do corpo, particularmente no fígado e no estômago.
- ✚ Somente as alterações gástricas que surgem imediatamente após a exposição pode ser relacionadas com os efeitos diretos do etanol sobre a vascularização da mucosa.
- ✚ A origem das outras alterações crônicas é menos clara.
- ✚ O ↑ da atividade dos radicais livres em alcoólatras crônicos também tem sido sugerido como um mecanismo de lesão.

ALCOOLISMO CRÔNICO

Álcool X Organismo

- Um homem de tamanho médio metaboliza 9,0g de álcool/hr
- Alcoólatras crônicos desenvolvem nível de tolerância levando a um ritmo maior de metabolismo.
- Além disso, adquirem capacidade adaptativa precária para realização de tarefas motoras e cognitivas a nível sanguíneo de álcool que iriam afetar significativamente o não-habitado.
- Assim, existe alguma variabilidade individual na capacidade de manusear o álcool, mas as variações são confinadas a uma faixa estreita.

ALCOOLISMO CRÔNICO

- Álcool é absorvido principalmente no intestino delgado em menores quantidades no estômago e no cólon.
- [] do álcool que chega ao sangue depende de fatores como:
 - Quantidade de álcool consumida em um determinado tempo,
 - Massa corporal, e metabolismo de quem bebe,
 - Quantidade de comida no estômago.
- Quando o álcool já está no sangue, não há comida ou bebida que interfira em seus efeitos.

ALCOOLISMO CRÔNICO

- Efeitos do álcool dependem de fatores como:
 - A quantidade de álcool ingerido em determinado período,
 - Uso anterior de álcool
 - [] de álcool no sangue.
- Uso do álcool causa desde uma sensação de calor até o coma e a morte dependendo da [] sanguínea

INTOXICAÇÃO ALCÓOLICA E HIPOGLICEMIA

- Álcool etílico, é metabolizado no fígado por duas reações de oxidação.
- Em cada reação, elétrons são transferidos ao NAD⁺, resultando em ↑ maciço na [] de NADH citosólico.
- Abundância de NADH favorece a redução de piruvato em lactato e oxalacetato em malato, ambos são intermediários na síntese de glicose pela gliconeogênese desviando para rotas alternativas de reação, resultando em síntese ↓ de glicose → hipoglicemia → principalmente em Δ com depósitos exauridos de glicogênio hepático.

METABOLISMO

- As 2 vias hepáticas de metabolização do etanol → álcool desidrogenase e citocromo P450E1 → resultam em inibição da oxidação dos ácidos graxos pelo ciclo de Krebs.
- Isso ocorre em função do acúmulo de acetaldeído com inibição da glicólise e da neoglicogênese e maior lactatogênese e cetogênese → hipermetabolismo energético
- Como consequência da lipólise periférica, menor oxidação e maior esterificação lipídica hepática, tem-se a esteatose sem ou com hipertrigliceridemia.

Dichi JB, Dichi I, Di Lello A, Papini SJ, Machado WM, Burini RC. Consequências nutricionais da dietoterapia restrita em sódio (50mEq) em pacientes crônicos com ascite. Rev Bras Nutr Clin 1993;8:11.

PROBLEMAS CLÍNICOS DO ALCOOLISMO:

No estômago e intestino

- Gases:** "estufamento", nem sempre valorizada pelo médico. Pode ser causada por gastrite, doenças do fígado, do pâncreas,
- Azia:** Muito comum devido a problemas no esôfago.
- Náuseas:** São matinais e às vezes está associado a tremores → são considerados sinais precoces da dependência do álcool.
- Dores abdominais:** Muito comum → lesões no pâncreas e no estômago.
- Diarréias:** porre → sinal de má absorção → desnutrição
- Hepatomegalia** → Lesões no fígado → hepatite, cirrose

PROBLEMAS CLÍNICOS DO ALCOOLISMO:

No Sistema Cárdiovascular:

- Lesão tecido do coração e ↑ da pressão sanguínea causando palpitações, falta de ar e dor no tórax.

Glândulas:

- São muito sensíveis aos efeitos do álcool, causando problemas no seu funcionamento → Impotência e perda da libido.
- O indivíduo alcoolista podem ter atrofiados testículos, queda de pêlos além de ginecomastias → mamas crescidas.

PROBLEMAS CLÍNICOS DO ALCOOLISMO:

Sangue:

- Torna Δ propício às infecções, alterando o quadro de leucócitos e plaquetas → hemorragias.
- Anemia é comum devido a alterações na série de glóbulos vermelhos, o que pode ser causado por desnutrição → carência de ácido fólico.

Efeito do álcool sobre o metabolismo dos macronutrientes:

Carboidratos:

- Hipoglicemia
- Intolerância à glicose → inibição da secreção de insulina estimulada pela glicose e ↓ periférica à insulina

Proteínas:

- Perda de proteína corporal devido a inibição protéica intestinal e ↑ da excreção N urinário;
- ↓ da síntese protéica esquelética, pele, osso e intestino delgado → persistem durante a 1ª semana de abstinência.

Efeito do álcool sobre o metabolismo dos macronutrientes:

Lipídios:

- Inibe a lipólise
- ↑ do nível sérico de triglicérides
- ↑ do LDL colesterol
- Hiperlipidemia (↑ do colesterol e triglicérides)

Efeito do álcool sobre o metabolismo dos micronutrientes:

- Deficiência de B1 e ácido fólico (mais clássico)
- Deficiência de riboflavina e vitamina C
- Diminui o estoque e transporte de vitamina A e ácido fólico.
- Excreção aumentada: Mg, Zn, Fé, Se, K e Ca
- Retenção de Na

Alterações na pele e mucosa em decorrência do etilismo crônico

- Deficiência de B2 → queilose, língua dolorosa
- Pelagra → Descamativa, hiperpigmentada
- Deficiência de vitamina A → seca, descamativa
- Deficiência de Zn → crostas perioral, perianal, ↑ das papilas gustativas
- Câncer → pele, boca e nasofaringe.

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA (DHA) E CIRROSE:

- O consumo crônico de álcool resulta em 3 formas distintas, embora superpostas, de doenças hepáticas:
 - 1) esteatose hepática
 - 2) hepatite alcoólica e
 - 3) Cirrose
- Denominadas coletivamente de doença hepática alcoólica.
- A maioria dos casos o alcoólatra que continua bebendo evolui da degeneração gordurosa para casos de hepatite alcoólica e para cirrose alcoólica no transcorrer de 10 a 15 anos

ESTEATOSE HEPÁTICA

- Acúmulo de lipídios no citoplasma dos hepatócitos → triglicerídeos → excedendo 5% do peso do fígado.
- Maioria dos pacientes são assintomáticos.
- 20% com desconforto epigástrico ou hipocôndrio direito.
- Insuficiência hepática grave → esteatose aguda da gravidez).

ESTEATOSE HEPÁTICA - CAUSAS

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Álcool DM II Obesidade Nutrição parenteral prolongada Desnutrição grave Hepatite C | <ul style="list-style-type: none"> Drogas Amiodarona Corticosteróides Estrogênios sintéticos Toxinas Industriais |
|---|---|

ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCÓOLICA

- Ausência de alcoolismo e hepatite viral
- Prevalência ↑ em obesos e pacientes com DM II
- Maior prevalência em mulheres
- Evolução para cirrose em 8 a 17%

ESTEATOSE ALCÓOLICA

- Poucos dias após a administração de álcool a gordura aparece dentro dos hepatócitos, com ↑ na síntese de triglicérides devido ao > fornecimento de ác. graxos ao fígado, < oxidação dos ác. graxos e < formação e liberação de lipoproteínas.
- Pode surgir sem evidências clínica ou bioquímica de doença hepática → associado com mal-estar, anorexia, náuseas, distensão abdominal, hepatomegalia hipersensível, às vezes icterícia e níveis elevados de aminotransferase

ESTEATOSE HEPÁTICA - DIAGNÓSTICO

- Níveis laboratoriais não se relacionam com a gravidade da doença
- Alterações leves em:
 - Transaminases
 - Fosfatase alcalina
 - GGT
 - Bilirrubina
- Ecografia abdominal detecta 60% dos casos de esteatose
- Tomografia e Ressonância Magnética pouco utilizadas

ESTEATO-HEPATITE ALCÓOLICA

- Uso de corticosteróide e pentoxifilina → inibem a produção e atividade das citocinas pró-inflamatórias
- Citotoxinas TNF alfa e interleucina 8
- Descontinuar o uso da bebida alcoólica e encaminhamento para os Alcoólicos Anônimos.

ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCÓOLICA

- Modificação na dieta e prática de exercício físico.
- Perda de peso rápida pode acelerar a progressão da hepatite, devendo ser lenta e tratar as dislipidemias que podem estar presentes bem como o diabetes se for o caso.

HEPATITE ALCOÓLICA

- Caracteriza-se por necrose aguda dos hepatócitos.
- Em alguns pacientes, apesar da abstinência, a hepatite persiste e progride para cirrose.
- Representa a perda relativamente brusca de reserva hepática e pode desencadear um quadro de insuficiência hepática ou, às vezes, a síndrome hepatorenal.

HEPATITES

- Na Itália, a infecção crônica pelo vírus da hepatite B e C é, até o momento, reconhecida como a causa maior de cirrose hepática, em mais de 80% dos casos.
- Desses, cerca de 86% estiveram associados à hepatite C.

De-Bac C et al. Liver cirrhosis: epidemiological aspects in Italy. Res Virol 1997;148:139.

HEPATITES

- Inflamação parênquima hepático → aguda ou crônica;
- Causada por vírus, toxinas, parasitas → protozoários e helmintos → ou drogas → maior causa de hepatite é a alcoólica.
- Produz injúrias disseminando os hepatócitos e quanto > a gravidade > a necrose extensiva.
- Sintomas → anorexia, mal-estar, náuseas, vômitos, diarreia, fraqueza, perda de peso, icterícia, hepatomegalia, colúria → escurecimento da urina (coca cola) → e acolia fecal → fezes esbranquiçadas.

HEPATITE AGUDA

Vírus da Hepatite	Transmissão	Taxa de fatalidade	Taxa de cronicidade	Anticorpo
A	Fecal-Oral	1%	Nenhuma	Anti-HAV
B	Parenteral Sexual	1%	2-7%	Anti HBs Anti-HBc Anti-HBe
C	Parenteral	<0,1%	70-85%	Anti-HCV
D (delta)	Parenteral Sexual	2-10%	2-50%	Anti-HDV
E	Fecal-Oral	1%	Nenhuma	Anti-HEV

HEPATITE AGUDA

- Hepatite viral é uma doença comum.
- Afeta 0,5 a 1% da população nos EUA.
- Casos de Hepatite B e C vem ↓ desde 1990.
- O curso da hepatite aguda é altamente variável, desde a gravidade de uma infecção assintomática transitória até uma doença grave fulminante.
- Doença pode regredir ou levar a infecção crônica.

HEPATITE AGUDA

- A duração da enfermidade clínica é variável, tipicamente perdura de 1 a 3 semanas.
- A hepatite fulminante ocorre em 1 a 2% dos pacientes com hepatite aguda sintomática, mais comum com a B e D e menos comum com a C.
- A doença é denominada fulminante se surgir encefalopatia hepática.

HEPATITE AGUDA - TRATAMENTO

- Repouso no leito e nutrição leve.
- A ingestão de bebidas alcoólicas deve ser evitada até a convalescença.
- Contatos sexuais devem ficar limitados até o parceiro receber profilaxia → vacinação
- Δ com insuficiência hepática fulminante com prolongamento de tempo de protrombina devem ser avaliados rapidamente para um possível transplante de fígado.

HEPATITE AGUDA - TRATAMENTO

- O acompanhamento da hepatite aguda deve ser adequado para verificar se ocorreu a regressão, principalmente a tipo C.
- Todos os casos de hepatite devem ser comunicados ao departamento de saúde pública local → doença que deve ser notificada.
- Outras causas de hepatite crônica podem ser induzidas por uso de medicamentos, onde o tratamento é o mesmo, sendo necessário avaliar o custo-benefício da retirada do medicamento que causou a hepatite.

HEPATITE B CRÔNICA

Prevalência

🌐 300 milhões de indivíduos cronicamente infectados no mundo

Distribuição no BRASIL:

- ➔ Sul: 0,5 -1%
- ➔ Sudeste: 1 -3%
- ➔ Centro-Oeste e Nordeste: 1,5 - 3%
- ➔ Norte : 5 a 15%

HEPATITE B CRÔNICA

Vias de transmissão:

- Exposição percutânea ou de mucosas aos fluidos corpóreos ou a sangue contaminado.

Formas de contágio:

- Transmissão perinatal, relações sexuais, transfusão de sangue/derivados, uso de drogas E.V., transplantes, lesões de pele ou acidentes com agulhas.

HEPATITE B CRÔNICA

- Adultos → 1 a 5%
- RN → 90%
- Crianças abaixo de 5 anos → 30%
- Imunodeprimidos → alto risco cronificação

HEPATITE B NA GESTAÇÃO

- 🌐 Principal causa de icterícia
- 🌐 0,5 a 1,5 das gestantes são portadoras crônicas do HBV
- 🌐 Não é mais comum ou grave durante a gestação
- 🌐 Maioria desconhece a infecção e os riscos

HEPATITE B NA GESTAÇÃO

TRANSMISSÃO MÃE-FILHO DO HBV

- ✚ Intra-útero (5 %) → transfusão materno-fetal
- ✚ Perinatal (95 %) → sangue e secreções maternas e líquido amniótico
- ✚ Pós-natal → contato próximo e leite materno (?)

TRANSMISSÃO VERTICAL DO VHB

Hepatite Aguda na Gestação

1º ou 2º trimestres.

↓
raro (± 5%)

3º trimestre ou próximo ao parto ou até 5 sem. após.

↓
70 % - 90 %

CONCENTRAÇÃO DE VHB VÁRIOS FLUIDOS CORPORAIS

ALTA	MODERADA	BAIXA/NÃO DETECTÁVEL
sangue	sêmen	urina
soro	fluido vaginal	fezes
exsudato de feridas	saliva	suor
		lágrima
		leite materno

HEPATITE B CRÔNICA - diagnóstico

Marcadores sorológicos

- Avaliação da função hepática
- TGO, TGP, bilirrubinas, fosfatase alcalina, GGT
- Hemograma
- Biópsia hepática

HEPATITE B CRÔNICA - FASES

Fase de Imunotolerância:

- ✚ TGP normal ou pouco elevada, indica tolerância do sistema imune à presença do VHB.
- ✚ Prognóstico bom, altamente infectantes, baixa chance de resposta ao tratamento com interferon e lamivudina.

HEPATITE B CRÔNICA - FASES

Fase de Imunoclearamento

- ✚ Fase de replicação (HBV), com TGP elevada;
- ✚ Indica que o sistema imune reconhece a presença do HBV e tenta eliminá-lo através do ataque por clone de linfócitos T citotóxicos específicos.
- ✚ Progressão do dano hepático.
- ✚ Candidatos a tratamento antiviral.

HEPATITE B CRÔNICA - FASES

Fase de integração:

- ✚ Pacientes em fase de hibridização do VHB com o genoma da célula hepática → HBV - c/ ou sem anti HBV +
- ✚ TGP é geralmente normal ou pouco elevada.
- ✚ São denominados portadores sãos e costumam apresentar bom prognóstico, sendo > de 95% dos casos associados à histologia normal ou mínimas alterações.

HEPATITE B CRÔNICA - FASES

Fase de reativação

- ✚ Pacientes em fase de integração que voltam a apresentar marcadores de replicação viral
- ✚ Geralmente TGP bem ↑
- ✚ Pode ser provocada por situações de ↓ do sistema imune → TB, SIDA, QUIMIO

TRATAMENTO

Objetivos do tratamento:

- ✚ Supressão da replicação viral
- ✚ Remissão clínica, laboratorial e histológica da doença hepática subjacente.
- ✚ Resposta Terapêutica: Soroconversão do HBV para anti-HBV, negatificação do DNA HBV por hibridização.

TRATAMENTO

Resposta ao tratamento:

- ✚ Wong *et al* → metanálise 30-40% soroconversão dos pacientes tratados
- ✚ Estudos a longo prazo mostraram que a maioria mantém com perda do HBV

TRATAMENTO

Esquema terapêutico

- ✚ Interferon alfa - 5MU diariamente ou 10 UM 3X por semana subcutâneo por 4 a 6 meses.
- ✚ Lamivudina - 100 mg/dia via oral
- ✚ Normalização → TGP 72%/melhora histológica em 56%/soroconversão do HBV para anti HBV em 16%.
- ✚ NOTA → Aumentando tempo aumenta resposta /mutações

HEPATITE C

- ✚ Agente causal – Vírus Hepatite C (HCV)
- ✚ RNA+, família Flaviviridae, gênero Hepacivírus, identificado em 1989.
- ✚ Progressão lenta com sequelas a longo prazo → cirrose, falência hepática e carcinoma hepatocelular.
- ✚ 50 a 70% usuários drogas injetáveis → HCV +
- ✚ Principal causa de hepatite crônica no mundo → + de 100 milhões de portadores crônicos no mundo.
- ✚ Prevalência média mundial de HCV+ na população geral 1 a 2%.
- ✚ Brasil: aumenta no sentido Sul –Norte 0,7% - 2,1%

HEPATITE C

- 4 milhões de norte americanos infectados
- Nos EUA, 8 a 10 milhões de mortes/ano; próximas duas décadas, 30 milhões/ano
- Principal indicação de transplante de fígado em todo o mundo

HEPATITE C NA GRAVIDEZ

- Prevalência anti HCV em gestantes: 0,1% a 2,4%
- 60% a 70% - tem viremia positiva (RNA-HCV)
- Screening Universal

Vantagens:

- Diagnóstico de mulheres assintomáticas com doenças crônicas → tratamento (+ precoce) → cura (maior eficaz)

Desvantagens:

- Falso positivos → danos psicológicos
- Custos adicionais ao sistema de saúde

HEPATITE C – FATORES DE RISCOS

- Uso de drogas injetáveis → HCV + → 40%
- Transfusão de sangue antes 1990 → Hemofílicos → 60 - 80%
- História de migração de áreas endêmicas → Ásia, Oriente Médio, África, Leste e Sul da Europa
- Carcerários → maior tempo – maior risco
- Tatuagens e piercings
- Profissionais do sexo e múltiplos parceiros sexuais
- Risco de contrair hepatite C por atividade sexual → baixo DST ? → evitar exposição ao sangue durante ato sexual

HEPATITE C

TRANSMISSÃO EM CRIANÇAS

- Parenteral
- Materno-infantil
- Co-infecção com HIV

Principal fonte de infecção

Antes de 1992- transfusão de sangue e derivados

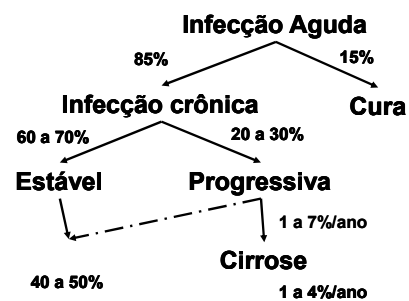
Após 1992- materno - infantil

HEPATITE C

Sinais e Sintomas

- Na maioria das vezes assintomática;
- Fadiga, desconforto
- Manifestações extra-hepáticas (3%)
- Glomerulonefrite, tireoidites, artrite reumatóide, fibrose pulmonar idiopática, vasculites.

HISTÓRIA NATURAL



HEPATITE C

História Natural

- Cerca de 80% cronificam → destes: 20-30% - cirrose e 3-6% - hepatocarcinoma
- Fatores que ↑ a taxa de progressão para cirrose → uso de álcool, idade avançada, co-infecção pelo VHBe HIV.

HEPATITE C - ANTI-HCV TESTE DE TRIAGEM

- Quem deve ser triado?
 - Doadores de sangue
 - Fatores de risco para hepatite
 - Enzimas hepáticas alteradas
 - Gestantes (?)

HEPATITE C

Diagnóstico

- PCR

Tratamento

Objetivos

- Reduzir a carga viral e eliminar o vírus
- Melhorar ou reduzir os sintomas
- Suprimir a inflamação e melhorar a função hepática
- Prevenir a progressão para cirrose e hepatocarcinoma

HEPATITE C

Esquema terapêutico utilizado

- ✚ Interferon → dose 3 milhões de unidades 3x/sem por 6 a 12 meses
- ✚ Ribavirina: 1g dia por 6 a 12 meses (2cp 250mg 2x dia)
- ✚ Atualmente: PEG - Interferon + Ribavirina

HEPATITE C

Tratamento

Candidatos a tratamento

- Anti-HCV+ com PCR
- Aminotransferases elevadas > 1,5X o limite superior da normalidade
- Biópsia hepática com atividade inflamatória moderada a intensa e/ou fibrose em qualquer grau
- Ausência de contra-indicação ao Interferon ou Ribavirina

HEPATITE C

Efeitos Colaterais(mais comuns)

- Interferon → fadiga, apatia, depressão leve, artralgias, leucopenia, plaquetopenia, queda de cabelo → 3 a 5% não toleram por 12 meses.
- Ribavirina → anemia hemolítica, hiperuricemia assintomática, queixas digestivas altas, rash cutâneo, tosse seca.

HEPATITE C

Resposta ao tratamento

- ✚ **Resposta completa** → TGP normal e PCR negativo ao final do tratamento;
- ✚ **Resposta sustentada** → TGP normal e PCR negativo 6 meses após o tratamento;
- ✚ **Ausência de resposta ou não respondedores:**
 - TGP elevada e PCR + durante todo o tratamento

HEPATITE C

- ✚ **Recidiva:** → TGP elevada e PCR + em paciente que já havia obtido resposta completa
- ✚ **“Breakthrough” ou escape:** → TGP elevada e PCR positivo durante o tratamento em paciente que previamente havia normalizado a ALT e negativado a PCR.

CIRROSE ALCOÓLICA

- Apesar do álcool ser a causa + comum de cirrose no mundo ocidental, sendo responsável por 60 a 70% de todos os casos, é enigmático que apenas 10 a 15% acabam contraindo cirrose.
- No início da evolução cirrótica os septos fibrosos são delicados e estendem-se da veia central para as regiões portais assim como de um espaço-porta para outro.

CIRROSE ALCOÓLICA

- ✚ À medida que o processo de cicatrização ↑ com o passar do tempo, a nodularidade torna-se mais proeminente e os nódulos esparsos ↑ devido a atividade regenerativa, criando na superfície o denominado aspecto de cravo de ferradura.
- ✚ A quantidade de gordura é ↓ e o fígado ↓ progressivamente de tamanho se tornando mais fibrótico, sendo transformado em um padrão macronodular à medida que as ilhotas parenquimatosas são envolvidas por tiras cada vez mais largas de tecido fibroso.

CIRROSE ALCOÓLICA

- Sintomas tipo mal-estar, fraqueza, redução ponderal e perda de apetite são comuns evoluindo para icterícia, ascite e edema periférico → hipoalbuminemia.
- Se o Δ evitar o álcool e adotar uma dieta adequada, a evolução habitual durante um período de anos é progressivamente descendente, com a deterioração da função hepática e surgimento de hipertensão portal com suas seqüelas como, por exemplo, ascite, varizes gastresofágicas e hemorróidas.

CIRROSE

- ✚ Distorção irreversível da arquitetura hepática normal
- ✚ Anátomo-clínica expressada por uma desorganização difusa da estrutura hepática normal por nódulos regenerativos que estão rodeados de tecido fibroso.
- ✚ Basicamente ocorrem 3 alterações:
 - ◆ Lesão hepática
 - ◆ Fibrose
 - ◆ Regeneração nodular

CIRROSE

ETIOLOGIA

- ✚ Cirrose biliar primária
- ✚ Cirrose biliar secundária
- ✚ Obstrução do retorno venoso hepático.
- ✚ Infecciosa:
 - VHB, C, D
 - Toxoplasmose

CIRROSE

Enfermedades genéticas:

- Doença de Wilson - Cobre
- Hemocromatose
- Deficiência de α -1-antitripsina
- Síndrome de Fanconi
- Fibrose cística

Fármacos:

- **Alcool**
- Metotrexato

Diversos:

- Sarcoidose
- Doença inflamatória intestinal
- Diabetes Mellitus

FATORES QUE INFLUENCIAM A PROGRESSÃO PARA CIRROSE E SUA EVOLUÇÃO

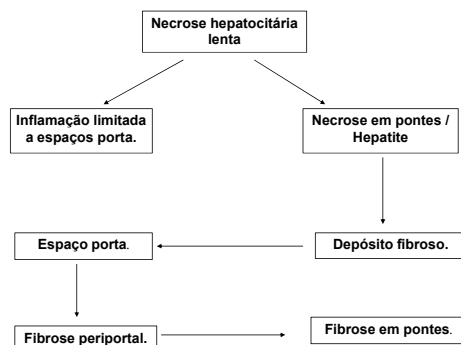
- ✚ Agravamento da fibrose
- ✚ Idade da infecção (VHC)
- ✚ Sexo masculino
- ✚ Álcool
- ✚ Obesidade
- ✚ Sobrecarga de ferro

CIRROSE

Fisiopatogenia

- ✚ Estágio final de muitas formas de lesão hepática caracterizadas inicialmente por necrose e fibrose
- ✚ A progressão da fibrose à cirrose e a morfologia da cirrose dependem da extensão da lesão, da presença de um dano continuado e da resposta do fígado a agressão.

CIRROSE

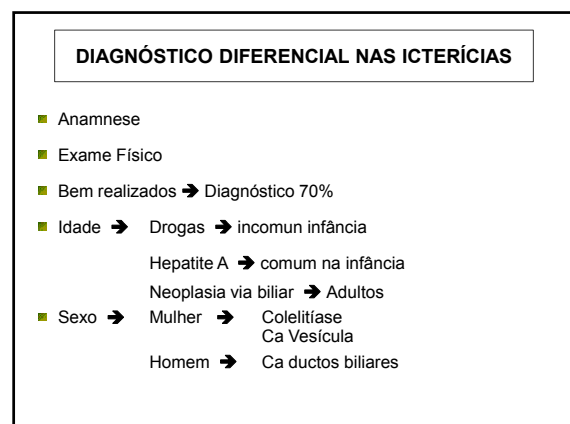
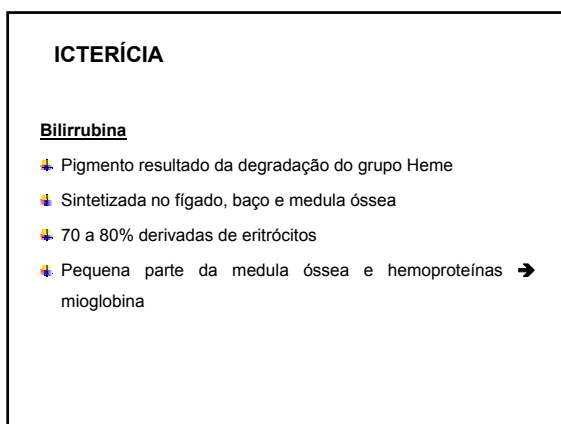
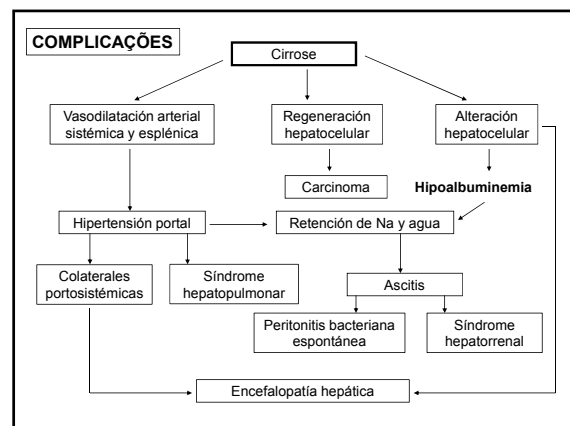
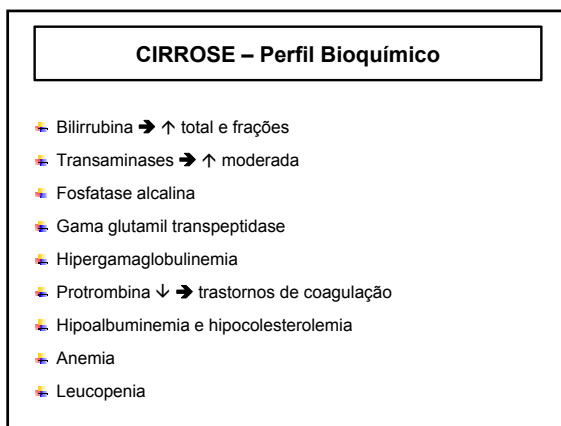
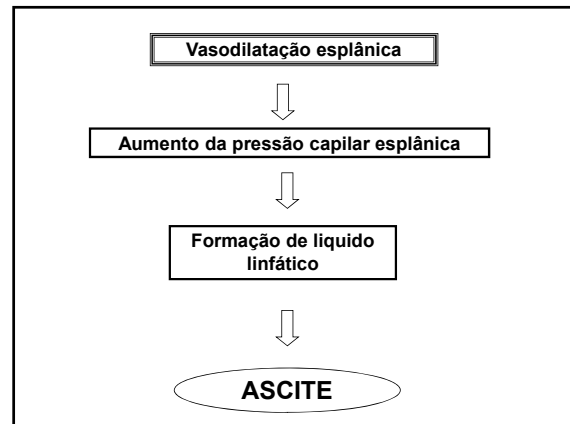
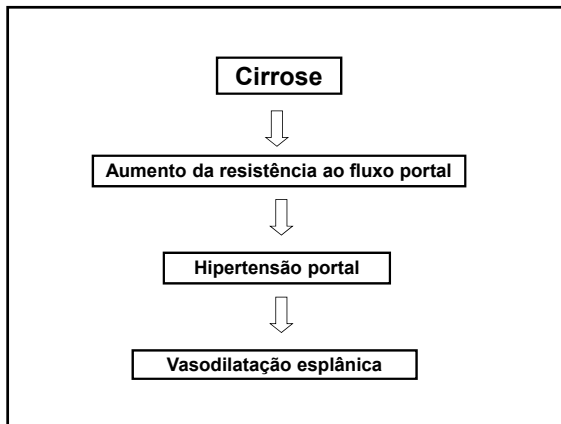


CIRROSE – ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

- ✚ Hepatoesplenomegalia
- ✚ Icterícia
- ✚ Doenças digestivas
- ✚ Perda de peso
- ✚ Ascite
- ✚ Infecções bacterianas

CIRROSE DESCOMPENSADA

- ✚ Lesões hemorrágicas
- ✚ Anorexia e astenia
- ✚ Cirróticos alcoólicos ➔ desnutrição



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NAS ICTERÍCIAS

- Profissão → Garçon/empregados em Bares (álcool) → Trabalhadores esgotos (Leptospirose)
- História Familiar → Anemia hemolítica, colelitíase
- Contatos Prévios → Hepatites, diálise, homossexualidade masculina
- Uso de Medicamentos → **ATENÇÃO**
- Cirurgia Trato Biliar → Estenose e metástase hepática

ICTERÍCIA

Por que é tóxica a bilirrubina?

- ✚ Grande afinidade pelas membranas
- ✚ Desacoplamento da cadeia transportadora de elétrons nas mitocôndrias
- ✚ Toxicidade celular direta

ASCITE

✚ Etiologia:

- Cirrose → 80% → sendo 80% por álcool
- Carcinomatose peritoneal
- Câncer de mama, cólon, estômago ou pâncreas
- Insuficiência Cardíaca
- Tuberculose peritoneal
- ✚ Mais freqüente das complicações maiores da cirrose.
- ✚ Cirróticos compensados:
 - 50% desenvolvem ascite em 10 anos
- ✚ Cirróticos com ascite:
 - 50% sucumbe em 2 anos

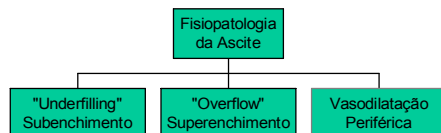
ASCITE

Excreção de água livre:

- ↑ da atividade do hormônio anti-diurético (ADH)
- ↓ do filtrado aos segmentos diluidores do néfron

ASCITE

Teorias



“UNDERFILLING”

- ✚ ↓ da pressão oncótica intra-vascular → formação excessiva de linfa → da capacidade de absorção do Ducto Torácico → acúmulo de líquido na cavidade peritoneal.
- ✚ Vasoconstrição arterial com ↓ da vascularização renal → ativação do SRAA e conseqüente retenção de Na e água.

“OVERFLOW”

- ❗ A retenção anormal de Na precederia o surgimento da ascite, representando a sua causa primária.
- ❗ Mecanismos neuro-endócrinos desconhecidos iniciariam a cascata do SRAA.
- ❗ O evento primário seria a nível renal.

VASODILATAÇÃO ARTERIAL PERIFÉRICA

- ❗ É o evento inicial da retenção de Na e água.
- ❗ O “Underfilling” ocorreria em função de um ↑ do compartimento vascular.
- ❗ ON- principal agente envolvido

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Início **súbito** → hemorragia digestiva alta, choque, infecção ou abuso de álcool → ou **insidioso** → pior prognóstico
- Distensão abdominal, flatulência, dispnéia

EXAME CLÍNICO

- ✚ Icterícia
- ✚ Desidratação
- ✚ Sudorese ↓
- ✚ Atrofia muscular
- ✚ Circulação colateral
- ✚ Hérnias
- ✚ Edema escrotal

EXAME CLÍNICO

- ➡ Distensão abdominal → líquido e gases
- ➡ Macicez à percussão nos flancos → precoce – 2L
- ➡ Ascite moderada → palpa-se fígado e baço
- ➡ Ascite tensa → onda líquida à percussão (piparote) + elevação da cúpula diafragmática

Dúvidas? Ecografia detecta até: 100ml

DIAGNÓSTICO**Rx**

- ✚ Pouco valor
- ✚ Derrame pleural → 5 a 10%
- ✚ ↑ da densidade na pelve

USG

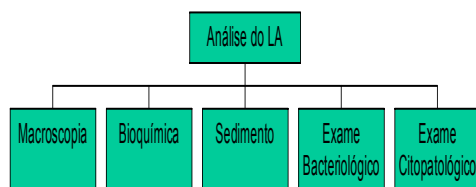
- Exame de escolha
- Detecta pequenas coleções
- Cistos, massa sólidas, líquidos
- Cirrose, massas tumorais, cistos pancreáticos
- Permite punções diagnósticas e terapêuticas

DIAGNÓSTICO - PARACENTESE**INDICAÇÕES**

- Investigação diagnóstica da ascite de etiologia indeterminada → 30mL
- Investigação diagnóstica de peritonite
- Alívio da dor abdominal e desconforto causados por ascite tensa
- Alívio da dispnéia causada pela elevação do diafragma em pacientes com ascite tensa

DIAGNÓSTICO - PARACENTESE**CONTRA-INDICAÇÕES**

- ✚ Distúrbios graves da coagulação
- ✚ Distensão abdominal acentuada
- ✚ Infecções de pele no local da punção
- ✚ Abdome agudo

ANÁLISE DO LÍQUIDO DE ASCITE**ANÁLISE DO LÍQUIDO DE ASCITE****Macroscopia****SEROSO**

- Mais comum
- Claro ou transparente ou amarelo-citrino (transudato)

HEMORRÁGICO

- Róseo ou seroso (neo, peritonite, TB, trombose mesentérica)

ANÁLISE DO LÍQUIDO DE ASCITE**Macroscopia****INFECTADO**

- Turvo e de odor fétido

LACTESCENTE

- Branco-amarelado, leitoso
- Quiloso → obstrução ou ruptura do ducto torácico ou dos vasos linfáticos quilíferos
- Quiliforme → células endoteliais e leucócitos em degeneração gordurosa → tumores ou aumento de lipídios

ANÁLISE DO LÍQUIDO DE ASCITE**Macroscopia****Bilioso**

- ✚ Esverdeado
- ✚ Traumas de vias biliares

Gelatinoso

- ✚ Amarelado e espesso → neoplasias

ANÁLISE DO LÍQUIDO DE ASCITE

BIOQUÍMICA:

- Albumina → gradiente de albumina soro → ascite → $>1,1$ =hipertensão portal
- Amilase → >1000 : ascite pancreática
- Colesterol
- Glicose
- pH → valor prognóstico quando $< 7,15$
- Proteínas totais → transudato $< 3,0\text{g/dl}$ → exudato $> 3\text{g/dl}$

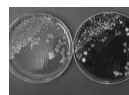
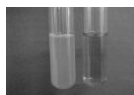
OBS: Deve-se coletar os exames da bioquímica no sangue também no momento da paracentese.

ANÁLISE DO LÍQUIDO DE ASCITE

Bacterioscópico

● Cultura:

- 50% de positividade em pacientes com >250 céls/mm³
- Alto índice de resultados falsos-negativos
- Técnica convencional → 10ml de LA inoculados em hemocultura à beira do leito → positividade de 60 a 90%



ANÁLISE DO LÍQUIDO DE ASCITE

Citopatológico:

- Alta especificidade e baixa sensibilidade
- 7% de positividade em pacientes com carcinomatose peritoneal (Guidelines)

“Guidelines” AASLD

Análise inicial do LA:

- Citológico total e diferencial
- Gradiente de albumina soro-ascite

Suspeita de infecção do LA:

- Cultura
- LDH desidrogenase láctica
- Proteínas totais
- Glicose

ASCITE - TRATAMENTO

1º passo:

- ✚ Tratar a doença de base.
- ✚ Álcool com ou sem hepatite C é a causa mais comum de ascite
- ✚ Abstinência alcoólica é importantíssima!



ASCITE - TRATAMENTO

- ✚ Repouso no leito → não é recomendado
- ✚ Dieta pobre em sódio → 1g/dia (44mEq/dia) a 2g/dia
- ✚ Diuréticos → espironolactona 100mg/dia associada ao furosemide 40mg/dia → Dose máxima de 400mg e 160 mg, respectivamente.
- ✚ Restrição hídrica:
 - 1 a 1,5l dia
 - Somente quando hiponatremia → $\text{Na} < 128$

ASCITE - TRATAMENTO**■ Paracentese de alívio**

- Reposição de 6 a 8g de albumina por litro de ascite retirado
- Quando drenagem < 5l, expansores plasmáticos são tão efetivos quanto albumina

■ Shunt de LeVeen

- Desvio portossistêmico intra hepático

ASCITE - TRATAMENTO**■ TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)**

- Stent colocado por radiologia intervencionista
- Shunt porto-cava
- Anastomose não-cirúrgica → comunicação entre um ramo portal intra-hepático e a veia supra-hepática, através do parênquima do órgão
- Objetivo → obter redução suficiente no gradiente de pressão porto hepático (GPPH) para evitar ou reduzir as complicações da HP, enquanto se mantém perfusão portal suficiente para evitar o desenvolvimento de insuficiência hepática e de encefalopatia portossistêmica (EPS).

ASCITE - TRATAMENTO**OBJETIVO:**

- Pacientes com edema → perda de 1000ml/dia
- Pacientes sem edema → perda de 500ml/dia
- Considerar encaminhamento para Transplante Hepático, especialmente quando lista de espera em torno de 12 meses

Peritonite Bacteriana Espontânea-PBE**■ INFECÇÃO DO LA**

- Maior frequência em cirrose alcoólica
- 8% dos casos
- + frequente na ascite descompensada
- Mortalidade de 30 a 95%
- 10 a 27% dos pacientes apresentam a infecção durante internação hospitalar
- 90% monobactéria → E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pneumococo
- HDA e Insuf. Renal acompanham

Peritonite Bacteriana Espontânea-PBE**Clínica:**

- Clássica: febre, dor abdominal
- Diarréia, náuseas, vômitos são comuns
- Diminuição de resposta aos diuréticos

Profilaxia: Norfloxacin 400mg 1xd

- Proteína do LA < 1g/dl → 10x maior a chance de desenvolvimento de PBE
- Hemorragia Digestiva
- PBE prévia
- Translocação bacteriana

PBE X PS**PBE**

- Proteínas totais < 1
- Glicose > 50
- Gram negativos
- LDH ascite < soro

PS

- Proteínas totais > 1
- Glicose < 50
- Anaeróbios > 80%
- LDH ascite > soro

HIPERTENSÃO PORTA

Definição:

- ↑ do Gradiente entre veia porta e veia hepática ou cava inferior → acima de 6 mmHg
- A pressão no sistema portal como em qualquer outro sistema vascular, é o resultado da interação entre o fluxo sanguíneo e a resistência vascular que se opõe a esse fluxo.
- Assim, a pressão portal pode aumentar, se houver aumento do fluxo sanguíneo portal ou aumento da resistência vascular ou de ambos.
- Como em qualquer sistema vascular → Lei de Ohm

HIPERTENSÃO PORTA

- Os fatores envolvidos no desenvolvimento e na manutenção da HP não estão completamente esclarecidos.
- Na cirrose ocorre o ↑ da resistência vascular ao fluxo portal e que o ↑ do fluxo se torna especialmente importante em fases mais avançadas

HIPERTENSÃO PORTA

- Porta → ramos D. E. E
- Ramos menores
 - Sinusóides
 - Vênulas hepáticas terminais
 - Veias hepáticas colaterais
 - Veias hepáticas (supra)
 - Veia cava inferior

HIPERTENSÃO PORTA

Classificação conforme o local:

- Pré-Hepática
- Hepática → pré-sinusoidal, sinusoidal, pós sinusoidal
- Pós- hepática

HIPERTENSÃO PORTA

- Pré e Pós Hepática
- Obstrução ao fluxo de chegada e saída do sangue
- Intra- Hepática → Patogenia complexa

HIPERTENSÃO PORTA

Pré-Hepática

- O ↑ da resistência ocorre na veia porta ou tributárias antes de alcançar o fígado
- Trombose da Veia esplênica e Veia Porta
- Estenose Congênita da Veia Porta
- Compressão extrínica da Veia Porta

Pós Hepática

- O ↑ da resistência ocorre em veias ou compartimentos vasculares que recebem o fluxo sanguíneo portal ao sair do fígado.

HIPERTENSÃO PORTA

Hipertensão Porta intra hepática:

- ⚡ Aumento da resistência, tem os sinusóides como referência, pode ser sinusoidal, pré-sinusoidal e pós sinusoidal
- Ex. Hepatopatia alcoólica
- Ocorre capilarização dos sinusóides;
- Esclerose da veia hepática terminal → pós sinusoidal
- Compressão da árvore venosa portal pelos nódulos de regeneração → pré

HIPERTENSÃO PORTA

Íntra Hepática (Pré-sinusoidal)

- 🌐 Esquistossomose
- 🌐 Fibrose hepática Congênita
- 🌐 Hipertensão portal Idiopática
- 🌐 Sarcoidose

HIPERTENSÃO PORTA

Sinusoidal

- ⚡ Aumento do volume dos hepatócitos com deposição de colágeno nos espaços de Disse
- ⚡ Cirrose Vírus B e C e cirrose alcoólica;
- ⚡ Cirrose biliar primária;
- ⚡ Deficiência de alfa 1 antitripsina;
- ⚡ Doença de Wilson, esteatose hepática aguda da Gravidez, Hemocromatose e Carcinoma hepatocelular

HIPERTENSÃO PORTA

Pós Sinusoidal

- Esclerose das veias centrolobulares
- Doença Venó oclusiva
- Hepatite Alcoólica

Pós Hepática

- Trombose Veia Cava Inferior
- Pericardite Constrictiva

HIPERTENSÃO PORTA

- ⚡ Fluxo sanguíneo do sistema porta "parece" ser determinado pela pressão das arteríolas esplânicas.

- ⚡ Arteríolas dilatadas: ↑ fluxo portal

Pressão veia porta:

- ⚡ ↑ do fluxo
- ⚡ ↑ da resistência
- ⚡ Ambos

HIPERTENSÃO PORTA

Componentes da HP:

- ↑ da resistência pelo componente orgânico
- ↑ da resistência pelo componente funcional
- Circulação hiperdinâmica

HIPERTENSÃO PORTA

AGENTES VASOATIVOS

- ◆ Óxido Nítrico (ON) → vasodilatação
- ◆ Endotelinas → ET1/ET2/ET3 → ação células estelares
→ vasoconstrição
- ◆ Outros → Glucagon e Prostaglandinas → estudo recente

HIPERTENSÃO PORTA

Consequências da vasodilatação:

- Ativação de vasoconstritores endógenos
- Retenção de sódio água
- Vasoconstrição renal

HIPERTENSÃO PORTA

Circulação Hiperdinâmica:

- ✚ ↑ do fluxo sanguíneo esplânico → dilatação arteriolar
- ✚ ↑ do débito cardíaco → hipovolemia funcional

HIPERTENSÃO PORTA

Estudos do sistema porta:

- Cateterismo do tronco celíaca
- Esplenoportografia
- Cateterismo da veia umbilical
- Portografia trans-hepática,
- Cateterismo transjugular/femoral → invasivas
- Ultrassom com doppler → não invasivas

HIPERTENSÃO PORTA

- ✚ Sangramento por Ruptura de VE:
- Mortalidade 20 - 60% (média 30%)
- Gradiente de Pressão - 12 mmHg
- Ressangramento - índices elevados - até 60% em 6 meses

HIPERTENSÃO PORTA

Tratamento medicamentoso da HDA

- ✚ Vasopressina- glipressina
- ✚ Somatostatina-octreotide

Tratamento endoscópico:

- ✚ Escleroterapia → Ligadura elástica de Varizes de esôfago

HIPERTENSÃO PORTA

COMPLICAÇÕES DO PACIENTE CIRRÓTICO RELACIONADAS COM HP

- Encefalopatia hepática
- Ascite
- PBE
- Hemorragia digestiva alta
- Síndrome hepatorenal

ENCEFALOPATIA PORTO SISTÊMICA -EPS

Patogenia Multifatorial

- Hiperamonemia
- Endógeno → desaminação dos aminoácidos → músculo, cérebro, fígado e rins
- Exógeno → origem cólon direito → proteólise alimentar → hemorragia digestiva.

ENCEFALOPATIA PORTO SISTÊMICA -EPS

- Hipermanganesemia → mais recente candidato a neurotoxina relacionada a EH.
- Em necrópsias → [] 7x maior
- Peptídeos Opióides → encontrados níveis séricos ↑ de opióides em cirróticos.
- Já se sugeriu o uso de seus antagonistas.

ENCEFALOPATIA PORTO SISTÊMICA -EPS

FATORES DESENCADEANTES

- Hemorragia digestiva;
- Coprostase;
- Sedativos;
- Ingestão excessiva de proteínas (*aporte calórico)
- Alterações eletrolíticas (diuréticos)
- Infecções

ENCEFALOPATIA PORTO SISTÊMICA -EPS

Sinais e sintomas:

- Grau 1
 - Alterações psicométricas
 - Mudanças no ciclo do sono, humor e comportamento.
- Grau 2 → Sonolência e desorientação com presença de flapping → tremor de extremidades.
- Grau 3 → Estupor ou coma com resposta a estímulos;
- Grau 4 → Coma profundo sem resposta a estímulos.

ENCEFALOPATIA PORTO SISTÊMICA -EPS

DIAGNÓSTICO

- Potenciais evocados: visual e auditivo;
- Neurorradiologia
- Testes Psicométricos;
- Amonemia

ENCEFALOPATIA PORTO SISTÊMICA -EPS

TRATAMENTO

Correção fatores desencadeantes*

- Limpeza Intestinal → evitar a coprostase, retirar restos de sangue do intestino
- Enema c/ sulfato de Mg(20g/l) 8/8horas.
- Neomicina → eliminam bactérias intestinais que liberam amoníaco pela ação da urease;

ENCEFALOPATIA PORTO SISTÊMICA -EPS

Lactulose

- Dissacarídeo sintético não absorvível
- Dose 60 a 150 ml dia/clister → Lactitol
- Aumenta acidificação do cólon, favorecendo excreção de NH₃ pelas fezes ?????
- Induz a fixação de N pelas bactérias intestinais impedindo a formação do NH₃.

SÍNDROME HEPATORRENAL

- Redução do fluxo sanguíneo renal por dano hepático severo
- Desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com doença hepática grave, na ausência de qualquer doença renal identificável
- Distúrbio renal funcional e não estrutural.
- 20% dos pacientes cirróticos com ascite e função renal normal desenvolvem SHR em 1 ano e 39% em 5 anos.
- Prognóstico ruim (sobrevida média < 2 semanas).

SÍNDROME HEPATORRENAL - CLASSIFICAÇÃO

Tipo 1

- Redução da função renal rapidamente progressiva → < 2 semanas
- Creatinina sérica > 2,5 mg/dl ou redução da depuração de creatinina de 24 horas em 50%.

Tipo 2

- Preenchem critérios diagnósticos, mas a insuficiência renal não evolui rapidamente.

SÍNDROME HEPATORRENAL – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

- Baixa taxa de filtração glomerular
- Ausência de choque, seps e em evolução, perdas hídricas, drogas nefrotóxicas
- Ausência de melhora da função renal após suspensão de diuréticos e expansão do volume plasmático
- Proteinúria < 500mg/dia, ausência de obstrução de vias urinárias ou de doença renal

SÍNDROME HEPATORRENAL – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Azotemia progressiva → ↑ uréia e creatinina
- Pressão arterial média baixa
- Insuficiência hepática e ascite de difícil controle
- Anorexia, fraqueza, fadiga, náuseas e vômitos
- Hiponatremia, osmolalidade urinária elevada

SÍNDROME HEPATORRENAL – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- ◆ Pressão venosa central
- ◆ Infusão rápida de 1.500ml de soro fisiológico ou solução colóide
- ◆ Suspensão de drogas nefrotóxicas
- ◆ Punção do líquido de ascite
- ◆ Hemodiálise não é considerada efetiva
- ◆ Transplante Hepático → Tipo 2
- ◆ TIPS

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Definição

- ◆ Em 1970 Trey e Davidson propuseram a definição original → quadro de hepatite aguda severa complicada pelo desenvolvimento rápido de encefalopatia hepática dentro de 8 sem do início da fase icterica em pacientes sem doença pré-existente do fígado
- ◆ Falência do fígado no cumprimento de suas funções específicas que leva a alterações sistêmicas importantes
- ◆ Aguda → alteração em horas ou dias da função hepática, causada por vários fatores → potencialmente reversível
- ◆ Crônica → alteração sistêmica e irreversível, que leva a comprometimento sistêmico progressivo

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Fisiopatologia falência hepática aguda

- ◆ Destruição aguda de hepatócitos
- ◆ Falta de mecanismos de compensação
- ◆ Incapacidade do órgão de cumprir com demandas metabólicas
- ◆ Falência multisistêmica

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

- ◆ São considerados doentes críticos → UTI → apresentam complicações graves → edema cerebral, sepse, distúrbios de homeostasia, sangramentos digestivos e insuficiência de outros grandes sistemas do corpo → insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória aguda, colapso cardiovascular
- ◆ Taxas de letalidade variando entre 40 e 95%

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA- ETIOLOGIA

- ◆ Identificação correta da causa → grande importância na antecipação do prognóstico e na escolha da terapêutica clínica/cirúrgica
- ◆ Hepatite B + frequente em países sub-desenvolvidos.
- ◆ EUA toxicidade por paracetamol → 38%
- ◆ Reação medicamentosa idiosincrásica → 14%
- ◆ Infecção viral aguda → 12%
- ◆ Etiologias + raras → infiltração neoplásica, doença de Wilson, lesão hepática isquêmica, hepatite auto-imune e doenças associadas a gestação → 19% dos casos sendo que 18% do total foram considerados indeterminados.

Estudo prospectivo realizado pela National Institutes of Health em 16 centros americanos.

Falência hepática aguda

Mecanismos

- **Hipoperfusão** → hepatite isquêmica → falta da irrigação sanguínea
 - Chamado "fígado de shock"
 - Não tem resposta inflamatória tóxica
 - Falta de irrigação lesiona a célula → aporte nutritivo
- **Sepsis, IAM**
 - Toxicidade celular direta
 - Imunológicos → auto anticorpos, citocinas inflamatórias

Falência hepática aguda

Toxicidade celular direta

- Acetaminofeno → paracetamol → doses tóxicas produzem espécies reativas citotóxicas como o N-acetil-p-benzoquinoneimida (NAPQI)
- Esgotamento de vias antioxidantes por saturação → glutatona
- Stress oxidativo → dano celular como consequência do processo

Falência hepática aguda

Alcool

- ✚ Lesão celular direta → citotoxicidade
- ✚ Saturação da enzima alcool desidrogenase favorece o processo

Falência hepática aguda

2 opções:

Reversibilidade

Morte

- ✚ Cronificação do processo leva ao dano permanente funcional estrutural

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Fisiopatologia clínica

Correlação clínica da falha hepática crônica

Problemas de:

- ✚ Biossíntese
- ✚ Metabolismo energético
- ✚ Depuração de substâncias
- ✚ Armazenamento

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Biossíntese e armazenamento:

- Albumina e globulinas → edema, ↓ pressão oncótica, falta de transporte de solutos e nutrientes
- Fatores de coagulação → hemorragias
- Ferro → anemia
- Glicogênio → hipoglicemia
- Lípidos → dislipidemia

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

- ✚ Depuração → bilirubina e tóxicos, amônia, hormônios → encefalopatia hepática
- ✚ Alteração de rotas metabólicas importantes → aminoácidos, proteínas e Uréia
- ✚ Perda de substâncias antioxidantes → dano endotelial, vasodilatação

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – QUADRO CLÍNICO

- 📌 Série de sinais e sintomas:
- 📌 Anorexia, náusea, astenia e fadiga, febre, mal-estar geral e mialgia
- 📌 Hepatoesplenomegalia dolorosa com ascite volumosa são ocasionalmente notadas antes da icterícia em pacientes com trombose de veias cava inferior ou supra-hepáticas (Budd-Chiari).

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

- 📌 Elevações variáveis de transaminases
- 📌 Hiperbilirrubinemia direta e/ou indireta
- 📌 Hipoprotrombinemia
- 📌 Amônia sérica → implicada na gênese da encefalopatia hepática, seus níveis séricos se correlacionam mal com o estado clínico do indivíduo e não apresentam valor prognóstico aparente → Casos de esteatose

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – ALTERAÇÕES METABÓLICAS

- 📌 Hipoglicemia por ↓ do débito hepático de glicose devido a depleção dos estoques de glicogênio e ↓ da capacidade de gliconeogênese.
- 📌 ↑ de ácidos graxos livres no plasma e ↓ da relação sérica de aminoácidos ramificados / aromáticos
- 📌 Acidose metabólica severa pode ser encontrada com acúmulo significativo de ácido láctico devido a ↓ da capacidade de detoxificação hepática e ↑ de produção por déficit de oxigenação tecidual

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – ALTERAÇÕES METABÓLICAS

- 📌 Hipoalbuminemia marcante com redistribuição significativa da água extra-celular e formação de edema tecidual significativo
- 📌 Outras proteínas séricas de síntese hepática como transferrina, globulina ligadora de tireotoxina (TBG), transtiretina e a globulina ligadora do retinol (RBP) também encontram-se em valores ↓ ainda que o significado clínico destas alterações seja obscuro.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA - TRATAMENTO

- 📌 Objetivo → correção dos distúrbios fisiológicos e normalizar a homeostasia sistêmica.
- 📌 Farmacocinética e farmacodinâmica podem ↑ o risco de toxicidade e reações adversas
- 📌 Antídoto + utilizado → N acetil-cisteína em casos de intoxicação por paracetamol, tetracloreto de carbono e tricloroetileno → repõe as reservas redutoras de glutatona hepático protegendo o tecido contra dano por radicais livres, incluindo o metabólito tóxico do paracetamol (N acetil-parabenzoquinoida)

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA - TRATAMENTO

- 📌 Hipermetabolismo com BN - e consumo muscular significativo devido a ↓ da capacidade de gliconeogênese pelo fígado
- 📌 Desnutrição protéico-calórica está associada a disfunções do sistema imunológico e prejuízo no reparo e cicatrização tecidual com ↑ da susceptibilidade a infecções
- 📌 Aporte protéico ideal deve ser administrado conforme a avaliação constante do estado clínico-metabólico → hiperamonemia com evolução encefalopatia hepática
- 📌 Recomendação → 0,8g/Kg/dia e gradualmente elevado conforme aceitação

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA - TRATAMENTO

- ✚ Hipoglicemia pela redução do débito hepático de glicose
- ✚ Aporte nutricional precoce é fundamental com monitorização níveis glicêmicos → a cada 2-4 horas
- ✚ Harris-Benedict ou calorimetria indireta → 35 a 40 Kcal/Kg/dia.

COLESTASE

- Incapacidade da Bile Atingir o Duodeno
- Evento Patológico entre Hepatócito e Ampola de Vater

Classificação:

- Extra-Hepática:
- ✚ Cálculo colédoco
- ✚ Estenose Benigna ducto biliar
- ✚ Carcinoma Pâncreas

COLESTASE

Patogenia

- ✚ Alteração da membrana e citoesqueleto dos hepatócitos
→ Fármacos, Hormônios ou Sepses
- ✚ Alterações em Transportadores de Membrana → Endotoxinas

COLESTASE

Histopatologia:

- ✚ Macroscopia → Fígado aumentado, esverdeado
- ✚ Microscopia:
 - Zona 3 → Estase de Bb em hepatócitos, células de Kupffer e canaliculos
 - Zona 1 → Proliferação ductular

COLESTASE

Manifestações Clínicas:

- Prurido → Retenção de ácidos biliares?
- Má-absorção → ADEK
- Esteatorréia
- Fadiga → 70 a 80% colestase crônica
- Deposição de colesterol → Xantomas e Xantelasmas

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

- ♦ Intervenções dietéticas melhoram o estado nutricional em pacientes com doença hepática
- ♦ ↓ complicações, as hospitalizações e seus custos e melhoram a qualidade de vida.
- ♦ Fornecimento de terapia nutricional específica → enteral/parenteral → melhora alguns parâmetros de função hepática em doentes graves descompensada.
- ♦ Não se pode concluir que a terapia nutricional ↓ a mortalidade desses pacientes ou reverte o avanço da doença

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

- Consequências metabólicas do comprometimento da função hepática, com ou sem ingestão de álcool, sobre o metabolismo protéico-energético devem ser impreterivelmente revistas
- Pacientes com cirrose hepática apresentam DPE caracterizada por depleção dos estoques de gordura e/ou massa muscular
- Causas da DPE → déficit de ingestão de substratos energéticos → CHO e LIP.
- Anorexia e náusea ocorrem com frequência de 87% e 55%, respectivamente

Campillo B, et al Short-term changes in energy metabolism after 1 month of a regular oral diet in severely malnourished cirrhotic patients. Metabolism 1995;44:765-70.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

- Além da ↓ da ingestão alimentar há também má digestão e má absorção, por deficiências pancreáticas e biliares → 26%
- Hipermetabolismo, como causa da DPE → não há consenso na literatura → VERBOEKET van de VENNE et al. observaram ↑ significante na TM de repouso de pacientes cirróticos → tanto pelo peso corpóreo, como de massa livre de gordura.
- Por outro lado, vários autores mostraram que esses pacientes apresentam GE de repouso semelhante ao de controles saudáveis, em relação ao peso e quando referido à massa corpórea magra o gasto energético é acima do normal

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

- Os pacientes cirróticos "parecem" ter depleção de glicogênio hepático e muscular por apresentarem alteração na sua síntese → a oxidação de glicose está ↓, o que ↑ a dependência à gordura como substrato energético
- No jejum de curta duração, as necessidades energéticas provenientes da gordura são de 70%, ou seja, 30% superiores às dos indivíduos normais.
- Isso sugere a pouca adaptabilidade do cirrótico ao jejum, passando rapidamente à oxidação lipídica em função da brevidade da fase glicogenolítica
- O grau de intolerância à glicose é variável de 57% a 80%, e a incidência de diabetes mellitus 10 a 40%

WEN, O.E et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. J Clin Invest 1983;72:1821-32.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

- Grande prevalência de depleção protéica visceral, ocorre pelos baixos níveis das proteínas plasmáticas → unanimidade na literatura → pois o fígado é responsável pela síntese da maioria como albumina, transferrina, transtiretina (TTR), proteína ligadora do retinol (RBP), lipoproteínas, fatores de coagulação, etc.
- A albumina sérica é utilizada no cálculo do escore de gravidade da insuficiência hepática

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MV, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-9.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

- Agravamento é caracterizado pela menor metabolização dos aminoácidos aromáticos e sulfurados → produtos neurotransmissores e mercaptanas → encefalopatia hepática.
- Mercaptanas são produtos da metabolização da metionina pelas bactérias intestinais
- Acúmulo no cérebro de neurotransmissores verdadeiros (serotonina) ou falsos (tiramina e octopamina), é consequência da maior passagem de seus precursores (triptofano e fenilalanina) pela barreira hematoencefálica.

Capacci MLL, Silva AT. Insuficiência hepática: fisiopatologia, manejo e papel da nutrição parenteral. In: Riella MC, editor. Suporte nutricional parenteral e enteral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p.108.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

- Contribui para esse transporte a ↓ dos níveis plasmáticos dos AACR → leucina, isoleucina e valina → provocada pela subnutrição protéica e hiperinsulinismo, comum nos pacientes cirróticos, promovendo maior captação dos AACR pelo músculo, ↓ suas [] plasmáticas.
- Havendo menor competição dos AACR com o triptofano para entrada no cérebro, ↑ a produção de serotonina cerebral

Fanelli FR, et al. Anorexia associated to chronic illnesses: new pathogenic and therapeutic insights. Rev Bras Nutr Clin 1995;10:101-6.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

- A dificuldade hepática na metabolização da amônia em uréia e a alteração dos seus níveis no sangue e urina são indicadores mais precoces da insuficiência hepática.
- Hiperamoniemia é considerada a causa principal de encefalopatia hepática em aproximadamente 90% dos casos.

Butterworth RF. Pathogenesis and treatment of portal-systemic encephalopathy. Dig Dis Sci 1992;37:321.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Tópicos importantes na avaliação nutricional

- ♦ Realizar uma boa anamnese alimentar para detectar distúrbios alimentares bem como deficiência na ingestão de micronutrientes
- ♦ Verificar presença de outras doenças → DM, doença renal, etc
- ♦ Avaliação subjetiva global
- ♦ Métodos bioquímicos → cuidado com a albumina.
- ♦ Métodos antropométricos → IMC, pregas, bia.
- ♦ Cuidado → ascite / edema

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

ENERGIA

- 🔊 EM GERAL → 25-35 Kcal/kg/peso atual → descontar edema/ascite
- 🔊 Evitar Harris Benedict
- 🔊 HEPATITE AGUDA OU CRÔNICA → 30 – 40 Kcal/Kg/dia
- 🔊 CIRROSE COMPENSADA OU DESCOMPENSADA → 30 – 40 Kcal/Kg/dia
- 🔊 DESNUTRIÇÃO → 30 – 50 kcal/Kg/dia
- 🔊 COLESTASE → 30-40 kcal/Kg/dia
- 🔊 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA → 25 – 40 kcal/Kg/dia

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

LIPÍDIOS

- 🔊 Até 30%

CARBOIDRATOS

- 🔊 50-60%
- 🔊 Preferir de absorção lenta
- 🔊 Restringir CHO simples se houver intolerância / resistência à insulina
- 🔊 Fibras – cuidado com restrição hídrica

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

PROTEÍNAS

- 🔊 Hepatite aguda ou crônica → 1,0 - 1,5 g/kg/dia
 - 🔊 Cirrose compensada ou descompensada → 1,0 - 1,5 g/kg/dia
 - 🔊 Desnutrição → 1,0 – 1,8 g/kg/dia
 - 🔊 Colestase → 1,0 – 1,5g/kg/dia
 - 🔊 Encefalopatia hepática grau 1 ou 2 → 0,5 – 1,2 g/kg/dia
 - 🔊 Encefalopatia hepática grau 3 ou 4 → 0,5 g/kg/dia
- IMPORTANTE - ENCEFALOPATIA HEPÁTICA: trocar a proteína animal pela vegetal, rica em aminoácidos ramificados.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Micronutrientes

- Suplementar zinco e vitamina a
- Suplementar complexo B → alcoolista
- Ferro na presença de anemia ferropriva
- Restringir ferro se houver hemocromatose → ↑ de ferro sanguíneo
- Restrição de Na → se edema e ascite
- Hospitalizado → restrição severa → 250 a 500 mg/d de sal de adição
- Não hospitalizado → restrição leve → 2,5g/d de Na

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

RESTRICÇÃO HÍDRICA

- ✚ Se o Na sérico for menor que 125-120 mEq/L → verificar a prescrição médica → Em geral restringe-se 1L/dia

VESÍCULA BILIAR

- ✚ Não é considerada glândula pois não produz nenhuma substância, apenas modifica a composição da bile nela estocada.
- ✚ É um órgão oco de estrutura sacular em forma de pêra preso a superfície inferior do fígado que “desemboca” por meio do ducto cístico, conectando-se aos ductos hepáticos comum para formar o colédoco

VESÍCULA BILIAR

FUNÇÃO DA VESÍCULA BILIAR

- ✚ Hepatócitos e células caniculares produzem bile continuamente.
- ✚ A medida que é produzida pelo fígado a bile flui pelos canalículos biliares para a vesícula biliar → armazenamento
- ✚ Durante períodos interdigestivos, a vesícula pode permanecer cheia por estar relaxada e o esfíncter de Oddi fechado.
- ✚ Quando não existe gordura na refeição, ela esvazia-se precariamente e quando a quantidade de gordura é suficiente é esvaziada em uma hora.

VESÍCULA BILIAR

Excreção da bile pela vesícula biliar para o duodeno

- ✚ A bile é constituída por sais biliares, eletrólitos, bilirrubina, colesterol e outras gorduras → ↑ a solubilidade do colesterol, das gorduras e das vitaminas dos alimentos gordurosos, facilitando a sua absorção pelo organismo.
- ✚ A contração da vesícula biliar e a ejeção da bile, começa a um período aproximando de 30 minutos após a ingestão alimentar.
- ✚ O principal estímulo é a CCK que exerce 2 efeitos simultâneos:
 - ✚ Contração da vesícula biliar
 - ✚ Relaxamento do esfíncter de Oddi.
- ✚ Quando o alimento atinge o intestino delgado esses mecanismos agem para promover o esvaziamento do conteúdo da vesícula biliar no lúmen intestinal

VESÍCULA BILIAR

Mecanismos da CCK

- ✚ A CCK secretada pela mucosa duodenal, em resposta à gordura e outras substâncias presentes no quimo, chega a vesícula trazido pelo sangue, fazendo com que ocorra a contração da parede muscular da mesma, provocando simultaneamente o relaxamento do esfíncter de Oddi.
- ✚ No lúmen intestinal a bile começa imediatamente sua ação emulsificadora sobre as gorduras.

VESÍCULA BILIAR

Função da bile na emulsificação das gorduras

- ✚ A principal função dos ácidos biliares e da fosfatidilcolina presentes na bile é a emulsificação da gordura → ↓ a tensão superficial de suas moléculas
- ✚ A peristalse faz com que as gorduras se quebrem em gotículas menores denominadas micelas, de maneira a permitir as ações das lipases, sobre suas superfícies.

Cálculos

- São acúmulos de cristais que se depositam no interior da vesícula biliar ou nas vias biliares → condutos biliares.
- Quando localizam-se na vesícula biliar → colelitíase.
- Quando localizam-se nas vias biliares → coledocolitíase.
- Mais comuns em mulheres

COLELITÍASE E COLICISTITE

- Colelitíase é a formação de cálculos dentro da vesícula biliar
- São compostos geralmente de colesterol, cálcio, bilirrubina e sais inorgânicos.
- Podem obstruir a passagem da bile, gerando cólica da vesícula biliar.
- Colecistite é a inflamação da vesícula biliar, a presença de gordura no intestino delgado estimula a vesícula biliar a contrair liberando a bile.
- Quando existem cálculos ou inflamação, esta contração se torna dolorosa.

FATORES DE RISCOS

- Obesidade
- Dieta ocidental
- Predisposição genética.
- EUA 20% dos Δ com + de 65 anos apresentam cálculos biliares.
- Porém, a maioria nunca chega a apresentar problemas.
- Anualmente, mais de meio milhão de Δ são submetidos à cirurgia de remoção da vesícula biliar, a maioria devido ao fato dos cálculos biliares causarem problemas.

SINTOMAS

- Assintomática durante longos períodos, principalmente quando eles permanecem na vesícula biliar.
- Raramente os cálculos grandes podem provocar erosão gradativa da parede da vesícula biliar e penetrar no intestino delgado ou no intestino grosso, onde podem causar uma obstrução intestinal → oclusão ileo biliar ou íleo paralítico
- Podem circular pelos condutos e atingir o intestino delgado sem qualquer incidente ou podem permanecer nos condutos sem obstruir o fluxo biliar ou causar sintomas.

COMPLICAÇÕES

- Iniciam com empiema → (*abscesso*), gangrena → *necrose da parede* e finalmente perfuração da vesícula

Colecistite Enfisematosa

- Deve ser suspeitada quando há gás na luz ou principalmente na parede da vesícula biliar, usualmente na ausência de cálculos.
- Mais comum em diabéticos e idosos.
- Infecção por germes produtores de gás, sobretudo *Clostridium perfringens*
- Indicação imediata de Colecistectomia.

TRATAMENTO

- O tratamento das doenças da vesícula biliar implica no alívio dos sintomas e na remoção da obstrução.
- A remoção cirúrgica dos cálculos ou da própria vesícula biliar é o tratamento mais utilizado para obstrução aguda ou para inflamação crônica da vesícula biliar

DIETOTERAPIA

- ✿ Está relacionado com a restrição da ingestão de gordura para prevenir a contração e, conseqüentemente a dor.
- ✿ Nos ataques agudos da vesícula, poderão ser fornecidos líquidos e eletrólitos por via endovenosa, para repor as perdas causadas pelos vômitos e dar descanso a vesícula.
- ✿ Dieta hipolipídica, o leite desnatado é utilizado como fonte de proteína, bem como os sucos não ácidos e gelatina são dados como fonte de carboidratos e proteínas

DIETOTERAPIA

- ✿ O enriquecimento da dieta se faz com alimentos simples já que será restrita alimentos mais elaborados, ricos em gorduras e formadores de gases.
- ✿ Condimentos e alimentos muito temperados serão também eliminados já que causam distensão e ↑ o peristaltismo intestinal o que irrita a vesícula biliar

CARACTERÍSTICAS DA DIETA

- ✿ Vct: de acordo com as necessidades individuais
- ✿ Prot: 10 a 15% de alto valor biológico , já que as convencionais causam maior desconforto da vesícula devido a gordura.
- ✿ CHO:50 a 55% observar tolerância individual.
- ✿ Lip: 20 a 25% respeitando a tolerância bem como após cirurgia deverá ser restrita por alguns meses.