

Programa de Educação Médica Continuada



Diagnóstico Diferencial do Nódulo Hepático

Realização:



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA

Apoio:



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA

Editorial

A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.

A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com o apoio da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Diagnóstico Diferencial do Nódulo Hepático.

*Angelo Alves de Mattos
Presidente*

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Atha Comunicação e Editora – e-mail: 1atha@uol.com.br
Criação e Coordenação editorial

Diagnóstico Diferencial do Nódulo Hepático



Dra. Fernanda Branco

Mestre e Doutora em Hepatologia pela UFCSPA

Médica do Serviço de Gastroenterologia Clínica e Cirúrgica da Santa Casa de Porto Alegre

Fellow no Serviço de Ecografia e do Serviço de tumor de fígado BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) do Hospital Cínic y Provincial de Barcelona - Espanha

Introdução

Com o advento das novas técnicas de imagem para a avaliação do abdômen, maior número de pacientes com nódulos hepáticos tem sido diagnosticado em exames realizados por outras causas. As circunstâncias clínicas nas quais a lesão é identificada, como a idade do paciente, sexo, uso de anticoncepcional oral (ACO) e história de doença hepática crônica, são fatores importantes a ser considerados quando da investigação etiológica desses tumores. História detalhada, exame físico, exames laboratoriais hepáticos bem como métodos de imagem são todos essenciais para a elaboração do diagnóstico correto das lesões hepáticas focais.

Nos casos de nódulo hepático sem evidência clínica de malignidade ou elevação dos níveis séricos de marcadores tumorais, uma lesão benigna deve ser considerada; cistos, hemangiomas, hiperplasia nodular focal (HNF) e zonas poupadas de esteatose são as mais prevalentes em nosso meio e devem fazer parte do diagnóstico diferencial. Contrariamente, lesões nodulares que surgem em pacientes com cirrose devem ser consideradas primeiramente como carcinoma hepatocelular (CHC)⁽¹⁾, a despeito da importância do seu diagnóstico diferencial com nódulos macrorregenerativos e nódulos displásicos.

Certas lesões, como cistos hepáticos, hemangiomas e esteatose focal, são frequentemente diagnosticadas com facilidade pela ultrassonografia (US). Contrariamente, o diagnóstico diferencial entre HNF, hemangiomas atípicos e adenomas pode ser difícil. Após a detecção de uma lesão hepática focal pela US, tomografia computadorizada com contraste (TC) e ressonância nuclear magnética com gadolínio (RNM) são as técnicas mais utilizadas para a caracterização da vascularização desses nódulos^(2,3). Como algumas lesões focais benignas e malignas podem ser contrastadas na fase arterial, a principal diferença na característica desses nódulos é identificada na fase tardia. Lesões malignas são predominantemente hipodensas, enquanto os tumores benignos são hiper ou isodensos em relação ao parênquima adjacente na fase tardia⁽⁴⁾.

Com o desenvolvimento dos novos agentes de contraste na US, é possível a caracterização contínua da vascularização das lesões hepáticas, em tempo real, das fases arterial, portal e tardia, com acurácia próxima à da TC⁽⁵⁾. A característica das lesões focais com US com contraste pode ser apreciada no quadro 1.

O valor da biópsia hepática é limitado no diagnóstico das lesões focais hepáticas benignas⁽⁶⁾. Por exemplo, uma área de transformação maligna em um adenoma pode não ser

Quadro 1 – Caracterização da vascularização dos tumores hepáticos benignos utilizando a US com contraste

Lesão	Basal	Fase arterial	Fase portal	Fase tardia
Cistos	Anecoico	Anecoico	Anecoico	Anecoico
Abscesso	Anecoico/ hipoecogênico	Hiperecogênico periférico e nos septos (sem enchimento central)	Iso ou hiperecogênico periférico (sem enchimento central)	Hipoecogênico
Hemangioma	Hiperecogênico	Hiperecogênico (enchimento periférico)	Hiperecogênico (enchimento centrípeto)	Hiperecogênico (enchimento completo)
HNF	Iso ou hiperecogênico	Hiperecogênico (enchimento precoce – artérias com distribuição do centro para a periferia)	Iso ou hiperecogênica com cicatriz central hipoecogênica	Iso ou hiperecogênica
Adenoma	Isoecogênico	Hiperecogênico (áreas centrais sem enchimento – hemorragia/necrose)	Isoecogênico	Isoecogênico
Esteatose focal	Hiperecogênico	Isoecogênico	Isoecogênico	Isoecogênico
Áreas poupadas de esteatose	Hipoecogênico	Isoecogênico	Isoecogênico	Isoecogênico
Nódulo regenerativo/ displásico	Iso ou hipoecogênico	Isoecogênico	Isoecogênico	Isoecogênico
CHC	Hipoecogênico	Hiperecogênico	Iso ou hipoecogênico	Hipoecogênico
Metástases	Hipoecogênico	Hipoecogênico Halo hiperecogênico – (MTX hipervascular)	Hipoecogênico com ou sem halo periférico	Hipoecogênico

demonstrada em um fragmento de biópsia, levando a diagnóstico falso-negativo. Hemangiomas, por ser hipervascularizados, dependendo da sua localização, podem sangrar durante a punção. Adenomas e HNF são nódulos compostos por hepatócitos normais, achado que pode não diferenciar ambas as lesões ou ser diagnosticado como um parênquima normal, dependendo da amostra coletada. Abordaremos a seguir as lesões focais hepáticas mais prevalentes.

Cisto simples

São as lesões hepáticas mais comuns do fígado. De origem congênita, têm evolução benigna e podem ser diagnosticadas em qualquer faixa etária, afetando 1-7% da população⁽⁷⁾. A US é o método radiológico mais utilizado no diagnóstico dos cistos simples e isoladamente é capaz de diferenciar lesões císticas de nódulos sólidos. Em um pequeno número de casos de pacientes com importante esteatose ou com cistos pequenos e subcapsulares, pode haver dificuldade diagnóstica com relação à natureza cística da lesão. São nódulos com paredes finas, de conteúdo anecoico e com reforço acústico posterior devido ao conteúdo líquido da lesão (figura 1). Septos irregulares no interior do cisto ou vascularização arterial periférica são achados que devem alertar para o diagnóstico de cistoadenoma ou cistoadenocarcinoma, condições que requerem tratamento cirúrgico⁽⁸⁾.

A US e a tomografia, ambas com contraste, auxiliam no diagnóstico, uma vez que o cisto simples, por ser avascular, não realça após a administração do contraste e permanece anecoico em todas as fases do exame. A RNM revela lesão homogênea com baixo sinal nas sequências em T1 e hiperintensa em T2 que não contrasta após a administração do gadolínio. O cisto hidático, patologia ainda prevalente no Sul do Brasil, pode ser diferenciado do cisto simples pela presença de parede espessa, septos, *debris* ecogênicos no interior, “vesículas filhas” (cistos multiloculados) e, ocasionalmente, calcificação parietal⁽⁹⁾.



Figura 1

Hemangioma

São as lesões benignas sólidas mais frequentes do fígado. São tumores vasculares de origem mesenquimal e sua prevalência varia de 3 a 20%⁽¹⁰⁾. Com maior frequência, as lesões são “incidentais”, pequenas e assintomáticas e não determinam implicações clínicas relevantes. Os hemangiomas são detectados mais frequentemente em mulheres (3:1) entre 30 e 50 anos. Embora alguns autores sugiram relação etiológica hormonal, demonstrando o seu

crescimento durante a gravidez ou uso de terapia com estrogênio ou progesterona⁽¹¹⁾, receptores de estrogênio não têm sido demonstrados na maioria dessas lesões e seu crescimento pode ser detectado também em mulheres pós-menopausa e na ausência de terapia hormonal⁽¹²⁾.

Tipicamente, os pequenos hemangiomas são homogêneos e bem definidos na US. Nódulos maiores (> 5cm) podem ter aspecto heterogêneo com áreas hipocogênicas devido a trombose ou necrose. A US com *doppler* revela ausência de fluxo arterial no interior do nódulo que, apesar de ricamente vascularizado, tem como característica a baixa velocidade do fluxo sanguíneo⁽¹³⁾.

A US com contraste tem alta acurácia para o diagnóstico dos hemangiomas na fase arterial devido à detecção, em tempo real, do enchimento periférico globular do contraste, que progride de forma centrípeta até o enchimento total da lesão nas fases portal e tardia⁽¹⁴⁾. Os hemangiomas são vistos na fase arterial da TC como lesões hiperdensas; o enchimento do contraste é tipicamente direcionado da periferia para o centro do nódulo (“aspecto de algodão”); na fase precoce do contraste o enchimento é apenas periférico e, na fase tardia, na região central da lesão. O nódulo permanece homogêneo hiperdenso nas fases portal e tardia. Pequenos hemangiomas (< 2cm) podem ser completamente contrastados na fase arterial e não apresentar o padrão típico. Esse achado tem sido descrito em até 15 a 30% dos pequenos hemangiomas quando utilizada a TC⁽¹⁵⁾. A acurácia da RNM para o diagnóstico dos hemangiomas é de aproximadamente 90% e a principal característica é o intenso sinal nas sequências em T2 dando o aspecto “brilhante” (figura 2). A cintilografia com *pool* de hemácias pode ser uma alternativa diagnóstica com sensibilidade de 85% e especificidade de 100% para lesões > 2cm⁽⁶⁾. A biópsia percutânea não é recomendada devido ao risco de sangramento, especialmente nos nódulos de maior diâmetro e subcapsulares.



Figura 2

Hiperplasia nodular focal

A hiperplasia nodular focal (HNF) é um tumor sólido frequente do fígado, com prevalência de 2,5 a 8%⁽⁶⁾. É mais frequente em mulheres (relação 8:1), com pico de incidência entre a terceira e a quinta décadas de vida. A maioria das HNF é de lesões únicas com diâmetro médio de

3-5cm que tendem a permanecer estáveis nos controles de imagem^(6,16). É considerada uma proliferação hiperplásica dos hepatócitos normais secundária a malformações vasculares preexistentes no fígado, hipótese que é sustentada pela associação de HNF com outras malformações vasculares, como telangiectasia hemorrágica hereditária. O uso de ACO e a gestação não são fatores etiológicos relacionados com o surgimento da HNF. Alguns autores sugerem que a ação hormonal pode favorecer o crescimento dessas lesões, uma vez que pacientes em uso desses hormônios tendem a ter lesões maiores e mais vascularizadas^(6,7). Complicações como necrose ou hemorragia são extremamente raras e não há relatos de transformação maligna^(6,17). O achado radiológico característico é a cicatriz central, presente em somente 30% dos casos⁽¹⁶⁾. Na US, a maioria das HNF é isoecogênica e de difícil diferenciação do parênquima adjacente; entretanto, em alguns casos podem ser hiper ou discretamente hipoecogênicas. A US com *doppler* pode apresentar o padrão característico, com vasos arteriais dispostos de forma radiada com fluxo em direção centrífuga (figura 3). Esse achado ao estudo com *doppler* tem alta especificidade, mas baixa sensibilidade⁽¹³⁾. Quando são utilizados agentes de contraste na US, há o enchimento homogêneo da lesão na fase arterial e pode-se detectar o surgimento das artérias irradiando-se do centro para a periferia, a partir da cicatriz central, durante os primeiros segundos após a injeção do contraste (figura 4). Durante as fases tardias a lesão torna-se gradualmente isoecogênica⁽⁴⁾. A TC revela uma lesão iso ou hipodensa, que na fase arterial contrasta de forma homogênea, retornando à sua densidade pré-contraste nas fases venosa e tardia.

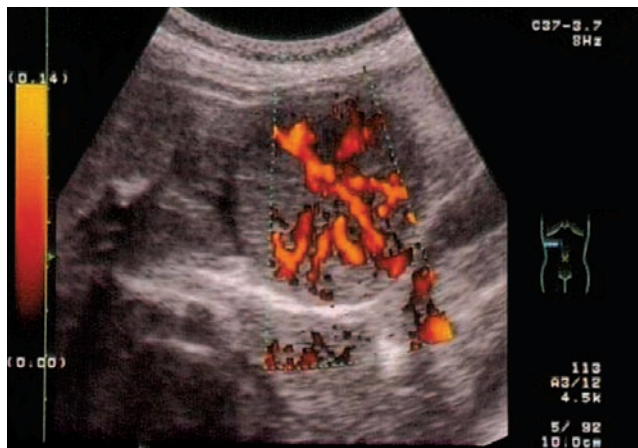


Figura 3

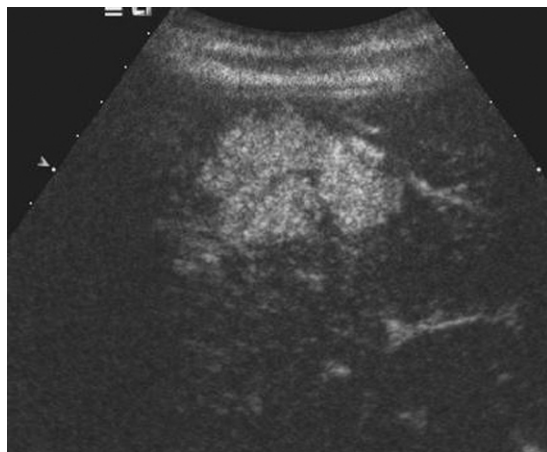


Figura 4

Na RNM a lesão é isointensa em T1 e isointensa ou levemente hiperintensa em T2. A cicatriz central tipicamente é hipointensa em T1 e intenso sinal nas sequências em T2. Após a injeção do gadolínio, a lesão apresenta enchimento homogêneo e precoce, e a cicatriz central contrasta na fase tardia nas imagens em T1. A sensibilidade desse achado é de 70% e a especificidade, de 98%⁽²⁾.

Adenoma

Dentre as lesões focais benignas, os adenomas são as que representam o maior desafio para os hepatologistas, tanto com relação ao diagnóstico quanto ao ideal manejo terapêutico. Sua associação com hormônios é evidente. A incidência desse tumor aumentou consideravelmente a partir da década de 60 após o início do uso de anticoncepcionais orais. A incidência anual dos adenomas é de aproximadamente 1/milhão em mulheres que nunca usaram terapia hormonal, comparada com 30-40/milhão em usuárias de ACO por longo período⁽¹⁸⁾. A relação mulher/homem é de 4:1. Esses tumores podem regredir com o término da terapia hormonal e aumentar de tamanho durante a gravidez⁽¹⁹⁾.

Dor abdominal aguda pode ser causada por sangramento dentro do tumor, ruptura para o peritônio ou necrose tumoral. O risco de sangramento tem sido estimado em aproximadamente 20-30% em tumores > 5cm, incluindo hemorragia intratumoral, subcapsular ou hemoperitônio⁽²⁰⁾. Transformação maligna ocorre em 5-10% dos adenomas, em especial os > 4cm⁽²⁰⁾. O aumento da lesão em 0,5-1,0cm, comparativamente a exames radiológicos anteriores, associado a aumento dos níveis séricos de alfa-fetoproteína (AFP), aponta fortemente para a transformação em carcinoma hepatocelular. O diagnóstico é baseado em uma associação de achados clínicos e radiológicos em uma paciente jovem em uso de ACO.

Frequentemente, é difícil diferenciar adenomas de hiperplasia nodular focal. Os achados radiológicos dos adenomas não são específicos e a US pode revelar nódulos iso, hiper ou hipoecogênicos, dependendo da presença de gordura, hemorragia ou necrose no interior da lesão⁽²¹⁾. A hipervascularização dos adenomas pode ser evidenciada à US com *doppler*, a qual demonstra vasos arteriais periféricos e centrais dispostos de maneira desorganizada. Cápsula ou pseudocápsula pode estar presente. Na US com contraste há o enchimento precoce e homogêneo na fase arterial, exceto quando há necrose ou hemorragia central. Assim como nas outras lesões focais benignas, as fases portal e tardia evidenciam nódulos isoecogênicos em relação ao parênquima normal. Na TC os achados são semelhantes aos descritos acima, de um nódulo iso ou hipodenso na fase pré-contraste com enchimento na fase arterial que pode ser homogêneo ou heterogêneo conforme as zonas centrais de hemorragia ou necrose⁽¹⁷⁾.

Os achados da RNM para o diagnóstico dos adenomas são inespecíficos. São hiperintensos nas sequências em T2 e ocasionalmente em T1, devido à presença de glicogênio, gordura ou hemorragia. Há intenso realce da lesão após a administração do gadolínio, tornando-se isointensa em relação ao parênquima hepático nas fases venosa e tardia. A sensibilidade da RNM, no diagnóstico dos adenomas, é de 75%⁽²⁾.

A biópsia da lesão deve ser evitada por três motivos: pelo risco de sangramento, uma vez que a lesão tem rico suprimento arterial; pelo fato de o material coletado poder ser insuficiente para a análise histológica ou interpretado como tecido normal, já que as lesões são formadas por

entanto, a biópsia das lesões hepáticas, principalmente quando menores que 20mm, pode determinar algumas dificuldades. Assim, a introdução de uma agulha fina no interior de uma lesão pequena muitas vezes é difícil e varia de acordo com o segmento do fígado em que está o nódulo. A acurácia diagnóstica é maior quando é realizada análise citológica e histológica do nódulo⁽²⁹⁾. Ainda, o diagnóstico diferencial entre CHC bem diferenciado e nódulo displásico é difícil de ser realizado na histologia e, com frequência, há discrepância entre patologistas⁽³⁰⁾. Obviamente, a biópsia, quando positiva para o CHC, confirma o diagnóstico, mas, mesmo se o nódulo corresponde a um CHC, a histologia pode ser negativa para malignidade em 30% a 40% dos casos⁽³¹⁾.

Metástases

O fígado é o órgão mais comumente atingido por metástases, especialmente de tumores do trato gastrointestinal. Aproximadamente 80% das metástases hepáticas são hipovasculares, com detecção de vasos apenas na periferia da lesão. Nas lesões hipervasculares, os exames de imagem contrastados evidenciam, na fase arterial, lesões com enchimento homogêneo. A característica comum dos nódulos metastáticos hipo e hipervasculares é a menor densidade da lesão em relação ao parênquima adjacente nas fases tardias do exame. Em muitos casos, a lesão é apenas identificada na fase portal ou tardia da imagem^(14, 32).

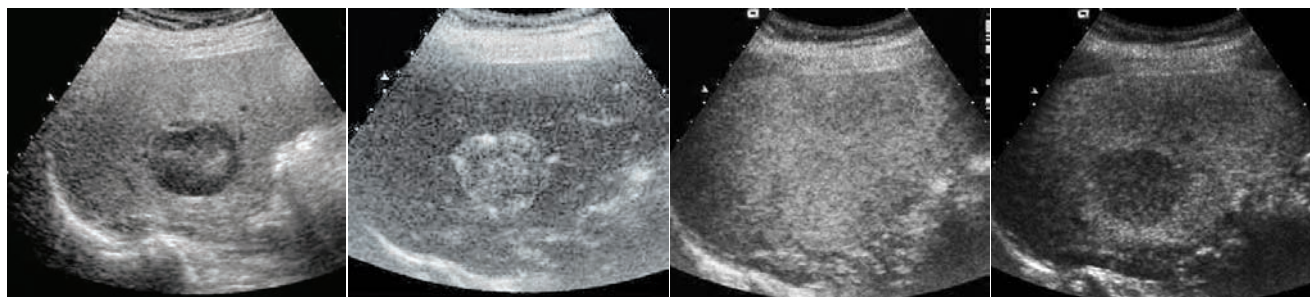


Figura 6

Referências Bibliográficas

1. Bruix J, Branco FS, Ayuso C. Hepatocellular carcinoma. In Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's diseases of the liver*, 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; cap. 44; p.1253-63.
2. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Della PC, Bartolozzi C. Magnetic resonance imaging of liver tumors. *J Hepatol* 2004;40(1):162-71.
3. Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(8):953-65.
4. Quaiá E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004;232(2):420-30.
5. Catala V, Nicolau C, Vilana R, Pages M, Bianchi L, Sanchez M, et al. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2007;17(4):1066-73.
6. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, Lamesch P, Gratz KF, Prokop M, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 1997;21(9):983-90.
7. Pons F, Llovet JM. Approaching focal liver lesions. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96(8):567-73.
8. Hagiwara A, Inoue Y, Shutoh T, Kinoshita H, Wakasa K. Haemorrhagic hepatic cyst: a differential diagnosis of cystic tumour. *Br J Radiol* 2001;74(879):270-2.
9. Yemisen M. A giant liver mass: hydatid cyst of the liver. *Int J Infect Dis* 2009;13(4):e195-6.
10. Reddy KR, Kligerman S, Levi J, Livingstone A, Molina E, Franceschi D, et al. Benign and solid tumors of the liver: relationship to sex, age, size of tumors, and outcome. *Am Surg* 2001;67(2):173-8.
11. Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004;53(9):1352-5.
12. Lehmann FS, Beglinger C, Schnabel K, Terracciano L. Progressive development of diffuse liver hemangiomas. *J Hepatol* 1999;30(5):951-4.
13. Gaiani S, Volpe L, Piscaglia F, Bolondi L. Vascularity of liver tumours and recent advances in doppler ultrasound. *J Hepatol* 2001;34(3):474-82.
14. Nicolau C, Vilana R, Catala V, Bianchi L, Gilibert R, Garcia A, et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(1):158-67.
15. Kim T, Federle MP, Baron RL, Peterson MS, Kawamori Y. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT. *Radiology* 2001;219(3):699-706.
16. Herman P, Pugliese V, Machado MA, Montagnini AL, Salem MZ, Bacchella T, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment. *World J Surg* 2000;24(3):372-6.
17. Clarke D, Currie E, Madhavan K, Parks R, Garden O. Hepatic resection for benign non-cystic liver lesions. *HPB (Oxford)* 2004;6(2):115-9.
18. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242(7):644-8.
19. Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB (Oxford)* 2005;7(3):186-96.
20. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR, et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(3):640-8.
21. Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2795-2803.
22. Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol* 2007;61(1):33-43.
23. Hirche TO, Ignee A, Hirche H, Schneider A, Dietrich CF. Evaluation of hepatic steatosis by ultrasound in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2007;27(6):748-57.
24. Kim MJ, Lim JH, Lee SJ, Kim SH, Lee WJ, Lim HK, et al. Correlation between the echogenicity of dysplastic nodules and their histopathologically determined fat content. *J Ultrasound Med* 2003;22(4):327-34.
25. Rapaccini GL, Pompili M, Caturelli E, Covino M, Lippi ME, Beccaria S, et al. Hepatocellular carcinomas <2 cm in diameter complicating cirrhosis: ultrasound and clinical features in 153 consecutive patients. *Liver Int* 2004;24(2):124-30.
26. Kutami R, Nakashima Y, Nakashima O, Shiota K, Kojiro M. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *J Hepatol* 2000;33(2):282-9.
27. Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):287-96.
28. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
29. Longchamps E, Patriarche C, Fabre M. Accuracy of cytology vs. micro biopsy for the diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma and macronodular regenerative nodule. Definition of standardized criteria from a study of 100 cases. *Acta Cytol* 2000;44(4):515-23.
30. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005;25(2):133-42.
31. Bru C, Maroto A, Bruix J, Faus R, Bianchi L, Calvet X, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1989;34(11):1765-9.
32. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterisation of liver metastases. *Eur Radiol* 2004;14(Suppl 8):25-33.



Estudo comentado

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Professora Adjunta-Doutora de Gastro-Hepatologia da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

AASLD Practice Guidelines: Primary Biliary Cirrhosis

Publicado na revista *Hepatology*, julho de 2009

Os *Guidelines* publicados pela Associação Americana para o Estudo do Fígado (AASLD) são revisados periodicamente, incorporando principalmente informações relevantes fornecidas por estudos divulgados em periódicos de grande credibilidade.

Em julho de 2009 foi publicado no *Hepatology*, o novo *Guideline* para a Cirrose Biliar Primária (CBP), substituindo o anterior, de abril de 2000. Nesse documento os autores fizeram uma revisão da doença e sugeriram recomendações de conduta para seu diagnóstico e tratamento, incluindo a abordagem das principais manifestações clínicas.

Na revisão da doença foram reforçadas as características que sugerem sua origem autoimune, tais como a presença quase constante do anticorpo antimitocondrial (AMA) e as lesões histopatológicas específicas dos pequenos ductos biliares, nas quais estudos de imuno-histoquímica mostram intensa atividade contra autoantígenos mitocondriais de suas células epiteliais. A predisposição genética e a possibilidade de fatores ambientais serem responsáveis pelo desencadeamento da doença também foram ressaltadas.

Os autores reforçam que o diagnóstico deve ser suscitado diante de um quadro de colestase crônica após exclusão de outras causas de doença colestática. Ressaltam que a maioria dos portadores de CBP apresenta alterações nos exames bioquímicos hepáticos, incluindo: elevação da fosfatase alcalina (FA), menos marcadamente das aminotransferases (ALT e AST) e aumento das imunoglobulinas (principalmente IgM). O AMA é encontrado em 95% dos pacientes com CBP e os anticorpos antinuclear (ANA) e antímúsculo liso (AAML) são positivos em metade dos pacientes. As alterações histopatológicas são classificadas em quatro estágios progressivos: (I) infiltrado inflamatório portal com ou sem lesões ductulares "floridas"; (II) acrescenta-se lesão de interface; (III) evolui para alteração da arquitetura hepática com formação de muitos septos fibrosos; e (IV) já tem a presença de cirrose estabelecida.

Os autores chamam a atenção para o fato de a especificidade do AMA ser tão elevada, que o diagnóstico histopatológico pode ser prescindido diante de um paciente com um quadro clínico e laboratorial sugestivo e com AMA positivo. **Recomendam, assim, que o diagnóstico de CBP pode ser estabelecido quando dois dos seguintes critérios forem encontrados: (1) presença de colestase crônica, baseada principalmente na elevação da FA; (2) AMA positivo; e (3) achado histológico de colangite não supurativa destrutiva.**

Segundo esse *Guideline*, a polêmica sobre a eficácia/efetividade do uso do ácido ursodesoxicólico (UDCA) na CBP parece ter sido resolvida. O elevado número de estudos publicados, com resultados de várias séries em diferentes partes do mundo,

tem demonstrado resultados satisfatórios, tanto na normalização dos exames bioquímicos, quanto na diminuição da progressão da doença e na melhora da sobrevida. Assim, o **UDCA na dose de 13-15mg/kg/dia por via oral é recomendado para pacientes com CBP que apresentam alterações das enzimas hepáticas, independente do estágio histológico.**

Pacientes com CBP apresentam alguns sintomas característicos, tais como: fadiga, prurido e síndrome de Sjögren. Esses sintomas não costumam melhorar com o uso de UDCA. Para o tratamento da fadiga, que ocorre em até 70% dos pacientes, nenhum medicamento mostrou resultados satisfatórios; assim, não há recomendações formais para seu tratamento. Já em relação ao prurido, os autores afirmam que os estudos existentes permitem que as seguintes recomendações possam ser feitas: **(1) quelantes de ácidos biliares (ex.: colestiramina) devem ser utilizados como terapia inicial; e (2) outros medicamentos podem ser utilizados em casos de refratariedade, tais como a rifampicina (150-300mg 2x/dia), antagonistas opiáceos orais (ex.: naltrexona 50mg/dia) ou sertralina (75-100mg/dia).**

Para o tratamento dos sintomas da síndrome de Sjögren (xerofthalmia, xerostomia e secura vaginal), o consenso permite recomendar **a utilização de lágrimas artificiais, substitutos da saliva e lubrificantes vaginais.** Em casos de falhas, pilocarpina ou cevimeline podem ser usados para xerofthalmia e xerostomia. Ciclosporina tópica pode também ser prescrita para xerofthalmia em caso de falha dos anteriores.

Os autores chamam a atenção para a osteoporose/osteopenia, uma das complicações relacionadas com a colestase crônica, que dispõe de um consenso satisfatório na terapêutica, mas que carece ainda de estudos definitivos. **A recomendação é de que os pacientes devam ser tratados com 1-1,5g/dia de cálcio e 1.000UI de vitamina D na dieta ou com suplementos, se necessário. Alendronato deve ser considerado, se o paciente não apresentar DRGE ou varizes de esôfago.**

O artigo ainda aborda muitas questões envolvendo a CBP, em relação a sua história natural (que vem sendo modificada pelo diagnóstico e tratamento em fases iniciais da doença), a constatação da diminuição da necessidade de transplante na maioria dos serviços especializados, as sobreposições com hepatite autoimune, os casos de CBP AMA negativo e as complicações da hipertensão portal e da própria cirrose.

Todas as recomendações foram enquadradas nas classes I, IIa, IIb e III (refletindo risco versus benefício) e nos níveis A, B e C (refletindo qualidade das evidências). Para ter acesso livre à totalidade do artigo, com todas as informações, recomenda-se visitar a página da AASLD (www.aasld.org).

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:

