



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

HELENA MARIA TORRES SERRÃO MAURÍCIO

***AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DA DISFUNÇÃO
ENDÓCRINA EM DOENTES COM CIRROSE
HEPÁTICA***

[ARTIGO CIENTÍFICO]

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SOFIA
DOUTOR NUNO MIGUEL PERES DE ALMEIDA**

04/2011

Avaliação
prospectiva
da
disfunção
endócrina
em doentes
com cirrose
hepática

8 de Abril

2011

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À
ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO
DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Faculdade de
Medicina da
Universidade de
Coimbra

Helena Maurício

ÍNDICE

I – RESUMO	7
II – ABSTRACT	10
III – INTRODUÇÃO	13
IV – DOENTES E MÉTODOS	17
V – RESULTADOS	20
VI – DISCUSSÃO	35
VII – CONCLUSÃO	41
VII – BIBLIOGRAFIA	43

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Distribuição Etária

GRÁFICO 2 – Etiologia da Cirrose

GRÁFICO 3 – Anos de Evolução da Cirrose Hepática

GRÁFICO 4 – Classificação de Child Pugh

GRÁFICO 5 – Score MELD

GRÁFICO 6 – Frequência de descompensações na cirrose

GRÁFICO 7 – Valores obtidos de testosterona total

GRÁFICO 8 – Valores obtidos de estradiol

GRÁFICO 9 – Valores obtidos de LH

GRÁFICO 10 – Valores obtidos de FSH

GRÁFICO 11 – Valores obtidos de T₃ livre

GRÁFICO 12 – Valores obtidos de T₄ livre

GRÁFICO 13 – Valores obtidos de TSH

GRÁFICO 14 – Valores obtidos de pré-albumina

GRÁFICO 15 – Valores obtidos de transferrina

GRÁFICO 16 – Valores obtidos de insulinemia em jejum

GRÁFICO 17 – Valores obtidos de glicemia em jejum

GRÁFICO 18 – Distribuição dos doentes com base nos valores de Ac anti-tireoglobulina

GRÁFICO 19 – Distribuição dos doentes com base nos valores de Ac anti-peroxidase

GRÁFICO 20 – Distribuição dos doentes com base nos valores de IGF-1

GRÁFICO 21 – Distribuição dos doentes com base nos valores de IGFBP3

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA I – Tabela-resumo dos valores médios, mínimo e máximos obtidos

TABELA II – Relação entre classificação Child Pugh e principais alterações analíticas

AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DA DISFUNÇÃO ENDÓCRINA EM DOENTES COM CIRROSE HEPÁTICA

Autores: Helena Maurício¹, Bruno Arroja², Rita Carvalho², Nuno Almeida², Miguel Melo³, Carlos Sofia²

¹ Aluna do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina; Faculdade de Medicina de Coimbra

² Serviço de Gastrenterologia; Hospitais da Universidade de Coimbra

³ Serviço de Endocrinologia; Hospitais da Universidade de Coimbra

AGRADECIMENTOS

Queria agradecer a todas as pessoas que directa ou indirectamente contribuíram para a realização deste trabalho, em especial ao Dr. Nuno Peres Almeida, ao Dr. Bruno Arroja e à Dra. Rita Carvalho pelo apoio e orientação prestados. Quero ainda agradecer ao Sr. Professor Doutor Carlos Sofia pela autorização e orientação concedidas à pesquisa e colheita de dados efectuada. Finalmente, um agradecimento geral aos Serviços de Gastrenterologia e Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra que permitiram a execução deste projecto.

A nível pessoal queria agradecer a todos os meus Amigos e Colegas, da faculdade e fora dela, pela paciência que tiveram, pelos conselhos e pela ajuda, fazendo-me ver que não estava sozinha nesta jornada.

Ao Ricardo Vilaça por ter sido um ouvinte extremo de todas as minhas reclamações e desabafos, estando lá dia e noite, para o bem e para o mal, sendo um porto de abrigo, um ombro amigo sempre dedicado e motivador.

Por último, mas nem por isso menos importante, quero agradecer aos meus pais, irmã e restante família, pela tolerância, apoio e incentivo agora, e ao longo de toda a minha vida.

I - RESUMO

Introdução: A cirrose hepática é uma doença crónica muito prevalente no nosso país, sendo 70 a 85% casos de etiologia alcoólica. É uma entidade nosológica definida histopatologicamente por morte celular, desenvolvimento de fibrose e alterações da arquitectura celular e, macroscopicamente, por formações macro e micronodulares, alterações estas que podem evoluir para a irreversibilidade. Pode acompanhar-se por diversas manifestações clínicas e complicações como encefalopatia porto-sistémica (EPS), peritonite bacteriana espontânea (PBE), ascite, varizes esofágicas, síndrome hepato-renal ou síndrome hepato-pulmonar.

A destruição do parênquima hepático está associada ao desenvolvimento de diversas alterações endocrinológicas, pois o fígado é local de metabolização e produção de múltiplas hormonas e proteínas. As alterações mais frequentes verificam-se ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-glândulas endócrinas, ao nível da função tiroideia e metabolismo da glicose.

Objectivos: Este estudo pretende avaliar o grau de disfunção endócrina em doentes internados por descompensação de cirrose hepática. Também se pretendem avaliar alguns parâmetros nutricionais.

Doentes e Métodos: É um estudo prospectivo, descritivo, unicêntrico, que incluiu 19 doentes do sexo masculino (Média etária-56,9±10,1 anos), com cirrose hepática, internados numa enfermaria de Gastrenterologia durante o período de 18/01/2010 a 02/03/2011. Foram avaliados a idade, etiologia da cirrose, classificação Child-Pugh e MELD, descompensação justificando o internamento, doseamentos hormonais e proteicos (T3 livre, T4 livre, TSH, insulina em jejum, testosterona, pré-albumina, transferrina, anticorpos anti-tiroperoxidase e anti-tiroglobulina).

Resultados: Etiologia da cirrose: álcool-89,4%, autoimune-5,3%, vírus-5,3%.
Classificação Child Pugh: A-15,8%, B-36,8%, C-47,4%. MELD: 20±6.

Descompensação de cirrose: ascite-63,2%; EPS-42,1%; hemorragia digestiva alta (HDA) -31,6%; PBE-26,3%. Doentes diabéticos: 21,1%. Doseamentos hormonais: Testosterona total média-2,14±1,565ng/mL (mín 0,4; máx 6,4; hipotestosteronémia em 68,4%), estradiol médio-87,29±83,3pg/mL (mín<10pg/mL; máx 367 pg/mL), TSH média-2,23±1,07μU/mL (mín 0,71; máx 4,1), tri-iodotironina (T₃) livre-2,32±0,44pg/mL (mín <1; máx 3,4; hipotireoidismo em 10,5%), tiroxina (T₄) livre-1,26±0,43ng/dL (mín 0,7; máx 2,6), anticorpos anti-tireoglobulina normais em 94,7% dos casos. Doseamentos proteicos: hipo-prealbuminémia em 89,5% com valor médio de 0,082±0,06g/L (mín 0,02; máx 0,28), hipotransferrinémia em 57,9% com valor médio de 1,69±0,73g/L (mín 0,51; máx 2,76). Modelo de avaliação da Homeostase (HOMA)>3,04 em 52,9% com valor médio de 4,12; Simple Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)>0,32 em 35,3% com valor médio de 0,32.

Conclusão: Verificou-se predomínio de cirróticos em estadios avançados, com descompensações diversas. Os distúrbios hormonais mais frequentemente encontrados foram o déficit de testosterona, o aumento de estradiol, bem como alterações da homeostase e sensibilidade à insulina. Baixos níveis de pré-albumina e transferrina sugerem um estado nutricional deficiente.

Palavras-Chave: Cirrose hepática; Disfunção endócrina; Desnutrição; Hipotireoidismo; Hipotestosteronémia; Insulinorresistência.

II - ABSTRACT

Introduction: Cirrhosis is a prevalent chronic disease in Portugal. Excessive alcohol intake is the cause of 70 to 85% of this condition. It is defined histopathologically by cell death, development of fibrosis and changes in cell architecture. These changes may become irreversible. It has several clinical manifestations and complications such as portal-systemic encephalopathy (EPS), spontaneous bacterial peritonitis (SBP), ascitis, esophageal varices, hepatorenal and hepato-pulmonary syndromes.

Hepatic dysfunction may be accompanied by various endocrine disorders, given that the liver is the primary site of metabolism and production of multiple hormones and proteins. These changes affect more frequently the hypothalamic-pituitary-endocrine glands, thyroid function and glucose metabolism.

Objectives: This study aims to assess the degree of endocrine dysfunction in patients admitted for decompensated liver cirrhosis. Secondary end-point was to evaluate nutritional status.

Patients and Methods: A prospective and descriptive study that included 19 male patients (average age-56, 9 ± 10.1 years) with liver cirrhosis, admitted at a Gastroenterology ward from 18/01/2010 to 02/03/2011. We evaluated age, etiology of cirrhosis, Child-Pugh and MELD, motive of hospital admission, protein and hormone assays (free T3, free T4, TSH, fasting insulin, testosterone, pre-albumin, transferrin, anti-thyroperoxidase and anti-thyroglobulin antibodies).

Results: Etiology of cirrhosis: alcohol-89, 4%, autoimmune-5, 3%, virus-5, 3%. Child Pugh classification: A-15, 8%, B-36, 8%, C-47, 4%. MELD: 20 ± 6 . Motive of hospital admission: ascitis-63, 2%, EPS-42, 1%, upper gastrointestinal bleeding (UGIB) -31,6%; SBP-26,3%. Diabetic patients: 21%. Hormone assays: total average testosterone- $2,14 \pm 1,565$ ng/mL (min 0,4, max 6,4; hypotestosteronemia at 68,4%), estradiol-average 87.29 ± 83.3 pg/mL (min <10 pg/mL, max 367 pg/mL), TSH average - $2,23 \pm 1.07$

microU/mL (min 0,71, max 4,1), triiodothyronine (T₃) free average- 2,32±0.44 pg/mL (min <1, max 3,4, hypothyroidism in 10,5%), thyroxine (T₄)- 1,26±0,43 ng/dL (min 0,7, max 2,6), anti-thyroglobulin normal in 94,7% of cases. Protein Assays: hypoalbuminemia in 89,5% with an average value of 0,082±0.06 g/L (min 0,02, max 0,28), hypotransferrinemia in 57,9% with an average value of 1,69±0,73 g/L (min 0,51, max 2,76). Homeostasis model assessment (HOMA)> 3.04 in 52.9% with an average of 4,12; Simple Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)> 0,32 in 35,3% with an average value of 0,32.

Conclusion: There was a predominance of advanced stages of cirrhosis. The hormonal disorders most frequently encountered were low serum testosterone levels, increase in estradiol, and changes in homeostasis and insulin sensitivity. Low levels of prealbumin and transferrin indicate a poor nutritional status.

Keywords: Liver cirrhosis, endocrine dysfunction, malnutrition, hypothyroidism; Hypotestosteronemia; insulin resistance.

III - INTRODUÇÃO

A cirrose hepática, doença com diferentes etiologias, é caracterizada por deposição hepática progressiva de tecido conjuntivo fibroso, condicionando alteração da arquitectura celular e formação de nódulos regenerativos, sendo irreversível nos estadios avançados. Apesar de cirrose ser uma definição histológica, o seu diagnóstico é frequentemente assumido perante uma história clínica devidamente contextualizada e suportada nos dados do exame físico, alterações analíticas e achados imagiológicos típicos da doença. ^{[1][2]}

Doentes com esta patologia são mais susceptíveis a um leque variado de complicações tais como ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), hemorragia por rotura de varizes esofágicas/gástricas ou secundária a gastropatia de hipertensão portal (HTP), síndrome hepato-renal (SHR), síndrome hepato-pulmonar, hidrotórax hepático e encefalopatia hepática (EPS). ^{[1][2]}

A taxa de mortalidade pode atingir 85% aos 5 anos, após um episódio de descompensação. ^{[1][2]}

O prognóstico é influenciado por factores como a idade, etiologia da cirrose, estadio de evolução, presença de complicações e existência de outras patologias associadas.

A gravidade da doença, no que respeita à sobrevida, é avaliada pela escala de Child-Pugh (estadios A, B e C), que se baseia nos valores de INR (International Normalized Ratio), bilirrubina e albumina, e na presença/ausência de ascite e encefalopatia hepática. Às classes A, B e C está associada uma sobrevida ao ano, respectivamente, de 100%, 80% e 45%. ^[1] Mais recentemente, foi delineada uma nova fórmula para caracterização da gravidade da doença hepática, denominada “Model for End Stage Liver Disease” – MELD – que utiliza os níveis de bilirrubina, creatinina e INR para prever o tempo de sobrevida, e identificar quais os doentes com necessidade

de transplante hepático prioritário. Um valor MELD superior a 15 indica hepatopatia grave. ^{[1][2]}

Actualmente, pouco está documentado sobre a relação entre cirrose e as alterações endócrinas. Alguns artigos publicados sobre diabetes hepatógena (DH) distinguem as principais diferenças entre esta patologia e a diabetes mellitus (DM). Caracteristicamente, a diabetes em cirróticos, independentemente da etiologia, deve-se a uma resistência dos tecidos periféricos à insulina aliada a uma redução da degradação da mesma pelo fígado. ^[3] Embora não existam marcadores clínicos ou laboratoriais que diferenciem uma da outra, na DH verifica-se um menor componente familiar, menores riscos de retinopatia diabética e de doença cardiovascular e renal. Simultaneamente, não parece estar associada por si só a uma maior mortalidade. ^{[3][4]} A mortalidade deve-se principalmente à falência hepática. ^[4]

O IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor I), polipeptídeo produzido na sua maioria no fígado (90%), reflecte a disfunção hepática ^[5], existindo uma relação directa entre ambos, exercendo ainda indirectamente efeitos tróficos sobre os testículos. ^[6]

Em doentes cirróticos também têm sido encontradas alterações analíticas das hormonas tiroideias, principalmente diminuição dos valores de T₃ livre. Esta relação parece ter impacto negativo na sobrevida dos doentes. ^[7-10]

Alguns estudos reportam, nas cirroses hepáticas por vírus da hepatite C (VHC), um aumento da incidência de hipotiroidismo e tiroidite auto-imune, sendo colocadas como hipóteses para tal a toxicidade viral directa e os tratamentos à base de Interferão. ^[11-15]

Este trabalho teve como objectivo avaliar as alterações analíticas hormonais, nomeadamente as referentes aos eixos hipotálamo-hipófise-gónadas/tiróide e ainda a diabetes, em doentes cirróticos internados por intercorrência aguda da sua patologia de

base. Concomitantemente, foram avaliados alguns parâmetros analíticos que reflectem a eventual desnutrição neste grupo de doentes.

IV - DOENTES E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho foram incluídos 19 doentes internados no Serviço de Gastrenterologia de um Hospital Universitário, no período de 18/01/2010 a 02/03/2011.

A escolha dos doentes foi efectuada de forma aleatória, sem critérios de inclusão/exclusão restritos, exceptuando, obviamente, o diagnóstico prévio de cirrose hepática. Tratou-se de um estudo prospectivo, unicêntrico, descritivo, realizado em colaboração com os colegas do Serviço de Endocrinologia.

O diagnóstico de cirrose hepática baseou-se na história clínica, exame físico, alterações analíticas e imagiológicas sugestivas desta patologia.

O historial clínico dos doentes foi verificado por consulta do processo clínico hospitalar. Foram recolhidos e calculados os seguintes parâmetros: idade, etiologia, índice de massa corporal (IMC), tempo de evolução e complicações da cirrose, valores analíticos obtidos, índices de Child-Pugh e MELD, HOMA (Normal: $2,06 \pm 0,14$), e QUICKI (Normal: $0,382 \pm 0,007$). Calcularam-se estes scores recorrendo às seguintes fórmulas:

$$\text{- HOMA} = [I_0 (\text{uUI/mL}) \times G_0 (\text{mmol/L})] / 25,0;$$

$$\text{- QUICKI} = 1 / [\log I_0 (\text{uUI/mL}) + \log G_0 (\text{mg/dL})];$$

em que I_0 é o valor de insulinémia e G_0 o valor de glicémia, ambos em jejum de pelo menos 6 horas.

Foi realizada uma única recolha de sangue por doente, em jejum, tendo sido determinados os seguintes parâmetros: Testosterona total (N: 2,7-11 ng/mL), estradiol (N: 6-44 pg/mL), Hormona Luteinizante (LH) (N: <9 mUI/mL), Hormona Foliculo-Estimulante (FSH) (N: <15 mUI/mL), triiodotironina (T_3) livre (N: 1,8-4,2 pg/mL), tiroxina (T_4) livre (N: 0,8-1,9 ng/mL), Hormona Estimulante da Tiróide (TSH) (N: 0,4-4 uUI/mL), Anticorpo (Ac) tireoglobulina (N: <40 UI/mL), Ac anti tiroperoxidase (N: <40

UI/mL), pré-albumina (N: 0,2-0,4 g/L), transferrina (N: 2-3,6 g/L), Insulin-Like Growth Factor I (IGF-1) (N: 87-238 ng/mL), Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP3) (N: 3,4-6,9 ug/mL), insulinémia em jejum (N: <30 uUI/mL), glicémia em jejum (N: 60-109 mg/dL). O sangue recolhido foi colocado em tubos com EDTA e encaminhado para o laboratório hospitalar.

Análise estatística com SPSS® v17.0 (Cálculo da média, desvio padrão, percentagem de frequência, comparação de médias com testes não paramétricos).

V - RESULTADOS

Os 19 doentes estudados, todos do sexo masculino, apresentavam uma média etária de $56,9 \pm 10,1$ anos, variando entre os 40 e os 78 anos (ver Gráfico 1). O índice de Massa Corporal (IMC) médio foi de $27,3 \pm 4,87$ Kg/m², sendo os valores mínimos e máximo de 18,6 kg/m² e 38,1 kg/m², respectivamente.

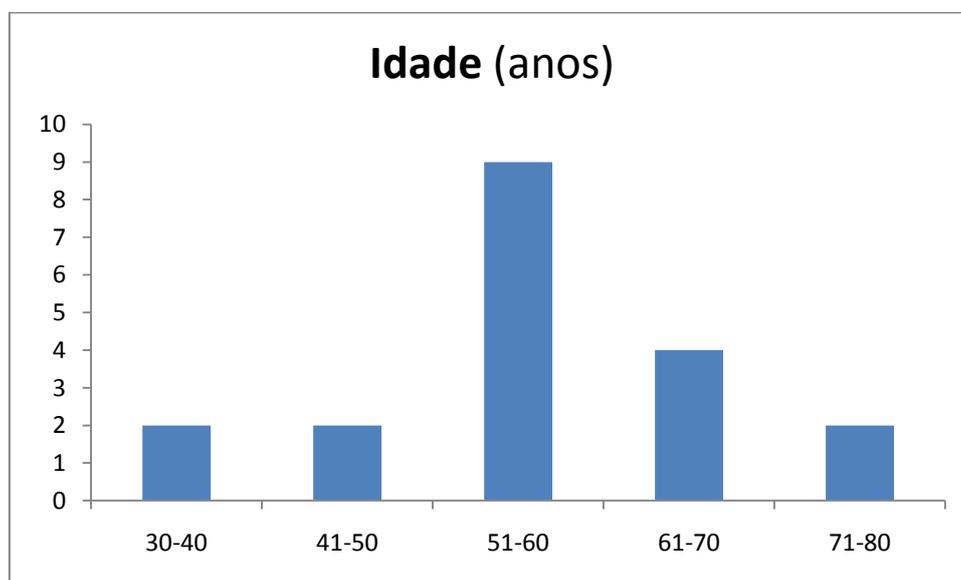


Gráfico 1 – Distribuição Etária

No que diz respeito à etiologia da cirrose (Gráfico 2), constatou-se que o álcool foi o agente etiológico mais comum, acometendo 17 doentes (89,4%). Um doente apresentava cirrose de origem auto-imune (5,3%) e o outro de origem viral (5,3%).

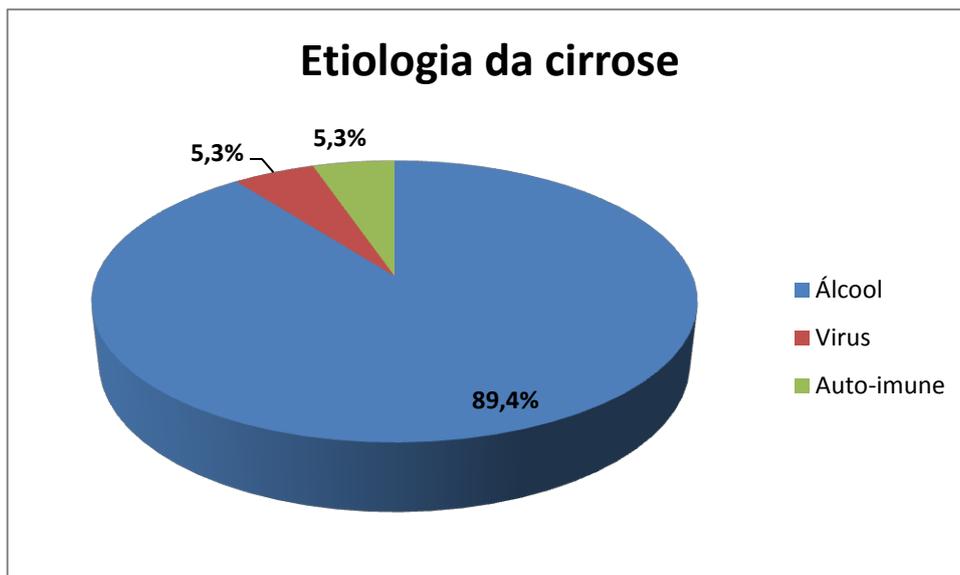


Gráfico 2 – Etiologia da Cirrose

No que concerne ao tempo de evolução da cirrose verifica-se que, em aproximadamente 50% dos doentes, esta patologia já era conhecida há mais de 5 anos. Esse tempo de evolução não era conhecido em 3 doentes (15,8%), como se pode ver no Gráfico 3.

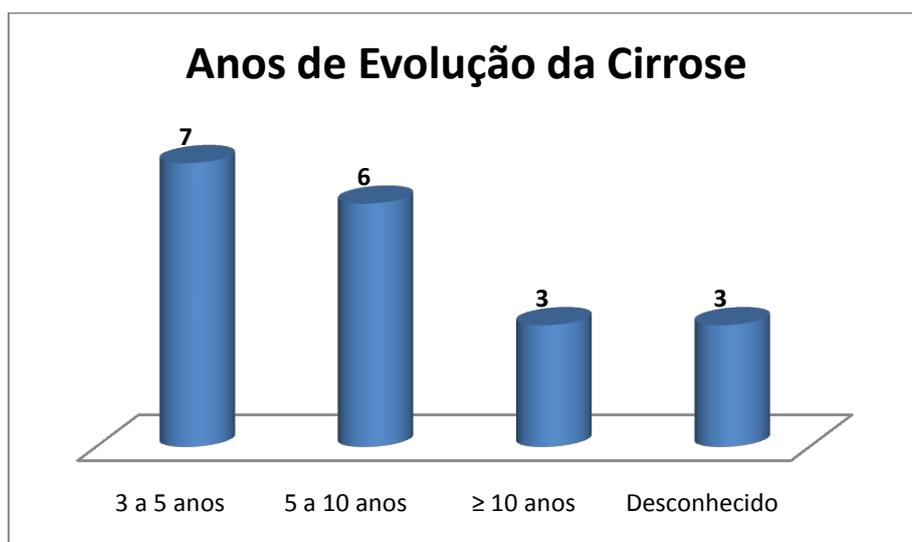


Gráfico 3 – Anos de Evolução da Cirrose Hepática

Relativamente à classificação de Child Pugh, uma das formas de classificar a gravidade da cirrose, verificou-se que 9 doentes (47,4%) pertenciam à classe C, 7 (36,8%) à classe B e 3 (15,8%) à classe A. Já no score MELD, o valor médio foi de 20 ± 6 , com mínimo de 11 e máximo de 34 (Gráficos 4 e 5).

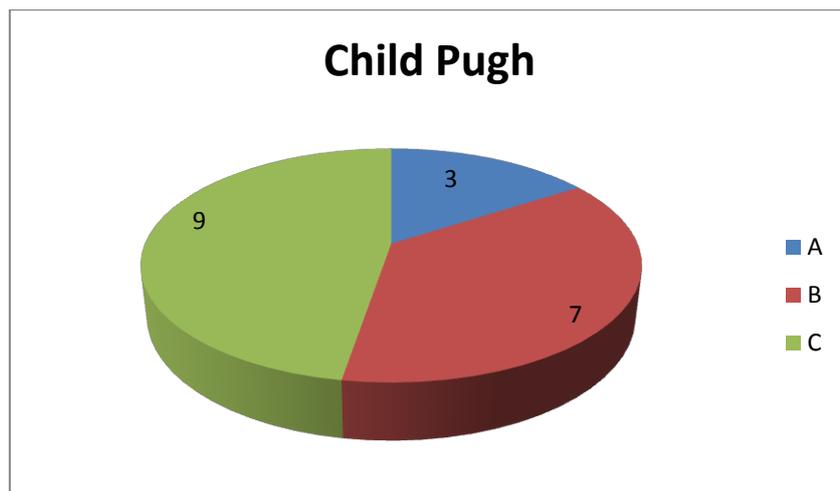


Gráfico 4 - Classificação de Child Pugh

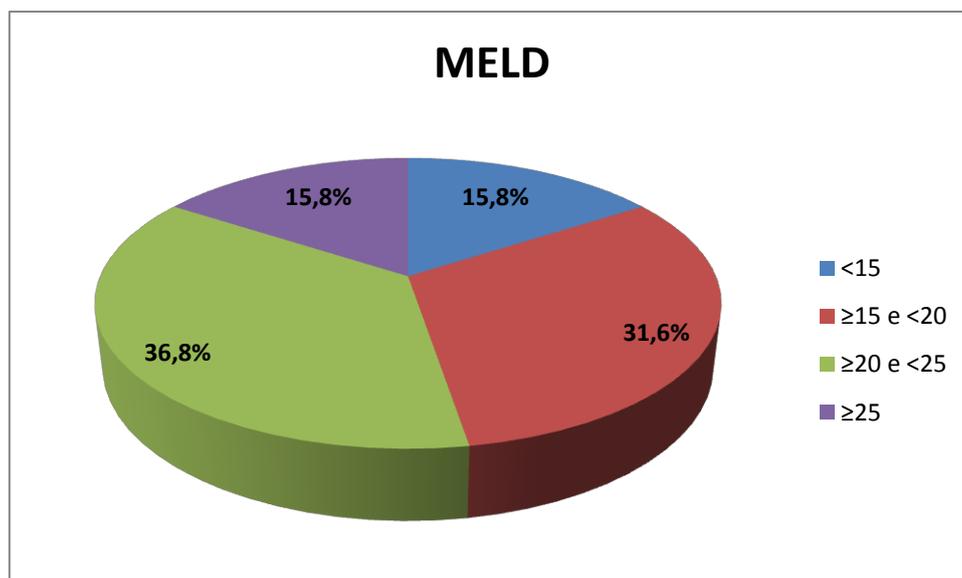


Gráfico 5 - Score MELD

A descompensação mais comum foi a ascite, presente em 63,2% (n=12), seguida de EPS em 42,1% (n=8) dos casos, hemorragia digestiva alta em 31,6% (n=6) e, finalmente, PBE em 26,3% (n=5) (Gráfico 6). Obviamente que, houve casos em que o doente apresentava mais do que uma descompensação.

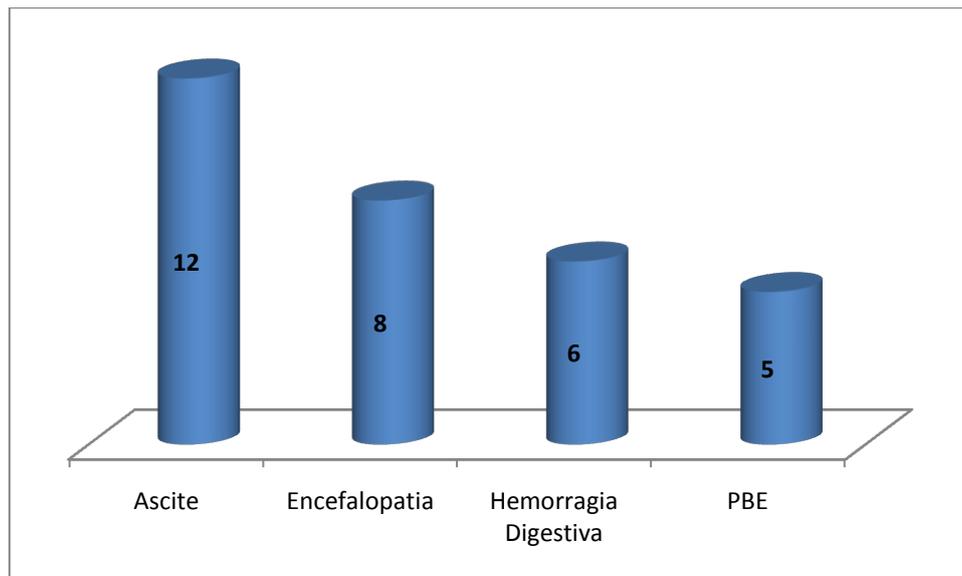


Gráfico 6 – Frequência de descompensações na cirrose

No momento de internamento, 52% dos doentes (n=10) apresentavam sinais clínicos de ascite, 20,8% (n=4) encefalopatia, e 5,2% (n=1) hemorragia digestiva alta. Um doente apresentava ainda síndrome hepato-renal.

Ao exame objectivo detectou-se ginecomastia em 20,8% (n=4), com telangiectasias cutâneas em 20,8% (n=4), circulação venosa colateral em 15,6% (n=3), edemas dos membros inferiores em 31,2% (n=6), atrofia testicular e rarefacção pilosa em 5,2% (n=1).

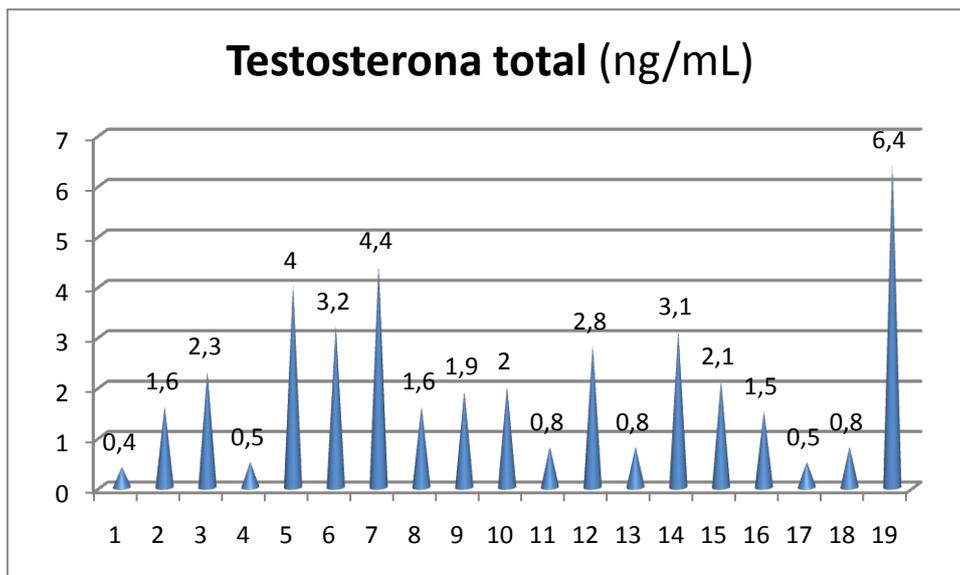


Gráfico 7 – Valores obtidos de testosterona total

O valor observado de testosterona total média foi de $2,14 \pm 1,565$ ng/mL, com um mínimo de 0,4 e um máximo 6,4. Verificou-se hipotestosteronémia em 68,4% (n=13). (Gráfico 7).

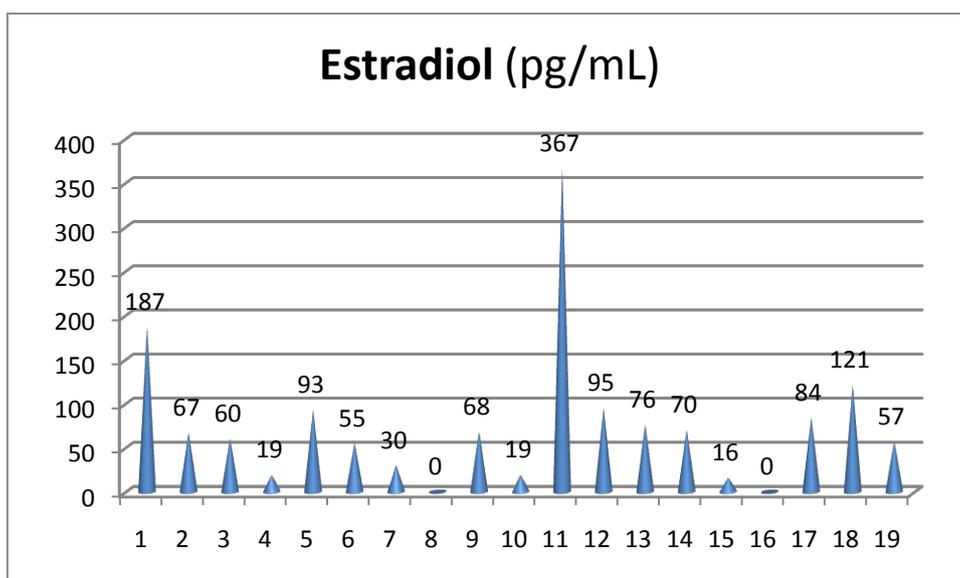


Gráfico 8 – Valores obtidos de estradiol

O valor médio de estradiol nos casos estudados foi de $87,29 \pm 83,3$ pg/mL, com mínimo inferior a 10 e máximo de 367. Encontraram-se valores aumentados de estradiol em 68,4% dos casos (n=13). (Gráfico 8)

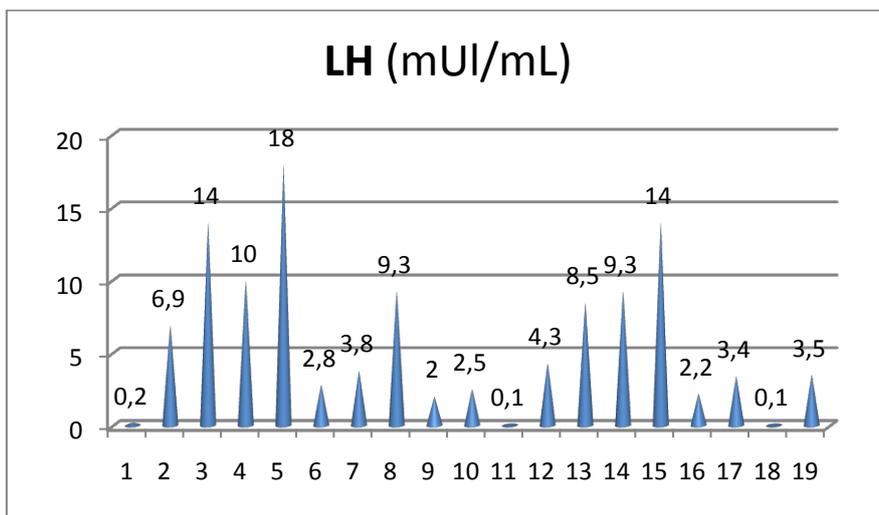


Gráfico 9 – Valores obtidos de LH

O valor médio observado de LH foi de $6,05 \pm 5,2$ mUI/mL, com valores mínimo e máximo de 0,1 e 18 mUI/mL, respectivamente. (Gráfico 9)

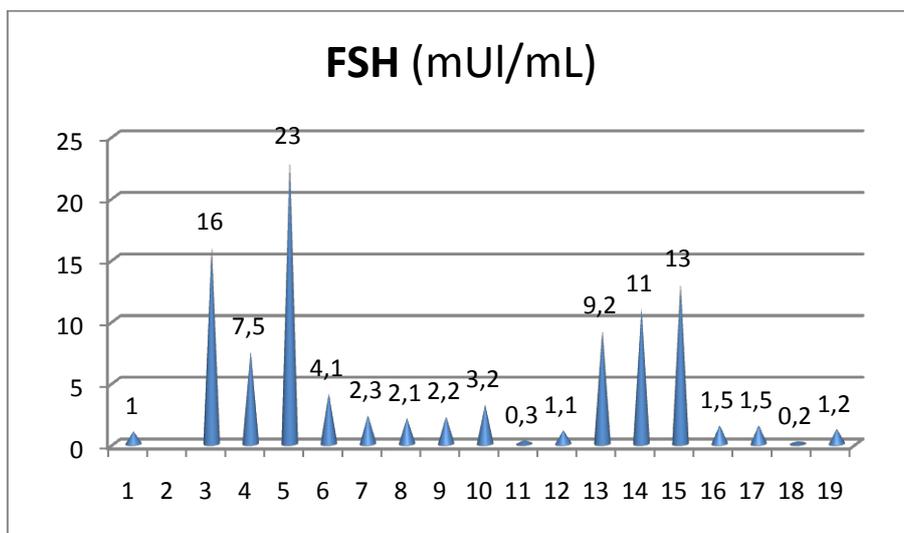


Gráfico 10 – Valores obtidos de FSH

O valor médio obtido de FSH foi de $5,58 \pm 6,44$ mUI/mL. Os valores mínimos e máximo foram de 0,2 e 23 mUI/mL. (Gráfico 10). Verificou-se aumento dos valores médios de LH e FSH em 31,6% (n=6) e 15,8% (n=3), respectivamente.

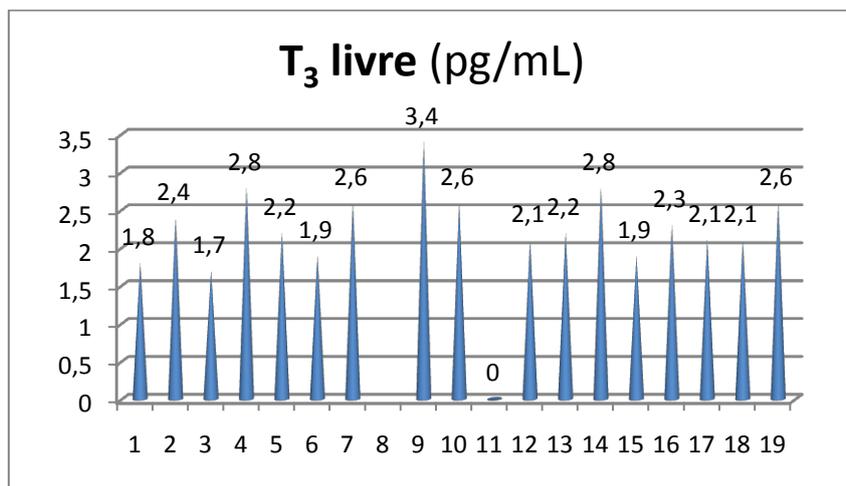


Gráfico 11 – Valores obtidos de T₃ livre

Obteve-se T₃ livre com valor médio de $2,32 \pm 0,44$ pg/mL (mínimo – <1; máximo – 3,4). Presença de hipotiroidismo em 10,5% dos casos (n=2). Num dos doentes o valor analítico não era conhecido (Gráfico 11).

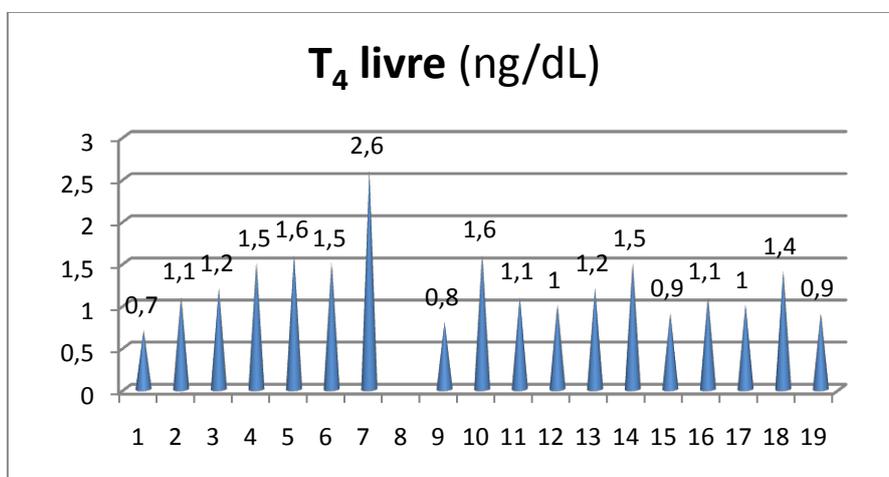


Gráfico 12 – Valores obtidos de T₄ livre

Valor médio de T₄ livre de 1,26 ± 0,43 ng/dL, com mínimo de 0,7 e máximo de 2,6. Dois doentes (10,4%) apresentavam valores alterados e num o valor era desconhecido. (Gráfico 12)

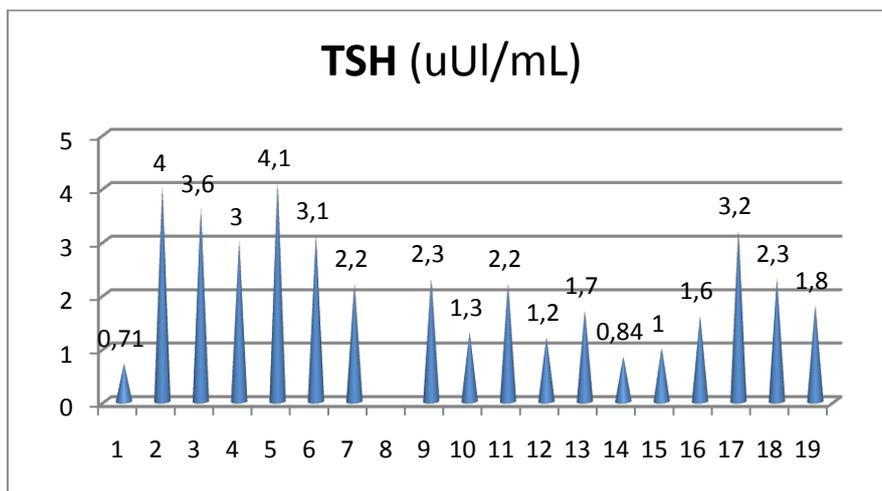


Gráfico 13 – Valores obtidos de TSH

O valor médio de TSH foi de 2,23 ± 1,07 μU/mL (mínimo 0,71; máximo 4,1). Apenas um doente (5,2%) apresentava valor acima do intervalo normal. Um doente sem valor conhecido. (Gráfico 13)

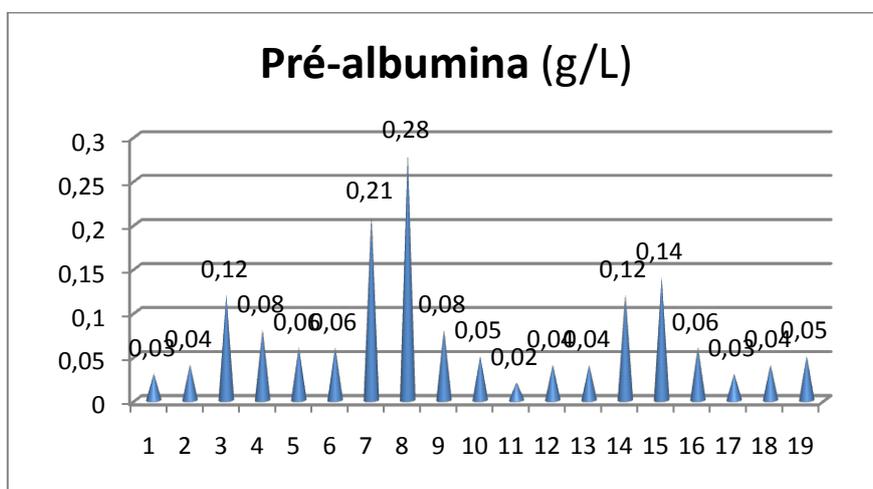


Gráfico 14 – Valores obtidos de pré-albumina

Com o estudo dos valores obtidos, verificou-se hipo-prealbuminemia em 89,6% dos casos (n=17) com valor médio de $0,082 \pm 0,06$ g/L, mínimo de 0,02 e máximo de 0,28. (Gráfico 14)

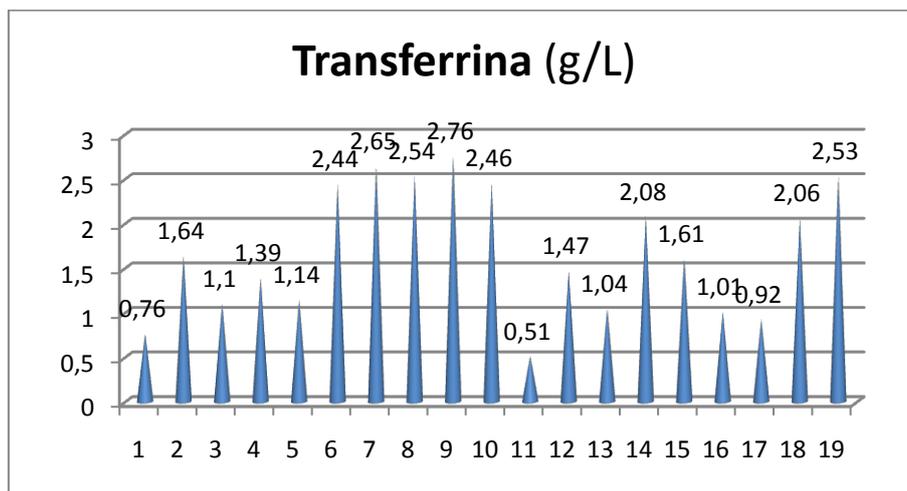


Gráfico 15 – Valores obtidos de transferrina

Revela-se a presença de hipotransferrinemia em 57,9% dos doentes (n=11), com valor médio de $1,69 \pm 0,73$ g/L, mínimo de 0,51, máximo de 2,74. (Gráfico 15)

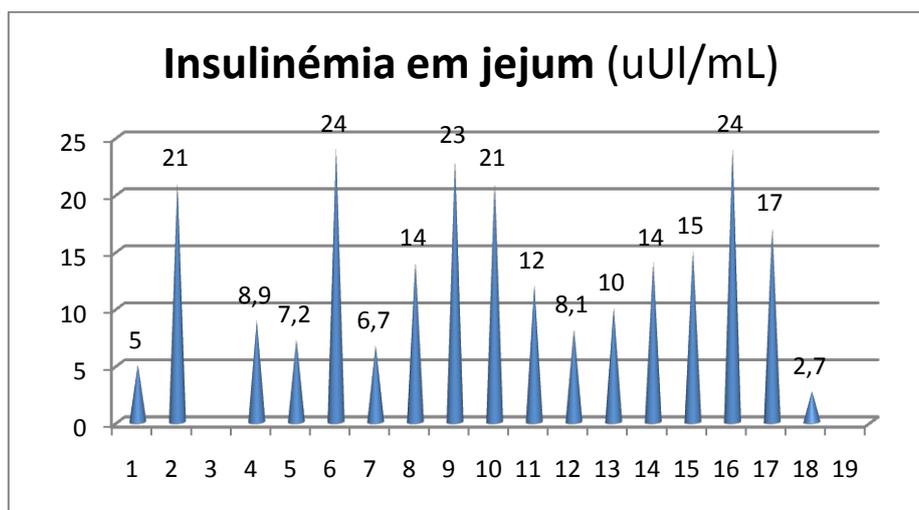


Gráfico 16 – Valores obtidos de insulinemia em jejum

Encontra-se um valor médio de insulinémia em jejum de $13,7 \pm 6,97$ uUl/mL, com valores mínimo e máximo de, respectivamente, 2,7 e 24. Não existiu nenhum caso com valores fora do intervalo do normal, não havendo, no entanto, dados referentes a 2 doentes (10,4%). (Gráfico 16)

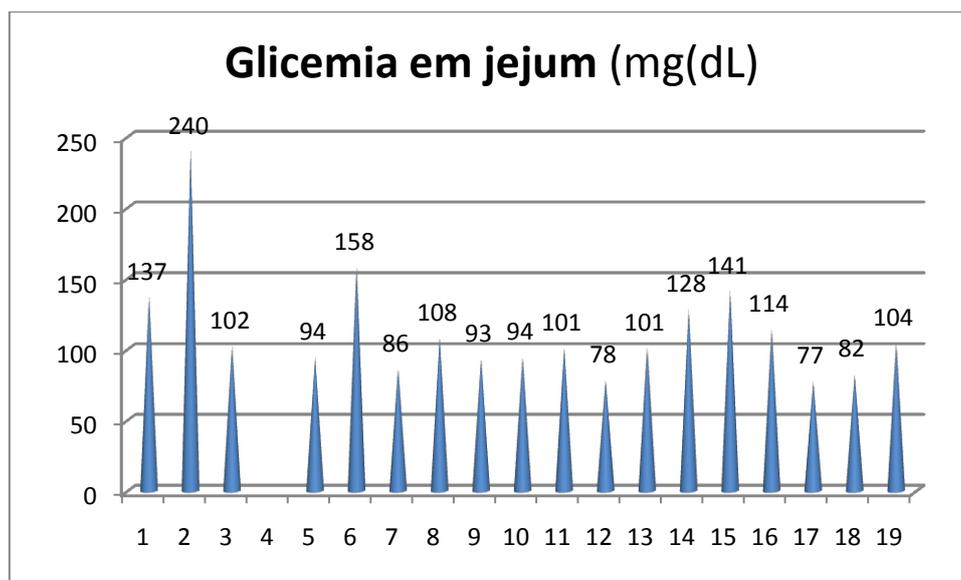


Gráfico 17 – Valores obtidos de glicémia em jejum

O valor médio obtido de glicémia em jejum foi de $113,2 \pm 38,8$ mg/dL (mínimo 77; máximo 240). Verificou-se hiperglicémia em 31,6% dos doentes (n=6). Um doente não tinha valor conhecido. (Gráfico 17)

Recorrendo aos dados da história clínica, 21% dos doentes (n=4) eram doentes diabéticos.

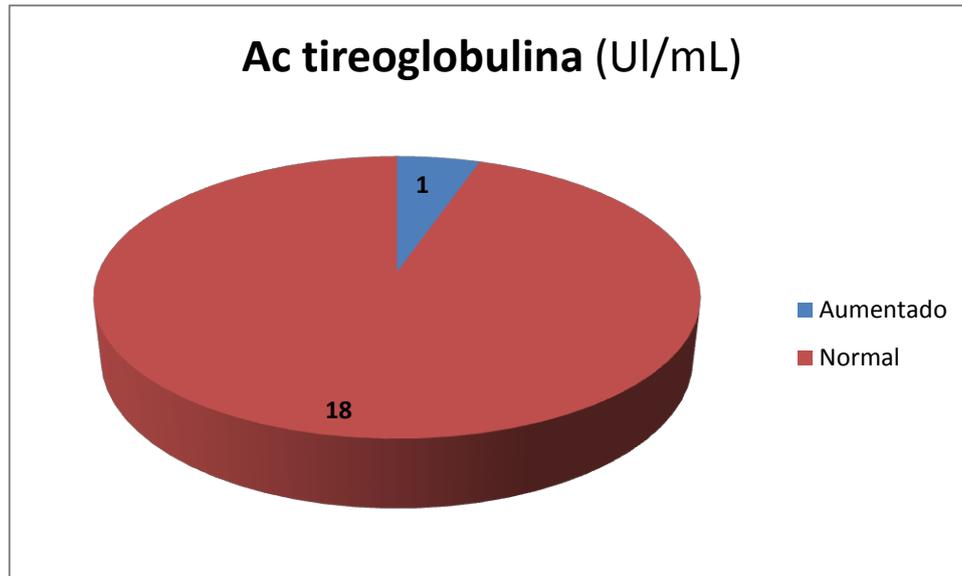


Gráfico 18 – Distribuição dos doentes com base nos valores de Ac tireoglobulina

Os valores de anticorpos anti-tireoglobulina e anti-peroxidase foram normais em 94,7% dos casos estudados (n=18). (Gráficos 18 e 19)

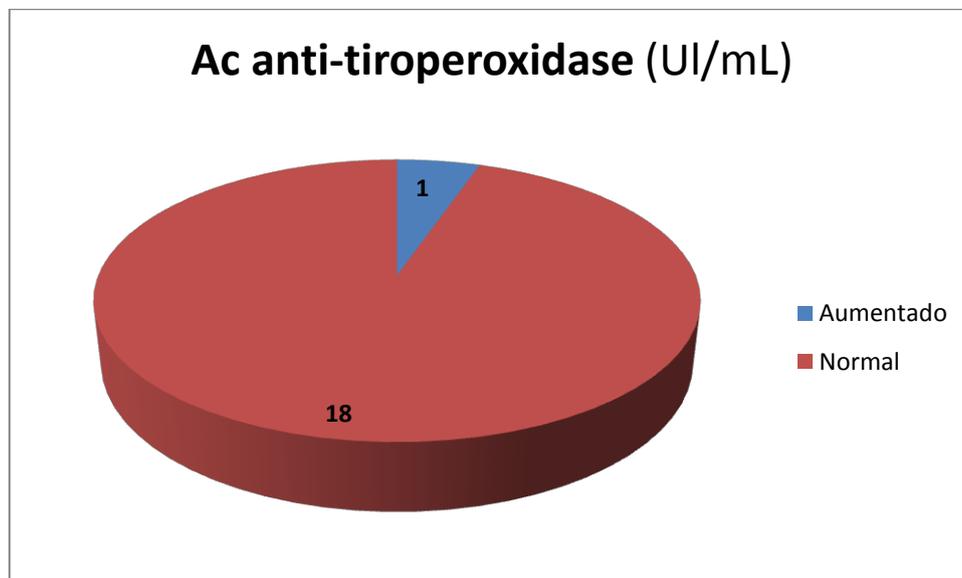


Gráfico 19 - Distribuição dos doentes com base nos valores de Ac anti-peroxidase

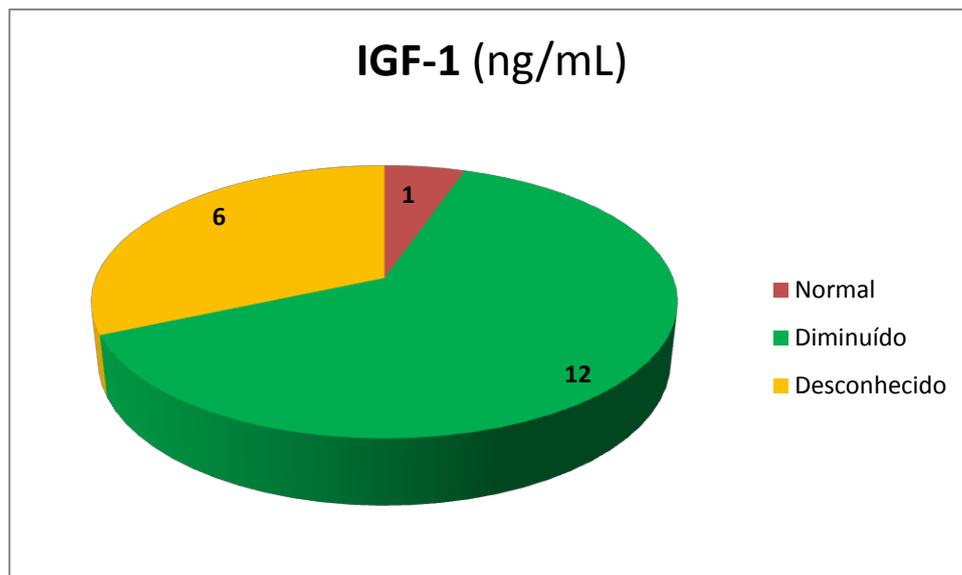


Gráfico 20 – Distribuição dos doentes com base nos valores de IGF-1

Os valores de IGF-1 estavam diminuídos em 63,2% dos casos analisados (n=12).

(Gráfico 20)

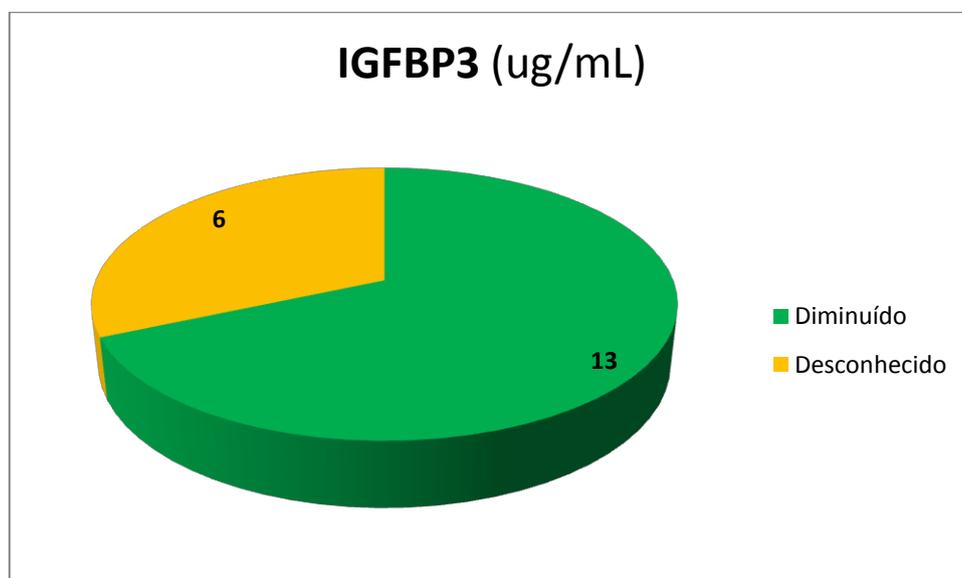


Gráfico 21 - Distribuição dos doentes com base nos valores de IGFBP3

Verificou-se o decréscimo da IGFBP-3 em 68,4% dos casos (n=13). (Gráfico 21)

No geral, foi ainda encontrado um HOMA > 3,04 em 52,9% com valor médio de 4,12, e QUICKI > 0,32 em 35,3% com valor médio de 0,32.

Parâmetro analisado	Média/Desvio-padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Testosterona Total	2,14 ± 1,565 ng/mL	0,4 ng/mL	6,4 ng/mL
Estradiol	87,29 ± 83,3 pg/mL	<10 pg/mL	367 pg/mL
LH	6,05 ± 5,2 mUI/mL	0,1 mUI/mL	18 mUI/mL
FSH	5,58 ± 6,44 mUI/mL	0,2 mUI/mL	23 mUI/mL
T ₃ livre	2,32 ± 0,44 pg/mL	<1 pg/mL	3,4 pg/mL
T ₄ livre	1,26 ± 0,43 ng/mL	0,7 ng/mL	2,6 ng/mL
TSH	2,23 ± 1,07 uUI/mL	0,71 uUI/mL	4,1 uUI/mL
Pré-albumina	0,082 ± 0,06 g/L	0,02 g/L	0,28 g/L
Transferrina	1,69 ± 0,73 g/L	0,51 g/L	2,76 g/L
Insulinemia em jejum	13,7 ± 6,97 uUI/mL	2,7 uUI/mL	24 uUI/mL
Glicemia em jejum	113,2 ± 38,8 mg/dL	77 mg/dL	240 mg/dL

Tabela I – Tabela-resumo dos valores médios, mínimo e máximo obtidos

Child Pugh	Testosterona total (ng/mL)	Estradiol (pg/mL)	Pré-albumina (g/L)
A	2,77 ± 1,46	31,7 ± 27,5	0,2 ± 0,08
B	2,2 ± 1,35	57,9 ± 30,1	0,08 ± 0,038
C	1,9 ± 1,84	110,67±100,1	0,04 ± 0,01

Child Pugh	Transferrina (g/L)	HOMA	QUICKI
A	2,1 ± 0,86	2,55 ± 1,626	0,335 ± 0,035
B	1,76 ± 0,68	4,514 ± 2,552	0,313 ± 0,023
C	1,5 ± 0,73	4,174 ± 3,9	0,6875 ± 0,99

Tabela II – Relação entre classificação Child-Pugh e principais alterações analíticas

Observando a Tabela II, e ordenando os doentes por gravidade de cirrose com base na classificação Child Pugh, pôde-se constatar que quanto maior a gravidade da cirrose, menores os valores médios de testosterona total, pré-albumina e transferrina, e maior o valor médio de estradiol e dos índices HOMA e QUICKI. Contudo, só para os valores da pré-albumina é que se verifica uma diferença com significado estatístico entre os doentes com Child-Pugh A ($0,203 \pm 0,08$ g/L) comparativamente aos doentes com Child Pugh B ($0,08 \pm 0,04$ g/L) e C ($0,04 \pm 0,01$ g/L).

VI - DISCUSSÃO

Este estudo baseou-se num conjunto de problemas associados à cirrose hepática, raramente apresentados na literatura e com taxas de prevalência desconhecidos. O seu impacto global nestes doentes deveria ser melhor clarificado no sentido de determinar quais as eventuais disfunções a serem corrigidas. Só assim poderemos estabelecer se a identificação e resolução destas disfunções endócrinas teria um impacto global positivo na morbidade/mortalidade destes doentes.

No estudo efectuado optou-se pela não realização de biopsias para confirmar o diagnóstico, o que está de acordo com os novos estudos, onde se admite presença de cirrose em doentes com doença hepática conhecida anteriormente, quando na presença de ascite, esplenomegália, asterixis e sinais de hipertensão portal, tornando a biopsia um procedimento cada vez mais obsoleto. ^[16]

Os valores encontrados neste trabalho parecem ser corroborados por dados já conhecidos, reforçando o facto de que a fibrose hepática e consequente alteração da sua actividade metabólica e endócrina vai interferir a nível do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, estado de nutrição, e ainda nos níveis de insulina e consequentemente de glicémia. ^[17-21]

O hipogonadismo (com frequência entre 70 a 80%), associado a cirrose hepática, deve-se a uma diminuição da concentração de testosterona livre ou biodisponível, existindo uma relação directa com o grau de disfunção hepática. ^{[22] [23]} Manifesta-se por atrofia testicular, baixos níveis de testosterona, diminuição da libido, impotência e infertilidade. ^[18] No nosso estudo verificou-se diminuição dos níveis de testosterona em 68,4% dos casos 8 (n=13). Constatou-se um aumento dos valores médios de LH e FSH em 31,6% (n=6) e 15,8% (n=3), respectivamente, o que mostrou existir uma resposta do eixo à diminuição dos valores de testosterona total. No entanto, entre os doentes com valor de testosterona diminuído, a LH encontrava-se aumentada em apenas 4 destes

casos, o que indicou que 2 doentes não possuíam uma resposta normal do eixo. A secreção de LH e FSH não estava diminuída em nenhum caso, o que também mostrava integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas.

A ingestão crónica de álcool é também responsável pela perda de tecido germinativo testicular, atrofia testicular, ^[18] processos fibróticos testiculares, efeitos tóxicos directos nas células de Leydig, ^[19] e ainda alterações directas no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. ^[17] ^[23] Sendo a etiologia da cirrose a ingestão crónica de álcool em 17 dos casos estudados, esta poderá ser uma causa directa das alterações encontradas. Ao exame objectivo detectaram-se 4 doentes com ginecomastia, e apenas 1 com atrofia testicular e rarefação pilosa.

O fígado é responsável pela destruição dos estrogénios, sendo esta dependente da concentração de testosterona. Uma vez que a mesma está diminuída, e associada a uma hipofunção hepática, a destruição vai ser menor, aumentando a concentração de estrogénios, contribuindo também para o hipogonadismo e a feminização ^[19] encontradas no estudo. Quanto maior o nível de disfunção hepática (classe C de Child Pugh), menores os níveis de testosterona e maiores os de estradiol.

O recurso a uma terapêutica de reposição de testosterona, devido à retenção hidrossalina que causa, vai agravar o edema pré-existente nos doentes cirróticos. ^[25] Apesar de o uso de testosterona tópica parecer melhorar a força muscular, não há estudos conclusivos sobre se a suplementação de testosterona melhora os sintomas e sinais relacionados com o hipogonadismo, antes do transplante. ^[26]

Uma das lacunas do estudo diz respeito ao facto de não termos doseado os níveis de “sex hormone-binding globulin” (SHBG). Em princípio, esta proteína de transporte estaria aumentada nos doentes com doença hepática e, como apresenta menor afinidade pelos estrogénios do que para a testosterona, existe um desvio das concentrações

hormonais a favor dos estrogénios o que, associado a uma menor síntese de androgénios também contribui para a feminização dos doentes do sexo masculino. [23] [27] [28]

Os androgénios são responsáveis pela produção hepática de albumina, pré-albumina, factores de coagulação, transferrina e ceruloplasmina. Possuem ainda uma função anti-catabólica, prevenindo a caquexia. [19] Assim sendo, perante um fígado com pouca função de síntese, será expectável uma hipo-prealbuminémia que se confirmou em 89,5% dos casos (n=17), e uma hipotransferrinemia que se identificou em 57,9% (n=11), traduzindo um estado nutricional deficitário.

Parece existir uma relação entre hipo-prealbuminémia e o aparecimento de ascite e encefalopatia, já que 57,9% (n= 11) dos doentes com hipo-prealbuminémia tinham ascite e 42,1% (n=8) complicaram com encefalopatia.

Os valores diminuídos de T₃ e T₄ estavam de acordo com o esperado em estudos efectuados. [8] [17] Em relação aos Ac. Tireoglobulina e Ac. Antiperoxidade (Ac. TPO) verificou-se que estavam normais em 94,7% (n=18) dos casos. O facto de estarem aumentados (Ac. Tireog.: 3003 UI/mL e Ac. TPO.: 51 UI/mL) em doentes com historial de excesso de consumo de álcool pode dever-se ao efeito tóxico directo do álcool, devendo ser feitos outros estudos a nível tiroideu para despistar outra etiologia.

Não existem dados suficientes para constatar se o rastreio e controle de doença tiroideia em doentes cirróticos interferem na qualidade de vida e sobrevida dos mesmos, podendo outros estudos no futuro clarificar estas questões. [11-15]

Os valores de IGF-1 estavam diminuídos em 63,2% dos casos (n=12). Verificou-se também o decréscimo da IGFBP-3 em 68,4% dos casos (n=13), sendo esta responsável pelo aumento da semi-vida e biodisponibilidade da primeira. Como consequências verifica-se um aumento da resistência à insulina, [6] atrofia testicular e desnutrição, [18] reflectindo a disfunção hepática. [5]

Dos 21% de doentes diabéticos, nenhum apresentava antecedentes familiares de DM, nem atingimento de órgão-alvo pela diabetes. Este achado foi concordante com as características da DH, que apresenta um menor componente familiar e uma menor taxa de sequelas. É importante realçar que nos dados colhidos durante o estudo foram obtidos 6 valores de hiperglicémia, que podem indicar diabetes de novo em 2 doentes, ou diabetes não diagnosticada previamente. O facto de os doentes diabéticos estarem a receber terapêutica com insulina pode também ter alterado os valores.

Com recurso à análise dos índices HOMA e QUICKI, verificámos que os seus valores médios eram superiores ao normal, o que indicava alterações da homeostase e da sensibilidade à insulina, sendo esta menor que o habitual. Estudando os doentes por gravidade da doença de base, verificou-se ainda que quanto maior a gravidade da doença, maiores os índices, indicando menor sensibilidade à insulina e maior dificuldades a nível da homeostase. [30]

Para além da resistência dos tecidos periféricos à insulina, e da redução da remoção da mesma pelo fígado, o uso crónico de bebidas alcoólicas origina lesão pancreática reduzindo a captação de glucose mediada pela insulina, podendo deste modo ter um efeito directo no aparecimento de diabetes. [29]

Será importante também realizar estudos que indiquem qual o melhor tratamento para a diabetes no cirrótico, já que a restrição alimentar está contra-indicada devido à frequente desnutrição, o uso de antidiabéticos orais está muitas vezes desaconselhado devido à hepatotoxicidade e/ou metabolismo hepático e o uso de insulina incrementa o risco já aumentado de hipoglicémias. [3] [4]

Em termos terapêuticos é imprescindível a correcção do factor etiológico primário (abstinência etílica na cirrose alcoólica; corticóides e imunossupressores na cirrose por hepatite autoimune; tratamento da hepatite, se possível, na cirrose viral).

Contudo, o grau de reversibilidade das lesões nas formas avançadas da doença é muito limitado. Assim, importa salientar que, nos casos de cirrose avançada, o transplante é o único tratamento para as suas consequências e complicações.

Como factor de *viés* neste estudo tivemos o reduzido número de indivíduos estudados, todos do sexo masculino, com cirrose de etiologia maioritariamente alcoólica, bem como pelo facto de ter sido um estudo pontual e não transversal. A adicionar a isto importa referir que, estando todos os doentes internados, apresentavam algum componente de descompensação fisiológica, que puderam alterar os níveis analíticos efectivos, não havendo também um grupo controlo composto por doentes cirróticos compensados, nem grupo testemunha.

Os resultados apresentados agora reflectem dados preliminares. A continuação do estudo, acrescentando novos doentes e reavaliando os agora estudados poderá ser benéfica, permitindo uma análise longitudinal das alterações. Refira-se, a este propósito, que o trabalho em questão é um estudo prospectivo ainda em curso.

VII - CONCLUSÃO

Em conclusão, foi realizado um estudo com 19 doentes do sexo masculino internados por descompensações de cirrose. Os doentes apresentavam uma média de idades de $56,9 \pm 10,1$ anos. A etiologia da cirrose foi maioritariamente alcoólica ($n=17$), tendo sido a evolução média de 3 a 5 anos. O estágio de Child Pugh mais comum foi o C, tendo sido o valor médio de MELD 20 ± 6 . A descompensação mais comum foi a ascite ($n=12$).

Os distúrbios hormonais mais frequentes foram o défice de testosterona e o aumento de estradiol, seguido das alterações da homeostase e da sensibilidade à insulina. Estas foram apoiadas pelos scores de HOMA e QUICKI, dois testes que calculam o índice de sensibilidade/resistência à insulina. Constatou-se igualmente um pobre estado nutricional, revelado por baixos níveis de pré-albumina e transferrina.

Todas estas alterações estavam associadas a uma deficiente função hepática. Estratificando os doentes por escala de gravidade de cirrose com base na classificação Child Pugh, pode-se constatar que quanto maior a gravidade da cirrose, menores os valores médios de testosterona total, pré-albumina e transferrina, e maior o valor médio de estradiol e dos índices HOMA e QUICKI. No caso da pré-albumina essa diferença assume relevância estatística.

VIII - BIBLIOGRAFIA

1. Schuppan D, Afdhal NH. (2008) Liver cirrhosis. *Lancet*; 371(9615): 838-51. Review.
2. Lefton AA, Grace ND. (2009) Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am*; 93(4): 787-99, vii. Review.
3. Holstein A, Hinze s, Thießen E, Plaschke A, Egberts E. (2002) Hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol and Hepatol*; 17: 677-681.
4. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonadp-Garza H. (2009) Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol*; 15(3): 280–8. Review.
5. Assy N, Pruzansky Y, Gaitini D, Orr Z, Hochberg Z, Baruch Y. (2008) Growth hormone-stimulated IGF-! Generation in cirrhosis reflects hepatocellular dysfunction. *J Hepatology*; 49(1): 34-42.
6. Conchillo M, Prieto J, Quiroga J. (2007) Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig*; 99(3):156-65. Review.
7. Spadaro L, Bolognesi M, Pierbon A, et al (2004): Alterations in thyroid Doppler arterial resistance indices, volume and hormones in cirrhosis: Relationship with splanchnic haemodynamics. *Ultrasound Med Biol* ; 30:19-25.
8. Kayacetin E, Kisakol G, Kaya A (2003): Low serum total thyroxine and thriiodothyronine in patients with hepatic encephalopathy due to non-alcoholic cirrhosis. *Swiss Med Wkly*; 133:210-13.
9. Rodríguez-Torres M, Ríos-Bedoya CF, Ortiz-Lasanta G, et al (2008): Thyroid dysfunction (TD) among chronic hepatitis C patients with mild and severe hepatic fibrosis. *Ann Hepatol*; 7:72-7.

10. Caregato L, Alberino F, Amodio P, et al: Nutritional and prognostic significance of serum hypothyroxinemia in hospitalized patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1998; 28:115-21.
11. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al (2004): Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med*; 117:10-13.
12. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al (2006): Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid*; 16:563-72.
13. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, et al (2009): Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 5:26-34.
14. Bartolomé J, Rodríguez-Iñigo E, Quadros P, et al (2008): Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. *J Med Virol*; 80:1588-94.
15. Tarantino G, Gagliardi G, Conca P (2008): Do thyroid abnormalities detected in patients treated for HCV-related chronic hepatitis persist? *Int J Immunopathol Pharmacol*; 21:467-9.
16. Carey E, Carey WD. (2010) Noninvasive tests for liver disease, fibrosis and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete?. *Cleve Clin J Med*; 77(8): 519-27. Review.
17. Mazey E. (2000) Insulin growth factor I and hypogonadism in cirrhosis. *Hepatology*; 31(3): 783-4.
18. Frias J, Torres JM, Miranda MT, et al (2002): Effects of acute alcohol intoxication on pituitary-gonadal axis hormones, pituitary-adrenal axis hormones, beta-endorphins and prolactin in human adults of both sexes. *Alcohol*; 37:169-73.
19. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Bjornsson E. (2007) Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int*; 27(9): 1194-201.

20. Foresta C, Schipilliti M, Ciarlegio FA, Lenzi A, D'Amico D. (2008) Male hypogonadism in cirrhosis and after liver transplantation. *J Endocrinol Invest*; 31(5): 470-8. Review.
21. Kalaitzakis E, Björnsson E (2008) Hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Is there a role of malnutrition? *World J Gastroenterol*; 7: 14(21): 3438-3439
22. Karagiannis A, Harsoulis F. (2005) Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol*; 152:501-13.
23. Luppá PB, Thaler M, Schulte-Frohlinde E, et al (2006): Unchanged androgen-binding properties of sex hormone-binding globulin in male patients with liver cirrhosis. *Clin Chem Lab Med*; 44:967-73.
24. Hasselblatt M, Dieg-Hartig C, Hufner M, et al (2003): Persistent disturbance of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in abstinent alcoholic men. *Alcohol*; 38:239-42.
25. Beg S, Al-Khoury L, Cunningham G. (2008) Testosterone replacement in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 15(4); 364-70. Review
26. Neff GW, O'Brien CB, Shire NJ, et al (2004): Topical testosterone treatment for chronic allograft failure in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus. *Transplant Proc*; 36:3071-4.
27. Ahbouch S, Pomier-Layrargues G, Vincent C, *et al.* Reduced plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels are significantly correlated with fatigue severity in patients with primary biliary cirrhosis. *Neurochem Int* 2008; 52:569-574
28. Charlton M, Angulo P, Chalasani N, et al (2008): Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*; 47:484-92.

29. Ingrid J, Macdonald G. (2007) Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med*; 120: 829-834.
30. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S. (2003) Quantitative Insulin Sensitivity Check Index and the Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment in Normal Range Weight and Moderately Obese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*; 26: 2426–2432.