

## Cirrose hepática e suas principais etiologias: Revisão da literatura

### Liver cirrhosis and main etiologies: A review

Recebido: 29/07/2022 | Revisado: 06/08/2022 | Aceito: 08/08/2022 | Publicado: 10/08/2022

**Gustavo Soares Gomes Barros Fonseca**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7287-1409>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [gustavosgbf@gmail.com](mailto:gustavosgbf@gmail.com)

**Jusciellyson da Silva Nava**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4147-5577>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [jusciellysonnava@gmail.com](mailto:jusciellysonnava@gmail.com)

**Rodrigo Sevilla Noletto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7736-9848>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [rodrigo.noletto@me.com](mailto:rodrigo.noletto@me.com)

**Victor de Castro Araujo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3871-6330>

Centro Universitário de Belo Horizonte, Brasil

E-mail: [victorcastroaraujo@gmail.com](mailto:victorcastroaraujo@gmail.com)

**Luciana Martinuzzi Breitenbach**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-4221>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [luciana\\_martinuzzi@hotmail.com](mailto:luciana_martinuzzi@hotmail.com)

**Bruno Martins Milhomem**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-7174>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: [bruno.martins.milhomem@hotmail.com](mailto:bruno.martins.milhomem@hotmail.com)

**Yasmin de Matos Capistranio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2087-674X>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [yasmincapistranio14@gmail.com](mailto:yasmincapistranio14@gmail.com)

**Lais Jaciara Costa Revil Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7694-4329>

Universidade Nove de Julho, Brasil

E-mail: [lais-jaciara@hotmail.com](mailto:lais-jaciara@hotmail.com)

**Júlio César Martins Frazao**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9613-1309>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [julio cmfrazao@hotmail.com](mailto:julio cmfrazao@hotmail.com)

**Lindomar Faria de Freitas Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2821-3943>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [lindomarfaria@hotmail.com](mailto:lindomarfaria@hotmail.com)

**David Sandro Araújo Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-6063>

Universidade Uninta, Brasil

E-mail: [david.sandro@hotmail.com](mailto:david.sandro@hotmail.com)

**Marco Antonio Leite**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7031-4660>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [marcoaleite08@gmail.com](mailto:marcoaleite08@gmail.com)

**Virna Vitoria Lima Brauna Cunha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4878-0328>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [virnavitoriaa99@gmail.com](mailto:virnavitoriaa99@gmail.com)

**Victor Matheus Santos da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8637-0824>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

E-mail: [victormatheus.5000@gmail.com](mailto:victormatheus.5000@gmail.com)

**Heloisa Silva Leal**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2277-5910>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: [heloisa.leal@outlook.com](mailto:heloisa.leal@outlook.com)

**Arthur Cardoso Xavier Sobrinho**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8392-525X>  
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil  
E-mail: arthursx@gmail.com

**Carlos Victor Nunes Ferreira**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-2928>  
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil  
E-mail: carlosvictorferreira@icloud.com

**Diego Almeida Alves**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7453-5492>  
Centro Universitário Cesmac, Brasil  
E-mail: dicoalves68@hotmail.com

**Galber Santos Oliveira Filho**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8676-1139>  
Universidade Uninta, Brasil  
E-mail: galberfilho@hotmail.com

**Suzhyney Raphaely Lima Silva**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-4118>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: suzhyney@yahoo.com.br

**Felipe Teixeira Costa**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5432-2449>  
Universidade de Fortaleza, Brasil  
E-mail: felipecosta85@yahoo.com.br

**Laura Maria Mesquita Silveira**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3753-7333>  
Universidade de Fortaleza, Brasil  
E-mail: laura.mmsilveira@gmail.com

**Antônio Lucas Ferreira Alcântara**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7887-7345>  
Universidade Uninta, Brasil  
E-mail: lucasferreirainta@hotmail.com

## Resumo

A cirrose hepática é um processo de cicatrização patológica, irreversível em seus estágios avançados com complicações que podem ser letais. A lesão crônica causa inflamação e fibrose hepática, com conseqüente formação de septos e nódulos de regeneração fibrosos, que podem levar a complicações futuras como a hipertensão portal. Dentre as suas causas, estão as hepatites virais, hepatite alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica, doenças autoimunes, colestáticas e de armazenamento. Testes de fibrose não-invasivos são úteis para definir o grau de progressão da doença, com o intuito de intervir e definir a melhor conduta para cada paciente. Terapias antifibróticas, atualmente, visam à inativação da diferenciação das células hepáticas estreladas, responsáveis pela progressão fibrótica. No entanto, ainda se encontram em fase de testes, mas parecem ser promissoras. Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, de natureza quantitativa, que utilizou as plataformas PubMed (Medline), *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO) e *Cochrane Library* como bases de dados para a seleção dos artigos, na língua inglesa. A escolha dos artigos foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa fundamentada nos critérios de inclusão e exclusão. Conclui-se, portanto, que as principais etiologias da cirrose hepática são as hepatites virais, hepatite alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica. Observou-se que as diferentes etiologias causam diferentes formas de evolução fibrótica, que dependem da origem dos tipos celulares e mecanismos envolvidos, fundamentais para avaliar em qual estágio a terapia teria o máximo desempenho.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática; Fisiopatologia; Etiologia; Terapia antifibrótica.

---

## Abstract

Liver cirrhosis is a pathological healing process, irreversible in its advanced stages with complications that can be lethal. Chronic injury causes inflammation and liver fibrosis, with consequent formation of septa and fibrous regenerating nodules, which can lead to future complications such as portal hypertension. Among its causes are viral hepatitis, alcoholic hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, autoimmune, cholestatic and storage diseases. Non-invasive fibrosis tests are useful to define the degree of disease progression, in order to intervene and define the best management for each patient. Antifibrotic therapies currently aim to inactivate the differentiation of hepatic stellate cells, responsible for fibrotic progression. However, they are still in the testing phase, but they seem to be promising. This is a systematic literature review, of a quantitative nature, which used the platforms PubMed (Medline), Scientific Electronic Library On-line (SciELO) and Cochrane Library as databases for the selection of articles, in English. The choice of articles was carried out by reading the title, abstract and, finally, reading the article in its entirety, with a careful analysis based on the inclusion and exclusion criteria. It is concluded, therefore, that the main etiologies of

liver cirrhosis are viral hepatitis, alcoholic hepatitis and non-alcoholic fatty liver disease. It was observed that the different etiologies cause different forms of fibrotic evolution, which depend on the origin of the cell types and mechanisms involved, fundamental to assess at which stage the therapy would have the maximum performance.

**Keywords:** Liver cirrhosis; Pathophysiology; Etiology; Antifibrotic therapy.

---

## 1. Introdução

A cirrose hepática é um processo de cicatrização patológica resultante de uma agressão hepática crônica do parênquima hepático, a qual leva ao comprometimento das funções orgânicas e, conseqüentemente, o desenvolvimento de complicações com risco à vida. O curso clínico da doença é determinado principalmente pelo aumento progressivo da hipertensão portal, circulação hiperdinâmica, translocação bacteriana e ativação da inflamação sistêmica (Lee & Suk, 2020; Jang & Jung, 2018; Barnett, 2018; Smith *et al.*, 2019; Lai & Afdhal, 2019).

De etiologia multivariada, a patologia é amplamente prevalente no mundo todo, e tem como principais causas as hepatites virais (B e C), obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica, hepatite alcoólica, doenças autoimunes, coleostáticas e de armazenamento (acúmulo de ferro ou cobre no organismo). A cirrose se desenvolve após um longo período de inflamação que resulta na substituição do parênquima hepático saudável por tecido fibrótico e nódulos regenerativos, os quais levam ao desenvolvimento de complicações, como a hipertensão portal (Drew L., 2018; D'Amico *et al.*, 2018; Tokumoto & Hiasa; Zhai *et al.*, 2021).

Estima-se que a prevalência da cirrose hepática na população adulta em geral seja, em média, 0,45%, com cerca de 55 mil internações hospitalares ao ano e 8 mil mortes anuais, o que caracteriza uma doença progressivamente grave e incapacitante na maior parte dos casos, com redução drástica da qualidade de vida. Dessa forma, é necessária a coexistência do diagnóstico e tratamento precoces, de forma excepcional, entre os profissionais da saúde, a fim de garantir aos pacientes o melhor suporte, com redução da progressão da doença e, conseqüentemente de suas complicações, independentemente da etiologia (Ganee-Carrié, 2017; Olave *et al.*, 2020; Ge & Runyon, 2016).

Testes de fibrose não-invasivos, como o *Fibroscan*, são muito eficazes no rastreamento da fibrose hepática extensa e, quando aplicados a pacientes de risco, esses testes podem permitir o diagnóstico e o manejo precoces da cirrose e provavelmente melhorar a sobrevivência do paciente. Sabe-se, ainda, que a biópsia hepática, o *gold standard* para a avaliação da fibrose, é tão invasiva a ponto de acarretar complicações e erros de amostragem (Baumgartner *et al.*, 2021; Ginès *et al.*, 2021; Han *et al.*, 2021).

Partindo dessa premissa, o uso de métodos radiológicos não-invasivos baseados em elastografia para determinação da fibrose hepática é limitado a centros que possuem o aparato necessário, portanto, as determinações laboratoriais da fibrose hepática, tanto os sistemas de pontuação clínica quanto o arsenal de biomarcadores, são acessíveis a uma população mais ampla de médicos para identificar pacientes com baixo risco de fibrose avançada que não precisam de biópsias hepáticas, avaliadas por meio de *scores*, como o *FIB-4* e *NAFLD Score* (Parola & Pinzani, 2019; Scarnellini *et al.*, 2020; Braillon A., 2021).

Por outro lado, algumas terapias antifibróticas, como o Cenicriviroc, ainda em fase de testes, têm como mecanismo de ação a inativação da diferenciação das células estreladas que são responsáveis pela progressão fibrótica, retardando o desenvolvimento da doença e evitando maiores complicações (Parola & Pinzani; Roehlen *et al.*, 2020; Campana & Iredale, 2017). Entretanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados e a aprovação de tais medicamentos pelos órgãos regulamentadores para uso terapêutico pelos pacientes portadores de cirrose hepática. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo discorrer sobre a cirrose hepática e suas principais etiologias.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, de natureza quantitativa, que utilizou as plataformas PubMed (Medline), *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO) e *Cochrane Library* como bases de dados para a seleção dos artigos científicos. Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2017 a 2022, na língua inglesa, que abordavam sobre a cirrose hepática e suas principais etiologias. Para catalogar, analisar e gerenciar os artigos selecionados, foi utilizado o software *Mendeley*® versão 2.64.0 e, em seguida, as principais informações foram sintetizadas em uma planilha por meio do software *Microsoft*® *Excel*®.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCS (Descritores em Saúde) e *Medical Subject Headings* (MeSH), no idioma inglês, com os operadores booleanos “OR” e “AND”, como mostra o Quadro 1.

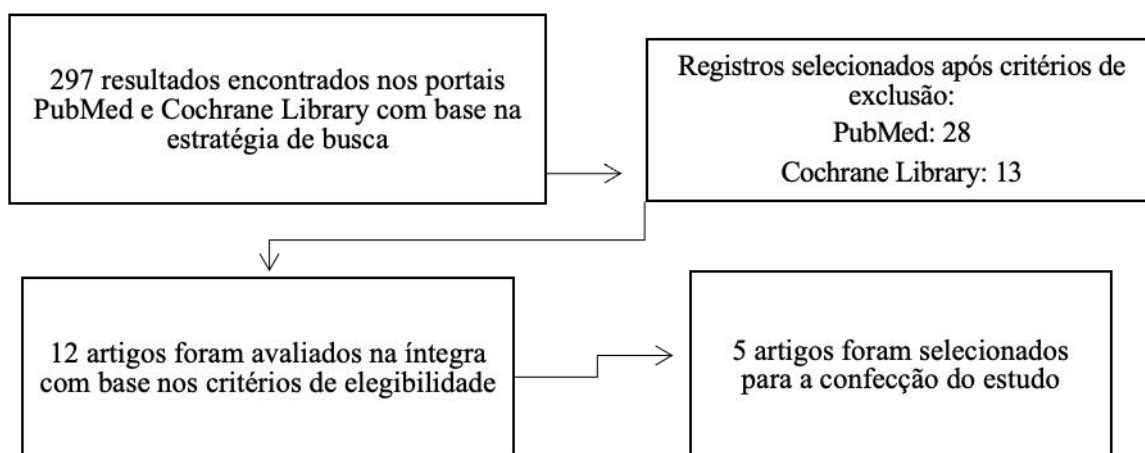
**Quadro 1** – Estratégia de busca do estudo.

("liver cirrhosis"[All Fields]) OR ("liver cirrhosis"[MeSH Terms]) AND ("pathophysiology"[All Fields])) AND ("etiology"[All Fields]) OR ("precipitating factors"[MeSH Terms])

Fonte: Autores (2022).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: Documentos de projetos de dissertação, resumos em eventos, editoriais, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão e artigos duplicados, conforme o Fluxograma 1.

**Fluxograma 1** – Flowchart da filtragem de artigos para a confecção do estudo.



Fonte: Autores (2022).

## 3. Resultados e Discussão

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa e substancial dos artigos, fundamentada nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, 297 foram encontrados resultados, sendo eles na base de dados PubMed (Medline) e *Cochrane Library*, com 0 na base SciELO.

Desses, 256 artigos foram excluídos com base nos critérios de exclusão para a pesquisa e, além disso, não abordavam o tema de forma objetiva. Foram analisados, conforme os critérios de elegibilidade, 41 artigos, dentre os quais 29 foram excluídos. Sendo assim, 12 artigos foram avaliados na íntegra e, em seguida, 5 atenderam os objetivos esperados. Todos os seis artigos escolhidos foram expostos na Tabela 1, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

**Tabela 1** – Artigos selecionados nas bases de dados PubMed (Medline) e *Cochrane Library*.

Estudo	Título	Tipo do estudo	Observações
Parola & Pinzani, 2018	Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues	Artigo de revisão	O estudo demonstra a importância do avanço na identificação de alvos para terapia antifibrótica e em metodologias não invasivas e biomarcadores para avaliar a progressão fibrótica da doença hepática crônica e, potencialmente, a resposta ao tratamento. Atualmente, a discussão está centrada em qual estágio da evolução fibrótica teria o benefício máximo da terapia antifibrótica e quais são os desfechos clínicos relativamente realistas.
Smith <i>et al.</i> , 2019	Cirrhosis: Diagnosis and Management	Artigo de revisão	Diretrizes mais recentes sugerem triagem direcionada para varizes esofágicas em pacientes com hipertensão portal clinicamente significativa, em vez de triagem em todos os pacientes com cirrose. Por outro lado, a biópsia hepática continua sendo o padrão de referência; no entanto, a elastografia transitória tornou-se mais amplamente disponível e está substituindo rapidamente a biópsia como o método preferido para o estadiamento da fibrose hepática.
Olave <i>et al.</i> , 2020	Etiology of cirrhosis in the young	Estudo multicêntrico	Em um estudo que envolveu 594 pacientes $\leq 40$ anos, sendo 264 do sexo feminino e 330 do masculino, foram observadas diversas causas que variavam com a idade dos pacientes, como as doenças colestáticas congênicas e os distúrbios do desenvolvimento, doenças metabólicas e genéticas, hepatites virais, doença hepática autoimune e gordurosa, além da cirrose criptogênica.
Han <i>et al.</i> , 2021	Incident liver cirrhosis, associated factors, and cardiovascular disease risks among people living with HIV: A longitudinal study	Análise de <i>coorte</i> prospectiva	Nesse estudo de <i>coorte</i> , foram investigados a incidência e os fatores associados de cirrose hepática e riscos de doença cardiovascular entre pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (n = 1.069). Percebeu-se que PVHIV com doenças metabólicas foram mais propensas a desenvolverem cirrose hepática, independentemente das coinfeções por hepatite. Ademais, os riscos de doença cardiovascular aterosclerótica de 10 anos foram maiores entre os indivíduos cirróticos.
Zhai <i>et al.</i> , 2021	The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017	Estudo ecológico	Nesse estudo, observou-se, globalmente, um aumento de quase 75% de 1990 a 2017 nos casos prevalentes de cirrose hepática, principalmente em países da América Latina e Caribe. Foi visto que, embora o número de pessoas que sofrem de Hepatite B e C diminua, a cirrose hepática ainda é uma grande ameaça à saúde. Além disso, o número de pessoas com cirrose causada por álcool e esteato-hepatite não alcoólica continua a crescer.

Fonte: Autores (2022).

A cirrose hepática é um processo difuso de dano hepático considerado irreversível em seus estágios avançados, cuja incidência aumenta dia após dia, sendo que as complicações podem ser letais. Vale salientar que se trata de uma patologia que surge com importantes disparidades raciais e socioeconômicas, com maior prevalência entre negros não hispânicos, mexicanos-americanos e aqueles que vivem abaixo do nível de pobreza (Zhai *et al.*, 2021; Olave *et al.*, 2020).

De fisiopatologia complexa, percebeu-se que a lesão hepática crônica causa inflamação e fibrose hepática independentemente da causa. A consequência disso é a formação de septos e nódulos de regeneração fibrosos, que surge a partir da ativação das células estreladas, as quais favorecem a deposição da matriz cicatricial com colapso das estruturas hepáticas, com a perda das microvilosidades, distorção do parênquima hepático e da arquitetura vascular, desse modo, a terapia antifibrótica atualmente prevê a inativação de tais células com o mecanismo de ação de inibir sua diferenciação, com capacidade de minimizar e impedir o processo de fibrose hepática (Parola & Pinzani, 2018).

A fibrose progressiva e a cirrose subsequentemente resultam em diminuição da função metabólica e hepática sintética, causando aumento da bilirrubina e diminuição da produção de fatores de coagulação e trombopoietina, bem como sequestro plaquetário esplênico, aumento da pressão portal e desenvolvimento de ascite e varizes esofágicas. Em pacientes com as três causas mais comuns de doença hepática, 10% a 20% desenvolverão cirrose dentro de 10 a 20 anos, o que é preocupante para a saúde pública (Smith *et al.*, 2019).

Segundo Parola e Pinzani (2018), a etiologia específica tem um impacto relevante na modulação da progressão da

cirrose hepática, levando a padrões morfológicos distintos de desenvolvimento de fibrose que também dependem da origem dos tipos de células pró-fibrogênicas predominantes e dos mecanismos envolvidos, o que é primordial para se discutir em qual estágio a terapia teria o melhor benefício para o paciente cirrótico.

Na Hepatite B e C, por exemplo, o padrão predominante de evolução da fibrose é referido como fibrose pós-necrótica ou em ponte, sendo caracterizada pelo aumento da deposição de componentes da matriz extracelular sob a forma de septos venosos fibróticos portais-centrais. Destaca-se que tal padrão também é caracterizado pela presença da chamada hepatite de interface, pela formação de septos portal-portal e de septos cegos no parênquima hepático lesado. Como consequência, pode ocorrer um desarranjo precoce e rápido das conexões vasculares dentro do sistema porta, incluindo a formação de neovasos e shunt porto-central, resultando em um desenvolvimento precoce de hipertensão portal (Parola & Pinzani, 2018).

Uma característica emergente comum a diferentes etiologias é representada pelo papel das chamadas vesículas extracelulares (EVs), partículas de tamanhos diferentes que são liberadas por hepatócitos lesados ou apoptóticos, as quais contêm proteínas sinalizadoras, lipídios e mRNAs, os quais podem atuar em quase todas as diferentes populações celulares, com o papel de induzir e manter a inflamação, fibrose e angiogênese, sendo assim, foram propostos como supostos biomarcadores da progressão da cirrose hepática, o que é essencial para firmar o controle de danos e resposta ao tratamento (Parola & Pinzani, 2018).

Atualmente, estudos promissores estão em constante avanço para definir a terapia antifibrótica mais adequada, como o antagonista oral duplo CCR2/CCR5 (Cenicriviroc), o qual se encontra na fase IIb de um ensaio clínico randomizado. Por outro lado, testes simples e não-invasivos, como o *FIB-4 score* (Tabela 2) e *NAFLD Fibrosis score*, são realizados para classificar os pacientes em baixo, intermediário e alto risco para o desenvolvimento de fibrose hepática, quando há suspeitas (aumento das enzimas hepáticas, fatores de risco como abuso de álcool, diabetes e obesidade, além de esteatose hepática visível na ultrassonografia) (Parola & Pinzani, 2018).

**Tabela 2 – FIB-4 score** para definição do risco de desenvolvimento de fibrose hepática.

Parâmetros		
Idade		
AST		
ALT		
Plaquetas		

Baixo:	Intermediário:	Alto
< 1,3 (F0-F1)	1,3 – 2,67 (F1-F2)	> 2,67 (F3-F4)

Fonte: Autores (2022).

Nos pacientes com baixo risco (55-58%), como mencionam Parola e Pinzani (2018), é necessário repetir os testes a cada um a dois anos. Já nos pacientes de risco intermediário, é necessário avaliar, nos *scores*, em qual classificação o paciente se encontra. Se  $F \geq 3$ , é necessária a realização de outros exames, como o *ELF Test*, *Fibrotest*, *Hepascore*, elastografia transitória (*FibroScan*) e elastografia por ressonância magnética, como diagnóstico de exclusão. Se alto risco, considerar biópsia de fígado e iniciar o rastreamento de complicações, como o hepatocarcinoma.

No estudo desenvolvido por Smith *et al.* (2019), observou-se que a triagem direcionada pra varizes esofágicas em pacientes cirróticos com hipertensão portal (HP) seria melhor e clinicamente significativa do que nos cirróticos sem essa condição, visto que a HP predispõe o desenvolvimento das varizes, as quais têm mais de 30% de chance de desenvolver sangramento nos dois anos após o diagnóstico, com uma taxa de mortalidade entre 20-40% por episódio. Desse modo, a



endoscopia digestiva alta (EDA) é o melhor exame de triagem direcionada e o diagnóstico da HP é dado por meio de uma rigidez hepática maior que 20 kPa, isoladamente ou combinada com plaquetopenia ( $< 150 \times 10^3 \text{ mm}^3$ ) e esplenomegalia, além da presença ou não de vasos colaterais portossistêmicos em exames de imagem. Dessa forma, sugere-se a repetição da EDA a cada um ou dois anos, caso sejam encontradas pequenas varizes, e a cada dois a três anos, se ausentes.

Ademais, Smith *et al.* (2019) analisaram as principais etiologias da cirrose hepática, as quais serão dispostas na Tabela 3, em ordem decrescente de prevalência:

**Tabela 3** – Principais etiologias da cirrose hepática, em ordem decrescente de prevalência.

<b>Hepatites virais (Hepatite B e C)</b>
<b>Hepatite Alcoólica</b>
<b>Doença hepática gordurosa não alcoólica</b>
<b>Doenças de Armazenamento</b>
Hemocromatose
Doença de <i>Wilson</i>
Deficiência de $\alpha_1$ -antitripsina
<b>Imunomediadas</b>
Hepatite Autoimune (Tipos 1, 2 e 3)
Colangite biliar primária
Colangite esclerosante primária
Colangiopatia relacionada com IgG4
<b>Cardiovasculares</b>
Síndrome de <i>Budd-Chiari</i>
Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)
Doença de <i>Osler-Weber-Rendu</i> (telangiectasia hemorrágica hereditária)
<b>Doenças biliares crônicas</b>
Colangite bacteriana recorrente
Estenose de ductos biliares
<b>Outras</b>
Medicamentos (ex.: Metotrexato, amiodarona)
Protoporfiria eritropoiética
Sarcoidose
Esquistossomíase

Fonte: Adaptado de Smith *et al.* (2019).

Além disso, Smith *et al.* (2019) analisaram que, por mais que a biópsia hepática continue sendo o exame *gold standard*, a elastografia transitória tornou-se mais amplamente disponível e está substituindo rapidamente a biópsia como o método preferido para o estadiamento da fibrose hepática.

Segundo Olave *et al.*, (2020), em seu estudo multicêntrico (n = 594), pacientes jovens com idade  $\leq 40$  anos com diagnóstico de cirrose hepática de 1995 a 2018 foram avaliados a partir da revisão dos prontuários clínicos e dos relatórios anatomopatológicos para identificar etiologias e determinar as causas da cirrose em cada caso.

Os prontuários médicos foram revisados para dados clínicos e laboratoriais detalhados, incluindo dados demográficos do paciente, histórico de consumo de álcool, medicamentos, abuso de substâncias e outras doenças sistêmicas, estudos bioquímicos séricos (ALP, AST, ALT, globulina total sérica/gamaglobulinas), sorologias (ANA, ASMA, LKM-1, marcadores de hepatite viral, HLA-DR3 ou DR4). As biópsias hepáticas foram revisadas em cada instituição por um patologista hepático para confirmar o diagnóstico. Os casos em que a etiologia da doença hepática permaneceu obscura, apesar da extensa investigação clínico-patológica, foram classificados como cirrose criptogênica (Olave *et al.*, 2020).

Os pacientes foram divididos por idade em quatro categorias e para cada caso foi registrado o diagnóstico específico, conforme mostrado na Tabela 4.

**Tabela 4** – Etiologias da cirrose hepática. Distribuição dos transtornos por faixas etárias e sexo.

Grupos de idade (idade em anos)	< 1	≥ 1 a < 5	≥ 5 a < 18	≥ 18 a 40	Total
<b>Casos totais, (n, %)</b>	<b>133 (22,4)</b>	<b>69 (11,6)</b>	<b>140 (23,6)</b>	<b>252 (42,4)</b>	<b>594 (100)</b>
<b>H : M</b>	75:58	38:31	59:81	158:94	330:264
<b>SÍNDROMES COLESTÁTICAS CONGÊNITAS</b>	<b>103</b>	<b>38</b>	<b>31</b>	<b>3</b>	<b>175 (29,5)</b>
ABEH	99	35	22	1	157
Síndrome de <i>Alagille</i>	3	2	2	1	8
FHC	1	1	7	1	10
<b>DOENÇA HEPÁTICA AUTOIMUNE</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>56</b>	<b>115 (19,4)</b>
HA	0	2	38	26	66
Colangite Biliar Primária	0	0	0	2	2
Colangite Esclerosante Primária	4	2	13	23	42
Síndrome de Sobreposição	0	0	0	5	5
<b>HEPATITE VIRAL</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>107 (18,0)</b>
HCV	0	0	5	65	70
HBV	0	0	2	24	26
HCV/HIV	0	0	0	4	4
HBV/HCV	0	0	0	6	6
HAV	0	0	0	1	1
<b>DOENÇAS GENÉTICAS E METABÓLICAS</b>	<b>11</b>	<b>18</b>	<b>28</b>	<b>18</b>	<b>75 (12,6)</b>
Doença de <i>Wilson</i>	0	0	9	7	16
HH	0	0	0	1	1
HN	1	0	0	0	1
DAG	2	3	4	2	11
FC	1	0	5	0	6
A1AD	2	3	4	3	12
Deficiência de Lipase de Ácido Lisossômico	0	0	1	0	1
Lipodistrofia Congênita	0	0	1	0	1
Síndrome da Depleção do DNA Mitocondrial	1	1	0	0	2
Anemia Falciforme	0	0	0	2	2
Tirosinemia	1	4	0	0	5
Deficiência de Arginase	0	0	1	0	1
CIPF (tipos 1, 2, 3)	3	7	3	3	16
<b>DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>38</b>	<b>44 (7,4)</b>
EHNA	0	0	6	11	17
EHA	0	0	0	27	27
<b>OUTRAS ETIOLOGIAS CONHECIDAS</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>36 (6,0)</b>
Hepatite Neonatal de Células Gigantes	3	1	0	0	4
Relacionadas à Transusão	0	0	0	2	2
NPT	8	7	0	0	15
Outras/Relacionadas a Drogas	0	0	2	13	15
<b>Cirrose criptogênica</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>22</b>	<b>42 (7,1)</b>

HAI = Hepatite autoimune, DA1A = Deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina, EHA = Esteato-hepatite Alcoólica, FC = Fibrose Cística, FHC = Fibrose Hepática Congênita, ABEH = Atresia Biliar Extra-Hepática, DAG = Doença de Armazenamento de Glicogênio, HAV = Vírus da hepatite A, HBV = Vírus da Hepatite B, HH = Hemocromatose Hereditária, HCV = Vírus da Hepatite C, EHNA = Esteato-hepatite Não Alcoólica, HN = Hepatite Neonatal, SS = Síndrome de Sobreposição, CBP = Colangite Biliar Primária, CIPF = Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva, CEP = Colangite Esclerosante Primária, NPT = Nutrição Parenteral Total. Fonte: Adaptado de Olave *et al.* (2022).



Já Han *et al.* (2021), por meio de uma análise de *coorte* prospectiva, investigaram a incidência e fatores associados de cirrose hepática e riscos de doença cardiovascular (DCV) entre PVHIV (n = 1.069), sendo 33% mulheres, 9% relacionados ao HCV e 16% ao HBV, com mediana de idade e níveis de CD4<sup>+</sup> no início da terapia antirretroviral de 32 anos e 240 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente. Foi observado que 124 (12%) desenvolveram cirrose hepática após uma mediana de 6,9 anos de acompanhamento.

Na análise multivariada, Han *et al.* (2021) observaram que os fatores independentemente associados à cirrose hepática foram viremia do HIV atualizada no tempo, coinfeção pelo vírus da hepatite B e pelo vírus da hepatite C, diabetes mellitus, lipoproteínas de alta densidade < 40 mg/mL e exposição ao d4T (estavadina). Ou seja, os fatores de risco tradicionais e de HIV predizem independentemente a progressão para cirrose hepática.

Sob outra perspectiva, Han *et al.* (2021) analisaram que os riscos de DCV também foram maiores entre aqueles com cirrose hepática do que os não cirróticos. Além disso, como a cirrose hepática representa uma importante comorbidade entre PVHIV com ou sem coinfeção por hepatite, o rastreamento e o manejo de coinfeções e comorbidades não relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), particularmente doenças metabólicas, são importantes para reduzir a carga de doenças hepáticas e riscos de DCV entre PVHIV.

No estudo ecológico realizado por Zhai *et al.* (2021), observou-se que a cirrose hepática representa uma enorme ameaça à saúde das pessoas. Embora a taxa de prevalência padronizada por idade da cirrose hepática causada por hepatite tenha diminuído com a vacinação contra o HBV e a terapia antirretroviral de ação direta, a taxa da cirrose hepática causada por álcool e continuou a crescer durante o período do estudo. Embora dados demonstrem a tendência temporal na prevalência de cirrose hepática, várias limitações devem ser observadas. A precisão dos resultados obtidos depende da qualidade e quantidade dos dados de cirrose hepática.

Em alguns países ou regiões, os dados da cirrose hepática estavam incompletos ou até ausentes. Isso pode levar a uma subestimação da gravidade da cirrose hepática. Além disso, apenas a tendência temporal na prevalência de cirrose hepática por cada etiologia pôde ser avaliada por Zhai *et al.* (2021), e a interação entre as etiologias não pôde ser estudada por meio dos dados coletados.

Ademais, os dados de cirrose hepática não foram classificados por descompensação e compensação. Assim, não foi possível discutir a diferença entre cirrose compensada e descompensada em termos epidemiológicos (Zhai *et al.*, 2021). Em suma, as prioridades de saúde pública que visam o consumo de álcool e esteato-hepatite não alcoólica devem ser implementadas o mais rápido possível, e mais estudos são necessários para a elevação do rigor científico em relação a uma patologia tão severa.

#### 4. Conclusão

De acordo com as literaturas analisadas, conclui-se que as principais etiologias da cirrose hepática são as hepatites virais, hepatite de origem alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (esteato-hepatite não alcoólica). Observou-se que as diferentes etiologias levam a padrões morfológicos distintos na evolução fibrótica, que dependem da origem dos tipos celulares pró-fibrogênicos e dos mecanismos envolvidos, algo essencial para avaliar em qual estágio a terapia teria o máximo desempenho para o paciente cirrótico.

Biomarcadores originados dos hepatócitos são imprescindíveis para avaliação do controle de danos e resposta ao tratamento da progressão fibrótica, o qual baseia-se na terapia antifibrótica. O grande número de ensaios clínicos investigando o efeito direto ou indireto de muitos antifibróticos certamente levará à possibilidade de uso de alguns desses agentes em um futuro próximo e isso afetará muito o cenário da Hepatologia e de outras especialidades médicas.

Testes simples e não-invasivos são realizados para classificar os pacientes em baixo, intermediário e alto risco para o

desenvolvimento de fibrose hepática e o rastreamento de varizes esofágicas deve ser direcionado apenas aos pacientes cirróticos portadores de hipertensão portal, devido à maior probabilidade de se desenvolver. Em pacientes com alto risco, sugere-se a realização de biópsia hepática com investigação de complicações, como o hepatocarcinoma. A biópsia, por mais que continue sendo o exame padrão-ouro, a elastografia transitória tornou-se mais disponível e está substituindo a biópsia como melhor método para estadiar a fibrose hepática.

Segundo o estudo de Olave *et al.* (2020) com quase 600 pacientes, foi observado que inúmeras etiologias da cirrose hepática fazem parte do contexto epidemiológico de pacientes jovens, algo interessante para se discutir o desenvolvimento de estratégias relacionadas à profilaxia da progressão da doença, em concordância com cada uma das causas da patologia.

Ademais, as prioridades de saúde pública que visam o consumo de álcool e esteato-hepatite não alcoólica devem ser implementadas o mais rápido possível. Por fim, sugere-se que mais ensaios clínicos randomizados e meta-análises sejam realizados a fim de permitir a evolução de métodos diagnósticos e da terapia antifibrótica, com o intuito de melhorar a sobrevida dos pacientes.

## Referências

- Barnett R. (2018). Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*, 392(10144), 275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31659-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31659-3)
- Baumgartner, K., Cooper, J., Smith, A., & St Louis, J. (2021). Liver Disease: Cirrhosis. *FP essentials*, 511, 36–43.
- Braillon A. (2021). Screening for Cirrhosis in People With Fatty Liver?. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 19(4), 850–851. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.017>
- Campana, L., & Iredale, J. P. (2017). Regression of Liver Fibrosis. *Seminars in liver disease*, 37(1), 1–10. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597816>
- D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology*, 68(3), 563–576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>
- Drew L. (2018). Liver cirrhosis: scar wars. *Nature*, 564(7736), S73. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07759-2>
- Ganne-Carrié N. (2017). Épidémiologie de la cirrhose [Epidemiology of liver cirrhosis]. *La Revue du praticien*, 67(7), 726–730.
- Ge, P. S., & Runyon, B. A. (2016). Treatment of Patients with Cirrhosis. *The New England journal of medicine*, 375(8), 767–777. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1504367>
- Ginès, P., Krag, A., Abraldes, J. G., Solà, E., Fabrellas, N., & Kamath, P. S. (2021). Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*, 398(10308), 1359–1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
- Han, W. M., Ueaphongsukkit, T., Chattranukulchai, P., Siwamogsatham, S., Chaiteerakij, R., Sophonphan, J., Gatechompol, S., Ubolyam, S., Phonphithak, S., Ruxrungtham, K., Tangkijvanich, P., Avihingsanon, Y., Kerr, S. J., & Avihingsanon, A. (2021). Incident Liver Cirrhosis, Associated Factors, and Cardiovascular Disease Risks Among People Living With HIV: A Longitudinal Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 86(4), 463–472.
- Jang, C. M., & Jung, Y. K. (2018). *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*, 72(2), 74–78. <https://doi.org/10.4166/kjg.2018.72.2.74>
- Lai, M., & Afdhal, N. H. (2019). Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterology clinics of North America*, 48(2), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.002>
- Lee, N. Y., & Suk, K. T. (2020). The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 199. <https://doi.org/10.3390/ijms22010199>
- Olave, M. C., Gurgung, A., Mistry, P. K., Kakar, S., Yeh, M., Xu, M., Wu, T. T., Torbenson, M., & Jain, D. (2020). Etiology of cirrhosis in the young. *Human pathology*, 96, 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.09.015>
- Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular aspects of medicine*, 65, 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>
- Roehlen, N., Crouchet, E., & Baumert, T. F. (2020). Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, 9(4), 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
- Scarpellini, E., Luigiano, C., Svegliati-Baroni, G., Dumitrascu, D., Larussa, T., Santori, V., Luzzza, F., & Abenavoli, L. (2020). Liver Cirrhosis Complications Management at the Emergency Department. *Reviews on recent clinical trials*, 15(4), 331–338. <https://doi.org/10.2174/1574887115666200603160816>

Smith, A., Baumgartner, K., & Bositis, C. (2019). Cirrhosis: Diagnosis and Management. *American family physician*, 100(12), 759–770.

Tokumoto, Y., & Hiasa, Y. (2021). *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology*, 118(1), 30–40. <https://doi.org/10.11405/nisshoshi.118.30>

Zhai, M., Long, J., Liu, S., Liu, C., Li, L., Yang, L., Li, Y., & Shu, B. (2021). The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. *Aging*, 13(1), 279–300. <https://doi.org/10.18632/aging.104127>