

FIBROSE HEPÁTICA: NOVAS TERAPIAS PARA SUA REVERSÃO.

HEPATIC FIBROSIS: NEW THERAPIES FOR REVERSION

***Christyan S. O. Santos; Eduardo S. Varginha; Fellipe C. C. Batista;
Larissa Ramos; Lucas R. Schiavo.***

Descritores: Fibrose Hepática; Cirrose; Modulação; Células Estreladas Hepáticas; Tratamento.
Keywords: Hepatic Fibrosis; Cirrhosis; Modulation; Stellate Hepatic Cells Treatment.

RESUMO

Introdução: A cirrose é o estágio final do processo de fibrose hepática e tem como consequência a formação de nódulos difusos, capilarização dos sinusóides hepáticos, formação de shunts vasculares e regeneração desorganizada do parênquima hepático. Por muito tempo foi considerada uma patologia de natureza irreversível, contudo, os avanços dos estudos na área demonstram que há meios de impedir a progressão do processo fibrogênico e até mesmo regressão. **Objetivo:** O principal foco de estudo está direcionado para um grupo de células que residem no espaço de Disse e desempenham papel fundamental no processo de fibrose, as células estreladas hepáticas. **Métodos:** Foi realizado uma revisão sistemática, com busca nas plataformas digitais Scielo, PubMed, Jama, Lilacs. **Desenvolvimento:** as células estreladas quando ativadas se transformam em miofibroblastos secretores de colágeno contribuindo para a fibrose hepática, portanto as mais novas pesquisas tem sido voltadas para a elucidação das vias de ativação dessas células, para que assim novas drogas anti fibróticas possam ser desenvolvidas. **Conclusão:** Com o conhecimento das vias de sinalização para a formação de fibrose hepática, novas terapias para a reversão deste processo tem se tornado possíveis.

ABSTRACT

Introduction: Cirrhosis is the final stage of the liver fibrosis process. It is a process marked by the formation of diffuse nodules, capillarization of the hepatic sinusoids, formation of vascular shunts and disorganized regeneration of the hepatic parenchyma. For a long time was considered a pathology of irreversible nature, however, the advances of the studies in the area demonstrate that there are ways to prevent a progress of the fibrogenic process and even regression. **Objective:** The main focus of the study is directed to a group of cells that reside in the space of Disse and play a key role in the process of fibrosis, such as liver star cells. **Methods:** A systematic review was done, in the electronic database Scielo, PubMed, Jama, Lilacs. **Development:** Stellate hepatic

cells when activated turn into miofibroblasts that secrete collagen, being important to the contribution of hepatic fibrosis. With that in mind new studies are being made to elucidate the pathways of activation of these cells, to the development of new therapies **Conclusion:** New therapies have been studied since the knowledge of the pathways and sinalization that culminate in stellate cells activation. The result shows that reversibility depends on ethiology, sex, age. Either way more studies need to be made for elucidation of new anti fibrotic therapies.

INTRODUÇÃO

A cirrose é uma patologia crônica caracterizada pela destruição e regeneração desorganizada do parênquima hepático¹. A histoarquitetura hepática passa a ser marcada pela presença de fibrose e formações nodulares, sendo tais alterações responsáveis por desorganização da arquitetura lobular e vascular do órgão^{1,2}. As formações nodulares são resultado de hiperplasia regenerativa, mas não possuem a mesma funcionalidade que o parênquima hepático normal². Trata-se do estágio final do processo de fibrose hepática e possui diversas etiologias, entre as principais temos: a doença hepática alcoólica, sendo a principal causa entre adultos; hepatite C; hepatite B associado ou não ao vírus delta; autoimunes; doença hepatobiliar; esteato-hepatite não alcoólica; erros congênitos ou adquiridos o metabolismo; como doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa1-antripsina, galactosemia, tirosinemia, induzidos por fármacos³. Através de dados epidemiológicos sabe-se que possui acometimento global, ou seja, é independente de raça, gênero e idade. Estima-se que sua prevalência varia de 4,5 a 9,5% da população mundial correspondendo a cerca de 100 milhões de pessoas acometidas mundialmente⁴. O diagnóstico inclui exames laboratoriais que através da dosagem de aminotransferases pode sugerir lesão dos hepatócitos, além dessa pode-se dosar bilirrubina, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, fatores de coagulação e tempo de protrombina, sendo que alterações destes podem significar redução da função hepática⁵. Entretanto, o padrão ouro para diagnóstico de cirrose é a biópsia hepática. Atualmente, pode se lançar mão de elastografia hepática que é um exame não invasivo que permite avaliar o grau de fibrose hepática e pode substituir a biópsia em alguns casos, no entanto, trata-se de uma tecnologia ainda não disponível em larga escala^{1,3}. O processo fibrogênico que tem por fim a cirrose hepática pode cursar de forma assintomática, só demonstrando alterações em fases já avançadas do quadro. Quando presentes, os principais sintomas apresentados são perda de peso, astenia, fadiga, anorexia, náuseas, osteoporose, vômitos⁵. A insuficiência hepatocelular pode ocorrer de forma fulminante, sendo um quadro mais comum em hepatites virais ou ocasionada por drogas. Contudo, na grande maioria dos casos trata-se de um processo de agressão progressiva. Em

estágios finais, a insuficiência hepatocelular pode se manifestar com sintomas de icterícia, como alteração na cor da pele e mucosas, hipoalbuminemia favorecendo o surgimento de edema e ascite, coagulopatia visualizado por alterações no tempo de protrobina e INR, alterações no metabolismo hormonal cursando com alterações na libido, surgimento de aranhas vasculares por excesso de estrogênio e encefalopatia hepática, com surgimento de desorientação, Asterix, e até mesmo coma⁵. Por muito tempo a cirrose hepática foi considerada uma alteração de caráter irreversível¹. As diversas etiologias que podem desencadear o processo fibrinogênico o fazem através da ativação de vias de sinalização que tem como variável comum a ativação das células estreladas hepáticas¹, essas se localizam no espaço de Disse e podem ser ativadas por uma série de mediadores inflamatórios¹. Diante do protagonismo das células estreladas hepáticas, estudos têm sido realizado para testar a viabilidade da inativação dessas células. Dessa forma, terapias antifibróticas com alvo na inativação das células estreladas representariam um avanço na interrupção da progressão do processo de fibrose hepática^{1,2}.

OBJETIVOS

Analisar as novas opções terapêuticas para o tratamento da fibrose hepática.

MÉTODOS

As pesquisas foram realizadas com buscas nos bancos de dados do Scielo (Scientific Eletronic Library Online), PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), JAMA (Journal of the American Medical Association), Lilacs (Literatura Latino America e do Caribe em ciências da saúde), com os seguintes descritores: Fibrose Hepática; Cirrose; Modulação; Células Estreladas Hepáticas; Tratamento. Foram selecionados artigos publicados entre 2000 e 2017, pesquisados entre setembro e novembro de 2017. A partir dessas descrições foram encontrados 449 artigos, utilizando filtros como: idioma Portugues e ingles, palavras chaves, configuração completa do artigo, data do artigo publicado e conter o tema do trabalho. Ao se aplicar os filtros mencionados foram pré-selecionados 9 artigos dos quais todos foram utilizados na confecção do trabalho.

DESENVOLVIMENTO

A cirrose hepática é decorrente de uma agressão contínua ao órgão³. Trata-se de uma patologia de alta prevalência no cenário da saúde brasileira. Em estudo realizado no ambulatório de gastroenterologia da universidade federal de são Paulo, com a análise de 400 pacientes hepatopatas atendidos pelo sistema único de saúde (SUS), mostrou dados que corroboram que

a etiologia mais prevalente é a doença hepática alcoólica com 44,2% dos casos, seguida de hepatite crônica C com 23% dos casos, esteato hepatite não alcoólica com 13,5%, hepatite B 4.8%, doenças hepatobiliares e autoimune com 3,75% ambas e as demais causas com 6,5%. Entretanto, tal estudo contrasta com levantamento realizado pela sociedade brasileira de hepatologia (SBH) que demonstrou na saúde privada número reduzido de doença hepática alcoólica comparado as demais etiologias, sugerindo fator socioeconômico envolvido na epidemiologia da cirrose hepática alcoólica³. Com a expectativa de aumento no número de casos ao longo dos anos, acredita-se que, até o ano de 2020, a cirrose poderá alcançar a décima segunda posição entre as causas de óbito³. O processo é marcado pela fibrose progressiva e substituição da citoarquitetura normal por nódulos de regeneração desprovidos de funcionalidade⁶. Também é notável a presença de shunts vasculares intrahepáticos e capilarização dos sinusóides^{3,4}. Ou seja, a fibrose é um processo dinâmico e contínuo de remodelagem da matriz extracelular na presença de injúria crônica e tem como consequências principais a insuficiência hepática e hipertensão portal⁶. A ativação das células estreladas hepáticas dá início ao processo de fibrose hepática⁷. A ativação é caracterizada pela transformação destas em miofibroblastos, sendo tais células responsáveis pelo aumento da produção e secreção de moléculas com atividade pro-fibrogenica⁷. As células estreladas hepáticas são células presentes no espaço perisinussoidal. São responsáveis pelo armazenamento de vitamina A, produzem fatores de crescimento, prostaglandinas, citocinas, substâncias bioativas³. Na presença de fatores de reação inflamatória crônica podem ser diferenciadas a um fenótipo semelhante, os miofibroblastos. A diferenciação promove aumento da capacidade de proliferação, motilidade, contractilidade, síntese de colágeno e componentes da matriz extracelular. Diversas patologias podem cursar com a ativação das células estreladas hepáticas, entre as principais têm-se as hepatites virais, hepatopatia alcoólica e esteato hepatite não alcoólica⁷. A reação inflamatória crônica decorrente de tais patologias cursa com secreção de citocinas, produção de espécies reativas de oxigênio e fator de crescimento tumoral beta⁷. A presença de tais mediadores inflamatórios no espaço perisinussoidal é capaz de promover a diferenciação das células estreladas hepáticas em miofibroblastos⁷. O processo de fibrose hepática é complexo e multifatorial, sendo regulado através do processo de deposição e degradação da matriz extracelular e tendo como grande protagonista a ativação das células estreladas hepáticas^{7,8}. A degradação dos componentes da matriz extracelular é realizada por intermédio das metaloproteinases (MMPs), enquanto que enzimas como as TIMPs (inibidores teciduais de metaloproteinases) inibem a função das MMPs, sendo assim o balanço dessas

enzimas é essencial para o remodelamento das proteínas da matriz extracelular⁷. As células estreladas hepáticas, quando ativadas em fibroblastos, não só aumentam o depósito dessas proteínas da matriz extracelular, como colágeno 1 e 3, mas também induzem a expressão de TIMPs, inibindo a degradação desses componentes, favorecendo assim o acúmulo destes no espaço de Disse, resultando na formação de um tecido cicatricial fibrótico^{7,8}. Outro fator na gênese da ativação das células estreladas é a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) pelas células de Kupffer e hepatócitos em estados de injúria celular, essas induzem o estresse oxidativo nos próprios hepatócitos, promovendo sua apoptose, a exposição das células estreladas a restos apoptóticos podem levar a sua ativação a fibroblastos⁷. Foi relacionado um aumento na produção de EROs em pacientes cirróticos crônicos⁷. Além das células estreladas hepáticas, tem-se a participação de neutrófilos, macrófagos, componentes da matriz extracelular, fatores fibrogênicos^{7,8}. Diante de um processo inflamatório crônico com a presença de miofibroblastos ocorre grande alteração na composição da matriz extracelular, com maior presença de componentes fibrogênicos e aumento significativo da quantidade de colágeno³. O acompanhamento do paciente com graus variáveis de fibrose hepática pode ser realizado através de exames laboratoriais, exames de imagem, biópsia hepática e elastografia. A fibrose hepática possui marcadores indiretos, sendo divididos em dois grupos, os biomarcadores séricos classe I, que consistem em marcadores séricos e urinários que estão envolvidos na deposição de matriz extracelular que incluem produtos da síntese e degradação de colágeno, glicoproteínas e proteoglicanos/glicosaminoglicanos da MEC. Além desses, tem-se os biomarcadores indiretos ou de classe II, que inclui aspartato amino transferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas, proteínas e contagem de plaquetas³. Diante do protagonismo das células estreladas hepáticas, estudos têm sido realizados para testar a viabilidade da inativação de tais células, ou seja, terapias antifibróticas com mecanismos de ação que inativam a diferenciação destas células, seriam capazes de minimizar e impedir o processo de fibrose hepática¹. Tal inativação tem sido testada através de mecanismos como apoptose, ativação do sistema imune, indução de senescência dessas células e reversão fenotípica⁸. É de suma importância ressaltar o aumento expressivo da secreção de TGF beta, pois a sua secreção aumentada se caracteriza por ser o principal estímulo molecular do processo patológico⁷. O TGF beta possui papel fundamental no processo de proliferação hepatocelular, regeneração hepática, indução de apoptose nas células do parênquima, atividade imunológica e fibrose hepática^{7,8}. No entanto, quando ocorre desequilíbrio na ativação das células estreladas hepáticas, o TGF beta passa a ser secretado em grande quantidade e podem induzir a apoptose hepatocelular¹. Em pacientes com estágios de

fibrose hepática, os níveis de TGF beta na circulação se encontram bastante elevados. Diante de altos níveis dessa substância, estudos desenvolveram terapias antifibrogênicas com intuito de diminuir a concentração de tal molécula e assim frear a progressão da fibrose hepática⁷. Contudo, a inibição do TGF beta a nível sistêmico resulta em aumento do estado inflamatório sistêmico, dessa forma, novos estudos têm sido realizados com intuito de desenvolver novos métodos de inibir TGF beta somente a nível do tecido hepático⁷. A diferenciação das células estreladas em miofibroblastos é um processo que depende diretamente de energia, logo, se a energia necessária não estiver disponível o processo de diferenciação é bloqueado impedindo a progressão da fibrose hepática⁸. Em um estudo recente, a utilização de uma dose sub letal de 3 bromopiruvato (bloqueador de energia), demonstrou uma alteração fenotípica em células estreladas previamente ativadas em formas menos ativas, desse modo, reduzindo a secreção de componentes da matriz extracelular⁸. Assim, bloqueadores de energia agiriam retardando o processo de fibrose hepática. Diante de tais resultados, os bloqueadores de energia são promissores como nova terapêutica anti-fibrótica. A eliminação das células estreladas também tem sido considerada uma estratégia viável com intuito de impedir a progressão da fibrose hepática⁷. A estratégia de eliminação teria como intermediários as células imunes inatas, células imunes adaptativas, indução de apoptose e indução de senescência das células estreladas¹. Por intermédio das primeiras, células imunes inatas, o número de células estreladas ativadas pode ser diminuído por antagonismo⁷. Ou seja, macrófagos podem induzir a apoptose de células estreladas ativadas, além de produzir substâncias que degradam colágeno depositado da matriz extracelular⁷. Células natural killer também induzem apoptose de células estreladas⁷. Desse modo, as células imunes inatas podem impedir a progressão e até mesmo reverter a fibrose hepática⁷. As células imunes adaptativas através da produção de interleucina 22 podem induzir a senescência precoce das células estreladas ativadas, processo esse que pode retardar a progressão da fibrose¹. Outra estratégia que pode ser promissora é a indução de apoptose das células estreladas através de citocinas, fatores de crescimento componentes da própria matriz fibrótica, fazendo da indução da apoptose um novo mecanismo de droga antifibroticas⁷. E por fim, a indução de senescências células estreladas através do uso de ácido retinóico. Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda precisam ser elucidados para aplicação em terapias antifibroticas. Em revisões sistemáticas atualizadas, sugerem que a indução a senescência pode reduzir células estreladas ativadas e prevenir a ativação futura destas células¹. De acordo com evidências clínicas sabe-se que a reversão da fibrose hepática é conseguida em boa parte dos casos com a resolução da patologia de base⁷. Na doença hepática

não alcoólica a fibrose hepática está intimamente relacionada com obesidade central, resistência à insulina, diabetes melito, efeito tóxico do excesso de gordura nas vísceras e estado inflamatório sistêmico⁷. É notável a regressão do processo de fibrose quando tais fatores predisponentes são controlados. Desse modo, a estratégia terapêutica para tais pacientes deve ter como foco a diminuição do peso ponderal, normalização dos níveis glicêmicos, pratica de exercício físico, sendo tais medidas eficazes também para redução do estado inflamatório sistêmico⁷. No grupo das hepatites virais crônicas que cursam com fibrose hepática, a hepatite B crônica já demonstrou evidências de melhora histológica e bioquímica quando o DNA viral é suprimido⁷. A utilização de interferon alfa como terapia antifibrogênicas obteve resultados favoráveis⁷. O mecanismo de ação tem como base a inibição da via de sinalização do TGF beta. Além do uso de interferon Gama, tem-se a terapia com Lamivudina que através de estudos mostrou-se promissor⁷. Em estudo realizado em pacientes com hepatite B crônica, o uso de Lamivudina por três anos seguidos demonstrou reversão da cirrose hepática. Já nos pacientes com hepatite C crônica a terapia antiviral com drogas como interferon mostraram significativa melhora do parênquima hepático^{7,8}. Por fim, a hepatopatia alcoólica mostrou limitada regressão do grau de fibrose quando terapias farmacológicas foram instituídas. Um estudo COCHRANE avaliou pacientes fibróticos com hepatopatia alcoólica, em uso de colchicina, no entanto, os resultados obtidos não demonstraram regressão clínica significativa^{7,8}. Contudo, a abstinência alcoólica teve impacto na regressão da fibrose. Atualmente o transplante hepático é considerado o melhor tratamento de escolha para os pacientes com cirrose e descompensação de doença hepática, insuficiência hepática fulminante e carcinomahepatocelular⁹.

CONCLUSÃO

A partir da análise dos artigos selecionados para esta revisão sistemática, fica evidente que o futuro das terapias anti-fibróticas está centrado na inativação das células estreladas hepáticas. Os estudos mostram-se promissores, no entanto, ainda se encontram nos estágios iniciais de pesquisa. As vias que levam a ativação das células estreladas precisam ser completamente elucidadas para aperfeiçoamento das terapias antifibroticas. É de suma importância o diagnóstico precoce, já que estágios mais avançados de fibrose hepática possuem pior prognostico e menor eficácia das terapias anti-fibroticas. Desse modo, fica registrado que o desenvolvimento de fármacos que atuem inibindo a ativação das células estreladas hepáticas é um grande passo para reversão da cirrose hepática.

O tratamento para cirrose sempre que possível deve ter como base a erradicação do agente causal. A cirrose hepática é reversível no seu conceito clínico, mas do ponto de vista

anatomopatológico essa reversibilidade é parcial, pois boa parte do parênquima hepático perde sua funcionalidade. Por se tratar de um processo gradual e com níveis crescentes de fibrose, a terapêutica deve atuar impedindo a progressão dos estágios de fibrose. Apesar dos avanços nos estudos das vias metabólicas envolvidas e das principais células que orquestram todo o processo de deposição de componentes da matriz extracelular e em especial o colágeno, ainda se tem que avançar ainda mais em pesquisas para criação e aperfeiçoamento das terapias anti-fibrogênica. Contudo, os estudos focados na inativação das células estreladas hepáticas tem-se mostrando bastante promissor.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao professor Carlos Pereira Nunes pela oportunidade de realizar esse trabalho extracurricular e por toda sua dedicação e orientação para a conclusão do mesmo. Agradecer também pelo apoio de busca de mais conhecimento, afim de realizarmos uma boa pesquisa para concluirmos o trabalho.

REFERÊNCIAS

- 1- Guedes, R. G. D.; Ribeiro, M. S. Cirrose hepática: Investigação e interpretação diagnóstica por imagem. NEWSLAB, v. 24, p. 30, 2017.
- 2 - IIDA, Vivian Helena et al. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. J. Bras. Patol. Med. Lab. [online]. 2005, vol.41, n.1, pp.29-36. ISSN 1678-4774. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442005000100008>.
- 3-Mattos AA, Corrêa EBD. Tratado de Hepatologia. 1ª edição. São Paulo. Editora Rubio. 2017
- 4-Ellis LE, Mann D. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. J Hepatol. 2012 May;56(5):1171-80. doi: 10.1016/j.jhep.2011.09.024. Epub 2012 Jan 13.
- 5 - Lima LMM; Martins JA; Nader HB; Lacet CMC; Pinhal MAS. Valor preditivo de marcadores séricos de fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite crônica viral C. J Bras Patol Med Lab. 2008.
- 6 –Silva ISS. Cirrose hepática. Cadernos de Gastroenterologia UNIFESP.
- 7- Jung YK, Yim HJ. Reversal Of Liver Cirrhosis: Current evidence and expectations. KJIM. 2017
- 8- Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of Hepatic Stellate Cells and Reversibility of Hepatic Fibrosis. Elsevier. 2017
- 9-Junior RFM, Salvalaggio P, Rezende MB, Matielloatall CEL. Transplante de fígado: historia, resultados e perspectivas. Einstein. 2015