



O Percurso Clínico da Hepatite em Evolução para Cirrose (*The Clinical Course of Hepatitis in Evolution to Cirrhosis*)

Isabella Roland Volpini Furquim

Médica, Residente em Clínica Médica pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Limeira – ISCML

Guilherme Teixeira Leão

Médico pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)

Vanessa Maia Campelo

Médica pela UNICHRISTUS

Article Info

Received: 1 January 2025

Revised: 4 January 2025

Accepted: 4 January 2025

Published: 4 January 2025

Corresponding author:

Isabella Roland Volpini Furquim

Médica, Residente em Clínica Médica pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Limeira – ISCML

isabellarolandvolpini@gmail.com

Palavras-chave:

Fibrose hepática; inflamação;
saúde pública.

Keywords:

Liver fibrosis; inflammation;
public health.

This is an open access article
under the CC BY license
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)



RESUMO (POR)

As hepatites virais são enfermidades provocadas por diferentes agentes etiológicos, com tropismo primário pelo fígado, que apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais distintas. A cirrose hepática é o estágio terminal das enfermidades que geram lesão hepática crônica. Esta possui vários desencadeantes, mas as hepatites virais se destacam, principalmente a hepatite C. Logo, o seguinte estudo objetivou descrever de modo narrativa os principais aspectos vinculados para esse desfecho clínico.

ABSTRACT (ENG)

Viral hepatitis is a disease caused by different etiological agents, with primary tropism for the liver, which presents distinct epidemiological, clinical and laboratory characteristics. Liver cirrhosis is the terminal stage of diseases that cause chronic liver damage. This has several triggers, but viral hepatitis stands out, especially hepatitis C. Therefore, the following study aimed to describe in a narrative manner the main aspects linked to this clinical outcome.

INTRODUÇÃO / INTRODUCTION

A hepatites do tipo virais são muito prevalentes de modo global, sendo determinantes ao desenvolvimento das hepatites agudas, etiologias de cirrose e recomendações de transplante hepático³.

A cirrose de qualquer etiologia aumenta o risco de carcinoma hepatocelular. Em portadores de hepatite B, o CHC pode se manifestar em indivíduos sem cirrose, pelo caráter oncogênico do vírus. Já na hepatite C, o risco de desenvolver CHC acontece apenas quando há cirrose¹.

O seguinte artigo objetivou descrever acerca dos caracteres clínicos da hepatite e da cirrose, justificando o modo como a primeira mencionada pode evoluir para cirrose.

METODOLOGIA / METHODS

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa, adequado para debater acerca do percurso clínico da hepatite em evolução para cirrose. É composto por uma análise abrangente da literatura, a qual o método baseou-se por ser uma análise bibliográfica, foram recuperados artigos indexados nas bases de dados do PubMed, Lilacs, SciELO, Latindex e demais literaturas pertinentes a temática, durante o mês de janeiro de 2025, tendo como período de referência os últimos 15 anos.

Foram utilizados os termos de indexação ou descritores: cirrose hepática, hepatite crônica, inflamação isolados ou de forma combinada. O critério eleito para inclusão das publicações era ter as expressões utilizadas nas buscas no título ou palavras-chave, ou ter explícito no resumo que o texto se relaciona aos aspectos vinculados a temática em questão. Os artigos excluídos não continham o critério de inclusão estabelecido e/ou apresentavam duplicidade, ou seja, publicações restauradas em mais de uma das bases de dados. Também foram excluídas dissertações e teses. Após terem sido recuperadas as informações-alvo, foi conduzida, inicialmente, a leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, foi realizada a leitura completa dos 20 textos. Como eixos de análise, buscou-se inicialmente classificar os estudos quanto às particularidades da amostragem, delimitando aqueles cujas amostras são dos aspectos fisiopatológicos do transtorno e aqueles cujas amostras são dos efeitos colaterais de cada classificação e os acometimentos clínicos. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos, bem como a observação das características gerais dos artigos, tais como ano de publicação e língua, seguido de seus objetivos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia utilizada, resultados obtidos e discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO / RESULTS AND DISCUSSION

MajorA busca dos artigos que compuseram este estudo identificou 155 referências a respeito do tema nas bases de dados referidas, das quais 16 publicações foram incluídas na revisão. Entre os estudos selecionados, 14 artigos são de abordagem teórica, 1 apresenta desenho transversal, dois artigos tratam de um estudo de caso. Observou-se a prevalência de publicações na língua inglesa, representando 84% do total, quando comparada às línguas espanhola (9,6%) e portuguesa (6,4%).

A cirrose condiz o estágio terminal das enfermidades que geram lesão hepática crônica. Na cirrose, independentemente da etiologia, existe fibrose hepática e desordem do parênquima hepático, com nódulos de hepatócitos em regeneração envoltos por septos fibrosos⁵.

É uma condição considerada irreversível em estágios avançados, a qual o transplante hepático é a única opção terapêutica. Em algumas condições, como na hemocromatose e

na doença de Wilson, a exclusão do fator agressor pode reverter uma cirrose em fase inicial de desenvolvimento. A estrutura do fígado cirrótico é a mesma, independentemente da etiologia⁹.

A prevalência da doença é estimada em 4,5% a 9,5%, equivalente a aproximadamente 100 milhões de indivíduos com cirrose no mundo. A cirrose hepática pode ser causada por várias condições. Os principais determinantes de cirrose são: hepatite C, doença hepática alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica. No seguinte estudo, será dissertado acerca da influência das hepatites virais para o desenvolvimento da cirrose¹⁰.

Hepatites A

É desencadeada pelo vírus HAV, que compõe a família Picornaviridae. O destaque acerca da transmissão incidi por via fecal-oral, isto é, através da ingestão de água ou alimentos infectados, ou proximidade interpessoal. Nesse contexto, a hepatite A é mais prevalente em países com condições sanitárias precárias e em regiões subdesenvolvidas. O HAV é resistente ao pH estomacal ácido, sendo absorvido pelo intestino e encaminhado para o fígado pelos vasos portais. No interior do fígado, o vírus replica-se nas células hepáticas, a qual é liberado na bile e eliminado nas fezes, propiciando a disseminação fecal-oral. O ser humano é o único hospedeiro, o HAV pode perdurar em fezes secas e em temperatura ambiente. Independente de não gerar danos diretos aos hepatócitos, a reação imune do organismo ao vírus é o responsável pelo dano celular hepático. Contudo, indivíduos previamente recuperados da hepatite A podem doar sangue⁷.

Os portadores de hepatite A podem manifestar aparições clínicas distintas. Majoritamente, o quadro oligo ou assintomático, enquanto outros manifestam sintomas inespecíficos que indicam um quadro de infecção respiratória viral ou gastroenterite, ou ainda podem manifestar sintomas típicos de um quadro colestático, icterícia, prurido, colúria e acolia fecal³.

Geralmente, crianças não desenvolvem a sintomatologia típica da enfermidade, os quais são mais comuns em adultos. A icterícia, é vista em cerca de 70% dos adultos, mas é rara em crianças abaixo de 6 anos. Nas gestantes, a hepatite A tem sido associada a casos de parto prematuro⁹.

Na fase prodromica da doença, que geralmente perdura em torno de 1 semana, os pacientes podem manifestar sintomas virais inespecíficos. Nesse período, é comum a ocorrência de fadiga, mal-estar, náuseas, vômitos, inapetência, alterações do paladar e do olfato, dores articulares e musculares, cefaleia, fotofobia, faringite, tosse, coriza e febre. Esses achados clínicos costumam incidir de 1 a 2 semanas antes do aparecimento da icterícia. A febre é mais prevalente nas hepatites A e E, sendo menos comum nas infecções pelos vírus B e C⁵.

Após, fase icterica (colestática), o paciente manifesta icterícia, junto de prurido, acolia fecal e colúria. Durante essa fase, geralmente há uma melhora dos sintomas da fase prodromica, exceto pela possibilidade de perda ponderal. O auge da icterícia ocorre em cerca de duas semanas. A hepatite A não cronifica e tem ótimo prognóstico. Cerca de 85% dos pacientes com HÁ

têm recuperação completa em 2 a 3 meses, os outros recuperam-se completamente em 6 meses³.

Hepatite B

Cerca de um terço da população foi exposta ao vírus da hepatite B (HBV), com distintas dispersões continentais e com grande percentual de cronificações e óbitos anuais⁵.

O HBV é um vírus oncogênico, ou seja independente da existência de fibrose avançada e cirrose, é potencial para ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC) em portadores de infecção crônica. Sendo elevado em episódios patológicos de longa data e alta viremia⁷.

O vírus da hepatite B (HBV) contém tropismo pelas células hepáticas e, mediante proximidade com a superfície dos hepatócitos, é internalizado, migra para o núcleo celular e liga-se ao DNA do hospedeiro. Posteriormente, a replicação viral ocorre no núcleo celular. Justificando, que apesar da hepatite ser tratada, o genoma viral permanecerá ligado ao DNA do infectado, com risco de reativação mediante gatilhos. Nesse contexto, a presença de anti-HBs positivo com negativação do HBsAg condiz a cura espontânea da hepatite B⁸.

O HBV é um vírus da família Hepadnaviridae, constituído por DNA (HBV-DNA) revestido por 2 camadas. Destaque por ser o único vírus de hepatite cujo genoma é feito por DNA. A camada externa possui o antígeno “s” da superfície (HBsAg) e a camada interna é o chamado core, ou antígeno “c”. Ademais, têm outra proteína ligada ao core, que está presente no sangue quando há replicação viral, o antígeno “e” (HBeAg)⁸.

O vírus da hepatite B é transmitido por via parenteral, isto é, exposição do sangue ou fluidos corporais contaminados. Sendo maior risco mediante portadores de alta carga viral, HBeAg positivos. Os meios de contágio podem ocorrer por via sexual, perinatal (transmissão vertical), percutânea, através de objetos perfurocortantes contaminados, por transfusão de sangue e hemoderivados ou, ainda, de forma menos importante, pelo contato interpessoal (transmissão horizontal), quando há exposição de lesões cutaneomucosas a fluidos contendo HBV. O contágio horizontal é mais comum em crianças¹¹.

O HBV é um vírus resistente e pode permanecer viável em superfícies por longos períodos, até 7 dias. Destarte, o contato com áreas contaminadas também é um possível contágio¹⁵.

O início sintomatológico da infecção aguda, é possível detectar na corrente sanguínea, além do HBV-DNA, o HBsAg, o anti-HBc e aumento das enzimas hepatocelulares. Posteriormente, a exposição ao HBV, a evolução da infecção é variável, podendo ser assintomática, aguda e autolimitada, evoluir para hepatite fulminante ou ainda cronificar, com risco de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC)¹⁴.

A progressão para hepatite B crônica é mais provável quanto mais precoce for a infecção, ou seja, quando a contaminação incide no período neonatal, há um risco de cronicidade que chega a 90% a 95%. Entretanto, quando ocorre na vida adulta, apenas 5% a 10% dos indivíduos experimentarão a doença crônica. O risco de cronificação é associado a faixa etária em que ocorreu a infecção e não com a via de transmissão⁴.

A hepatite B não necessariamente desenvolve a cirrose. Mas, é o principal tipo de hepatite responsável por levar à cirrose por meio de um processo gradual de inflamação e cicatrização do fígado¹⁵.

O processo de infecção e inflamação ocasionado pela invasão viral da hepatite B infecta o fígado, gerando inflamação e injúrias às células hepáticas. O sistema imune do corpo luta para exterminando viral, contudo esse é o destaque para resultar em mais danos às células hepáticas. Assim, o fígado atua na restauração dos agravos, formando tecido cicatricial. Este produto, chamado fibrose, pode se acumular ao longo do tempo. Em casos da inflamação e a cicatrização perpetuarem, o tecido cicatricial pode se tornar tão extenso que impossibilita a funcionalidade hepática, condição denominada de cirrose¹¹.

Hepatite C

Condiz a uma infecção comum na prática clínica, sendo uma das principais etiologias de cirrose hepática e recomendação de transplante hepático. Em razão do potencial de risco a saúde pública, desde 1996, todas as hepatites virais são doenças de notificação compulsória. Todos os casos confirmados devem ser notificados ao SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) em até sete dias¹².

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus de RNA, da família Flaviviridae, com transmissão parenteral. É pouco comum a hepatite C manifestar-se como uma hepatite aguda sintomática, o que ocorre em menos de 20% dos infectados. Desses, apenas 25% apresentam a forma icterica. É mais possível identificar esse vírus já na fase crônica. Ressaltando que essa é a hepatite viral que mais croniciza, o que acontece com até 80% dos pacientes¹⁴.

O acometimento infeccioso pelo HCV, e a progressão para insuficiência hepática aguda é muito raro. Existem estudos que advogam que, nos poucos casos em que ocorre, geralmente é a insuficiência hepática se dá pela associação (coinfecção) do HCV com o HIV e/ou com o vírus da hepatite B¹⁵.

A possibilidade de progressão para cirrose hepática depende de inúmeros fatores, tanto do hospedeiro quanto do vírus. Em casos de pacientes etilistas ou com coinfeção com HIV, esse risco é bem maior¹².

A hepatite C também é um fator de risco para o surgimento do carcinoma hepatocelular (CHC). Em contraste a hepatite B, isso ocorre apenas quando há fibrose avançada ou cirrose, com o risco variando entre 1% a 5% ao ano¹⁴.

A hepatite C crônica, cerca de 30% dos pacientes podem progredir até cirrose hepática. Essa progressão costuma ser gradual, em décadas, mas pode ser veloz mediante coinfeção com HIV e hepatite B, em pacientes em uso de imunossupressor, em pacientes com diabetes e resistência insulínica, etilistas e portadores de hepatopatia gordurosa não alcoólica. Na existência de fibrose avançada e cirrose hepática instalada, há potencial de surgimento do carcinoma hepatocelular, neoplasia maligna primária do fígado mais comum, com prognóstico ruim e alta mortalidade¹⁶.

Estima-se que o risco seja de 1% a 5% ao ano e os pacientes devem manter vigilância, com ultrassonografia de abdome e dosagem de alfafetoproteína a cada seis meses¹³.

A hepatite C eleva em até 70% o risco de diabetes mellitus. Os principais fatores de risco para o surgimento desse tipo de diabetes em pacientes com hepatite C são: idade, maior grau de fibrose, obesidade e história familiar de diabetes mellitus. A terapêutica adequada da hepatite C relaciona-se à redução da incidência de diabetes mellitus¹⁴.

A existência de diabetes mellitus em pacientes com hepatite C associa-se a um risco aumentado de progressão para hepatopatia crônica, fibrose e cirrose, além disso, parece aumentar o risco de encefalopatia hepática, carcinoma hepatocelular e infecções bacterianas¹³.

Acerca da sorologia da hepatite C, existe apenas um anticorpo, o anti-HCV. Esse anticorpo surge quando o indivíduo entra em contato com o vírus da hepatite C (HCV) e não confere imunidade, ou seja, uma vez curado da hepatite C, após tratamento ou espontaneamente, o paciente pode ser novamente contaminado, mesmo com anti-HCV positivo¹⁴.

Hepatite D

A hepatite D ocorre exclusivamente em indivíduos com hepatite B. Na coinfecção (infecção simultânea dos dois vírus), os pacientes, geralmente, apresentam-se com hepatite aguda benigna e 95% dos casos evoluem com recuperação espontânea e completa¹⁰.

A evolução para hepatopatia crônica ou hepatite fulminante ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes coinfetados. A coinfecção eleva de 1% para 5% a incidência de hepatite fulminante em indivíduos com hepatite B⁹.

Na superinfecção (infecção pelo vírus D em indivíduo previamente infectado pelo vírus B), os casos são mais graves cursam com pior prognóstico. A insuficiência hepática aguda pode ocorrer em até 20% dos casos e a cronificação ocorre em até 79% dos pacientes. Essas complicações ocorrem porque a pré-existência do vírus da hepatite B eleva muito a replicação do vírus da hepatite D⁶.

A infecção pelo vírus D pode ocorrer em dois cenários, sendo a coinfecção, isto é a infecção pelos vírus da hepatite B e hepatite D ocorre simultaneamente. A superinfecção a infecção pelo vírus da hepatite D ocorre em indivíduo já infectado pelo vírus da hepatite B⁵.

A história natural dessa doença não é padronizada. Existem pacientes que podem apresentar-se assintomáticos, enquanto outros apresentam sinais e sintomas típicos de uma hepatite viral aguda: febre, icterícia, mal-estar, náuseas, vômitos e colúria. Os casos mais graves podem evoluir com cirrose e hepatocarcinoma⁵.

A febre de Lábrea é uma forma grave de hepatite D, associada à alta mortalidade. Nesses casos, temos hepatite fulminante e uma forma ictero-hemorrágica que evolui com necrose hepatocelular e células em mórlula (células com infiltração gordurosa) no exame histopatológico⁷.

CONCLUSÃO

Acerca das informações expostas nesse estudo, pode se elucidar que as hepatites vírais, com enfoque na hepatite C são potenciais para o desenvolvimento de cirrose. Nesse contexto, é imprescindível o diagnóstico precoce e intervenções adequadas, com a finalidade de evitar quadros de cronificação da hepatite e evitar desfechos terminais.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1989; 24:269.
2. Barbero-Villares A, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, Taxonera C, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. Scand J Gastroenterol 2012; 47:575.
3. Bittencourt, PL.; Zollinger, CC.; Coelho, HSM. Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia. Barueri-SP: Manole, 2014.
4. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? N Engl J Med 2001; 344:452.
5. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. Ann Intern Med 2013; 158:807.
6. Dooley, J.S. et al. Sherlock's diseases of the liver and biliary system. Hoboken: John Wiley & sons, 2018.
7. Faria, R; Santos, J; Almeida, P; Banza, MJ. Cirrose hepática revisitada – a propósito de um caso clínico. Jornal Português de Gastroenterologia 2012; 19(4): 209-214.
8. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology 1983; 3:928.
9. Ge OS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. J Hepatol 2014; 60:643.
10. Golzman, L.; Shafer, A. Cecil Medicina. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
11. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 2006; 74:756.
12. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. Gut 2015; 64:830.
13. Kasper, DL. Et al. Medicina Interna de Harrison. Porto Alegre: AMGH, 2017.
14. Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. Q J Med 1990; 76:675.
15. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2006; 44:462.
16. Zaterka, S.; Eisig, N. Tratado de gastroenterologia: da graduação a pós-graduação. São Paulo: Editora Atheneu, 2016.