

BIBLIOTECA - EMESCAM

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

ANDRESSA MARIA SILVA GUJANWSKI
TALITHA MARIA MARTINS FOSSE

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

VITÓRIA
2012

ANDRESSA MARIA SILVA GUJANWSKI
TALITHA MARIA MARTINS FOSSE

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do grau de médico.
Orientador(a): Dra. Thaísa de Moraes
Ribeiro

VITÓRIA
2012

ANDRESSA MARIA SILVA GUJANWSKI
TALITHA MARIA MARTINS FOSSE

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 21 de junho de 2012

Thaísa de Moraes Ribeiro

Prof^a. Dra. Thaísa de Moraes Ribeiro
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora

Luciana Lofêgo Gonçalves

Prof^a. Dra. Luciana Lofêgo Gonçalves
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Ana Carolina de Mattos Pimentel Oliveira

Prof^a. Dra. Ana Carolina de Mattos Pimentel Oliveira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

RESUMO

A síndrome de Budd-Chiari (SBC) é definida como obstrução do fluxo venoso hepático em qualquer nível de pequenas veias hepáticas até a junção da veia cava inferior e o átrio direito, exceto doença hepática veno-oclusiva e distúrbios cardíacos. Várias trombofilias são usualmente encontradas em um paciente com SBC, sendo a doença mieloproliferativa primária a principal. O diagnóstico da SBC deve ser suspeitado sempre que o paciente apresentar simultaneamente ascite, hepatomegalia e dor abdominal superior e após a exclusão de alcoolismo, hepatite viral crônica B ou C, auto-imunidade, sobrecarga de ferro, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina em pacientes com doença hepática crônica. O diagnóstico só é estabelecido mediante a demonstração da obstrução da via de saída venosa por diversas modalidades de imagem como ultra-som com doppler, ressonância magnética, tomografia computadorizada e venografia. O tratamento é baseado em experiências de centro de referência, uma vez que ainda não foram desenvolvidos ensaios clínicos randomizados a longo prazo. A abordagem terapêutica para a SBC é diversa, e deve ser adaptada para a gravidade da doença. As modalidades de tratamento incluem terapia precoce com anticoagulantes, intervenção angioplástica percutânea, shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS), shunt portossistêmico cirúrgico e transplante hepático. A SBC é uma doença rara, que se não for diagnosticada e tratada precocemente poderá evoluir com prognóstico grave. Até agora, não se tem padronizado protocolo de manejo dos pacientes com suspeita da SBC, necessitando de trabalhos científicos sobre o assunto. Foi realizado um estudo descritivo composto por uma revisão bibliográfica, realizada através de artigos científicos recentemente publicados sobre SBC, utilizando como base de dados o PubMed.

Palavras-chave: síndrome de Budd-Chiari; trombose; trombofilia; hepatopatia; revisão

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
1.1 OBJETIVOS.....	7
1.1.1 Objetivo Geral.....	7
1.1.2 Objetivos Específicos.....	7
1.2 JUSTIFICATIVA.....	7
2 METODOLOGIA	8
3 SÍNDROME DE BUDD CHIARI	9
3.1 MARCO HISTÓRICO E DEFINIÇÃO.....	9
3.2 EPIDEMIOLOGIA.....	9
3.3 PATOGENESE.....	10
3.4 CLASSIFICAÇÃO.....	11
3.5 ETIOLOGIA.....	12
3.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	14
3.6.1 Forma fulminante.....	15
3.6.2 Forma Aguda.....	15
3.6.3 Forma Subaguda.....	15
3.6.4 Forma Crônica.....	16
3.7 DIAGNÓSTICO.....	16
3.7.1 Ultrassonografia.....	17
3.7.2 Tomografia Computadorizada.....	18
3.7.3 Ressonância Nuclear Magnética.....	18
3.7.4 Venografia hepática.....	19
3.7.5 Biópsia Hepática.....	19
3.7.6 Diagnóstico Etiológico.....	20
3.8 TRATAMENTO.....	20
3.8.1 Doenças Subjacente.....	20
3.8.2 Manejo Clínico.....	20
3.8.3 Terapia Trombolítica.....	22
3.8.4 TIPS e Shunt portossistêmico cirúrgico.....	22
3.8.5 Transplante hepático.....	23
3.9 PROGNÓSTICO.....	24
4 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Budd-Chiari (SBC) é definida como obstrução do fluxo venoso hepático em qualquer nível de pequenas veias hepáticas até a junção da veia cava inferior e o átrio direito, independentemente da causa da obstrução, exceto doença hepática veno-oclusiva e distúrbios cardíacos¹.

Doença veno-oclusiva, ou síndrome de obstrução sinusoidal, é uma obstrução não trombótica dos sinusóides ou da veia hepática central devido a lesão da parede sinusoidal, ocorrendo quase que exclusivamente em associação com transplante de medula óssea, devido a administração de agentes tóxicos¹.

A SBC é considerada primária quando a obstrução do trato de saída venoso hepático é resultado de uma lesão venosa endoluminal (trombose, endoflebite) e secundária quando a obstrução se dá pela presença de materiais não originados do sistema venoso no lúmen (tumor maligno ou massa parasitárias invadindo o lúmen) ou por compressão extrínseca por um tumor vizinho (abscessos, cistos benignos ou tumores sólidos malignos)¹.

Já é reconhecido que várias trombofilias são usualmente encontradas em um paciente com SBC. Vários estudos mostram que a doença mieloproliferativa primária corresponde a principal desordem trombofílica relacionada à SBC².

Uma vez que várias etiologias são encontradas em pelo menos 25% do pacientes, a identificação de uma única causa não deve impedir investigação de outros fatores etiológicos¹.

A apresentação clínica da SBC depende da extensão e da velocidade de oclusão da veia hepática e do desenvolvimento de uma circulação colateral para descompressão dos sinusóides hepáticos³.

Não existe atualmente um consenso sobre a classificação de severidade da doença e duração da doença (aguda, subaguda e crônica). Para ser clinicamente útil, tal classificação deve ser baseada em fatores que influenciam prognóstico. A

estratificação puramente descritiva para a gravidade da doença deve ser utilizada em estudos clínicos, até que uma classificação de prognóstico seja validada¹.

O diagnóstico da SBC deve ser suspeitado nas seguintes circunstâncias: (a) sempre que o paciente apresentar simultaneamente ascite, hepatomegalia e dor abdominal superior; (b) pacientes com sinais de doença hepática crônica, que apresenta uma ascite intratável contrastada com uma pequena alteração da função hepática, (c) sempre que a doença hepática é documentada em um paciente que apresenta uma desordem trombótica; (d) sempre que a insuficiência hepática fulminante está associada com hepatomegalia e ascite (e) após a exclusão de alcoolismo, hepatite viral crônica B ou C, auto-imunidade, sobrecarga de ferro, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina em pacientes com doença hepática crônica. Essas circunstâncias, embora sugestivas, não são suficientes para fazer o diagnóstico da SBC, o qual só é estabelecido mediante a demonstração de obstrução da via de saída venosa¹.

Na prática clínica, diversas modalidades de imagem estão disponíveis para a investigação da anatomia vascular hepática: ultra-som com dopler, ressonância magnética, tomografia computadorizada e venografia¹. A primeira linha de investigação deve ser o ultra-som combinados com Doppler que tem um diagnóstico com sensibilidade de mais de 75%^{1,2,4}. As veias hepáticas desprovidas de sinal de fluxo, circulação hepática venosa colateral, uma aparência de teia aranha normalmente localizados nas proximidades dos óstios da veia hepática e fluxo estagnado, invertido ou turbulento podem ser indicativos da síndrome de Budd-Chiari¹.

O tratamento é baseado em experiências de centro de referência, uma vez que ainda não foram desenvolvidos ensaios clínicos randomizados a longo prazo⁵. A abordagem terapêutica para a SBC é diversa, e deve ser adaptada para a gravidade da doença¹.

O reconhecimento imediato e o tratamento de causas subjacentes são recomendados. O início precoce da terapia com anticoagulantes deve ser realizado independente da identificação de uma desordem pró-trombótica subjacente⁵.

Um terço dos pacientes apresentam estenose de curto tamanho nas veias hepáticas ou na veia cava inferior, sendo necessário uma busca ativa para identificação e intervenção angioplástica percutânea apropriada quando necessário⁵.

Os pacientes com ascite, hemorragia por varizes ou sinais de insuficiência hepática devem ser acompanhados de perto. Aqueles que apesar do tratamento não melhoram ou desenvolvem complicações graves ou recorrentes, principalmente ascite refratária, devem ser considerados para colocação de shunt portosistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) ou shunt portosistêmico cirúrgico¹.

Cerca de 10%-20% dos pacientes não respondem a nenhuma das terapias propostas anteriormente, sendo o transplante hepático a opção remanescente¹.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão bibliográfica de artigos recentes sobre o assunto.

1.1.2 Objetivos Específicos

Realizar revisão bibliográfica atualizada sobre SBC para obter dados recentes sobre método diagnóstico, manejo terapêutico e prognóstico.

1.2 JUSTIFICATIVA

A SBC é uma doença rara, que se não for diagnosticada e tratada precocemente poderá evoluir com prognóstico grave.

Até agora, não se tem padronizado protocolo de manejo dos pacientes com suspeita da SBC, necessitando de trabalhos científicos sobre o assunto.

2. METODOLOGIA

Estudo descritivo composto por revisão bibliográfica.

Os artigos para realização da revisão bibliográfica foram escolhidos mediante pesquisa no Pubmed com o termo "Budd-Chiari Syndrome" no título do artigo, limitado a trabalhos do tipo revisão bibliográfica nos últimos 10 anos. Dos 54 resultados encontrados, foram selecionados 20 artigos de revistas como New England Journal of Medicine, Journal of Hepatology, European Journal of Gastroenterology e Hepatology, entre outros.

A pesquisa bibliográfica prolongou-se durante a realização do trabalho, sendo utilizado ainda o livro Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis e management e dois artigos das revistas Clin J Am Soc Nephrol (2009) e Clinical Nephrology (2010) para complementação do assunto.

3. SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

3.1 MARCO HISTÓRICO E DEFINIÇÃO

Em 1845, George Budd, um clínico britânico, descreveu a tríade clássica de dor abdominal, hepatomegalia e ascite. Em 1899, Hans Chiari, patologista austríaco, descreveu as alterações histopatológicas de "endoflebite obliterante das veias hepáticas", que hoje é conhecida como Síndrome de Budd-Chiari^{6,7,8}.

No passado, o termo SBC era usado para designar várias entidades⁹. Entretanto, recentemente, o Grupo Europeu para Estudo de Doenças Hepáticas Vasculares definiu, em um consenso de especialistas no assunto, a SBC como a obstrução do fluxo venoso hepático em qualquer nível, das pequenas veias hepáticas até a junção da veia cava inferior e o átrio direito, independentemente da causa da obstrução. A obstrução do fluxo causada por doença hepática veno-oclusiva e distúrbios cardíacos são excluídas dessa definição¹.

A doença veno-oclusiva, ou síndrome de obstrução sinusoidal, é uma obstrução não trombótica dos sinusóides ou da veia hepática central por edema subendotelial devido à lesão da parede sinusoidal, ocorrendo quase que exclusivamente em associação com transplante de medula óssea, devido à administração de agentes tóxicos. Uma vez que a obstrução das veias hepáticas menores sem o envolvimento das veias hepáticas maiores está incluída na definição de SBC, a biópsia hepática é necessária para a diferenciação de doença veno-oclusiva^{1,8}.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Dados epidemiológicos disponíveis são escassos. A prevalência da SBC apresenta diferenças geográficas, temporais e demográficas⁹.

A SBC parece ser rara no Japão e na França, a incidência estimada nesses países na década de 80 foi de 0,2 casos por milhão de habitantes por ano, enquanto a prevalência estimada foi de 2 casos por milhão de habitantes. Entretanto, no Nepal

a doença aparenta ser pelo menos dez vezes mais comum e representa uma das principais causas de admissão por doença hepática ^{5,9}.

No Ocidente, a maioria dos pacientes são mulheres jovens. Já na Ásia, a doença acomete principalmente adultos jovens de ambos os sexos. Dados recentes de uma coorte Europeia indicou uma mudança demográfica, com aumento de casos proporcionais em homem e aumento da idade no momento do diagnóstico, sendo a relação de homem: mulher próxima a um e a idade média de 45 anos ^{5,9}.

3.3 PATOGÊNESE

A obstrução de duas ou três veias hepáticas principais produz duas mudanças hemodinâmicas: o aumento da pressão sinusoidal e a redução do fluxo sinusoidal ⁴. O resultado dessas mudanças é a dilatação sinusoidal e aumento da filtração intersticial. O fluido intersticial passa pela cápsula hepática, quando é excedido a capacidade de drenagem linfática. Assim ocorre congestão hepática, dor no quadrante superior e ascite. O aumento da pressão portal e a redução da perfusão hepática pela veia porta levam a hipóxia e danos aos hepatócitos. Dentro de algumas semanas após obstrução, a fibrose se desenvolve predominantemente na área centrolobular. Dentro de alguns meses nódulos de regeneração podem ser vistos predominantemente na área periportal. Durante o curso da doença pode ocorrer fibrose progressiva, hiperplasia dos nódulos regenerativos e cirrose ^{4,8}. A possibilidade de transformação maligna dos nódulos regenerativos é um risco teórico incerto ^{4,8,10}.

O lobo caudado que tem drenagem venosa direta para veia cava inferior, geralmente sofre hipertrofia compensatória. A hipertrofia do lobo caudado é encontrada em metade dos casos e pode causar estenose da veia cava inferior. A obstrução da veia cava inferior está presente em 10-20% dos casos e pode estar relacionada à estase do fluxo sanguíneo e desordens trombofílicas ^{6,8}.

As três principais características da síndrome são congestão, perda de hepatócitos e fibrose, ocorrendo principalmente na área centrolobular ².

Mecanismos naturais podem compensar a redução da perfusão. Esses mecanismos incluem: (1) aumento do fluxo arterial, (2) aumento da pressão portal, (3) redistribuição do fluxo portal de áreas onde o fluxo está obstruído para áreas com fluxo preservado, (4) desenvolvimento de circulação colateral venosa⁴. As colaterais podem ter um curso intra ou extra hepático⁵.

3.4 CLASSIFICAÇÃO

Atualmente, não existe uma classificação padronizada para a SBC. Várias classificações têm sido propostas baseadas na etiologia, localização da oclusão venosa ou apresentações clínicas e morfológicas^{1, 11}.

A SBC é considerada primária quando a obstrução do trato de saída venoso hepático é resultado de uma lesão venosa endoluminal (trombose, endoflebite) e secundária quando a obstrução se dá pela presença de materiais não originados do sistema venoso no lúmen (tumor maligno ou massas parasitárias invadindo o lúmen) ou por compressão extrínseca por um tumor vizinho (abscessos, cistos benignos ou malignos tumores sólidos)^{1,7}.

De acordo com o sítio de obstrução do fluxo hepático sua localização pode ser em veias hepáticas menores, veias hepáticas maiores, VCI e obstrução combinada¹.

Sítio de obstrução	Definição
Veias hepáticas menores	Veias não claramente visualizadas em venografia hepática e USG; Veias central, intercalada e interlobular
Veias hepáticas maiores	Veias visualizadas em venografia hepática e USG; ramos segmentares da veia hepática geralmente são incluídos
Veia cava inferior	Segmento da veia cava inferior entre a junção da veia hepática direita, média e esquerda até a junção da VCI no átrio direito.
Obstrução combinada	Obstrução combinada de veia hepática maior e VCI

Tabela 1- Classificação pelo sítio de obstrução da SBC¹.

A classificação clínica patológica de Langlet demonstrou um valor prognóstico, a qual divide os pacientes em três categorias: tipo I - apenas lesões agudas, correspondendo à instalação da obstrução do fluxo hepático; tipo II - apenas lesões crônicas, correspondendo a sequelas de uma obstrução hepática prévia; tipo III-

lesão aguda sobreposta a lesões crônicas. A distribuição na população é de 7% tipo I, 45% tipo II, 48% tipo III. Pacientes com tipo I apresentam melhor prognóstico e pacientes do tipo III tem o pior ⁷.

A SBC pode ser classificada de acordo com a duração (aguda, subaguda e crônica) e de gravidade (fulminante e não fulminante) ¹.

Não existe atualmente um consenso sobre a classificação de severidade da doença e duração da doença (aguda, subaguda e crônica). Para ser clinicamente útil, tal classificação deve ser baseada em fatores que influenciam prognóstico. A estratificação puramente descritiva para a gravidade da doença deve ser utilizada em estudos clínicos, até que uma classificação de prognóstico seja validada ¹.

3.5 ETIOLOGIA

É necessária a combinação de uma ou mais disordens trombogênicas associadas a fatores predisponentes para formação de trombose venosa, particularmente trombose na veia hepática⁸. Pelo menos um fator hereditário ou adquirido pode ser identificado em 75% dos pacientes (Tabela 1)^{3,8}. A desordem predisponente pode aparecer após o diagnóstico de SBC⁸.

A trombose intravascular primária é a principal causa de obstrução. Vários estudos mostram que a doença mieloproliferativa primária corresponde à principal desordem trombofílica relacionada à SBC, sendo identificada em 20% dos casos, podendo aumentar para 45% a 53% quando incluídas doenças mieloproliferativas ocultas ou latentes⁸.

Convencionalmente o diagnóstico de doença mieloproliferativa requer o preenchimento de vários critérios, incluindo elevação da contagem das células vermelhas ou plaquetas. Na forma oculta, as alterações no sangue periférico não são características⁴, devido ao hiperesplenismo, deficiência de ferro e hemodiluição⁵, mas as células progenitoras da medula óssea apresentam alterações sugestivas de doença mieloproliferativa, a formação espontânea de colônias eritroides ocorrendo quando elas são cultivadas sem adição de eritropoetina ^{4,5,8}. A formação

de colônias eritrocitárias endógenas pode ser visualizada em 87% dos pacientes com a SBC idiopática, sugerindo que a maioria dos pacientes com SBC sem causa aparente apresente doença mieloproliferativa³.

A policitemia vera é responsável por 10-40% dos casos da SBC, enquanto a trombocitopenia essencial e mielofibrose são menos prevalentes^{3, 8}.

Causas comuns	Causas incomuns
Estados de hipercoagulabilidade	Invasão tumoral
Genéticos	- Hepatocarcinoma
Transtornos trombofílicos	- Carcinoma de células renais
- Deficiência antitrombina III	- Carcinoma adrenal
- Deficiência proteína S	Miscelânea
- Deficiência proteína C	- Aspergilose
- Mutação fator V de Leiden	- Doença de Behçet
- Mutação da protrombina	- Membrana VCI
Adquiridos	- Trauma
Doenças mieloproliferativas	- Doença inflamatória intestinal
- Policitemia vera	
- Trombocitopenia essencial	
- Mielofibrose	
Hemoglobinúria paroxística noturna	
Síndrome Antifosfolípico	
Cancer	
Gravidez	

Tabela 2 - Causas de síndrome de Budd-Chiari³.

A mutação no fator V de Leiden, a síndrome antifosfolípico e a mutação no gene da protombina G20210A são as outras causas mais comuns de SBC⁹. A mutação no fator V de Leiden induz um estado de resistência à ativação da proteína C. Ocorre em 25-30% dos casos de trombose da veia cava inferior ou hepática⁴. Essa mutação está presente na maioria dos casos de gravidez e uso de anticoncepcionais orais^{4, 8}.

A deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S que antecedem a doença hepática podem ser difíceis diagnosticar em pacientes com disfunção hepática devido à trombose da veia hepática, porque a produção dessas proteínas é feita

pelo fígado. Estudos em familiares são necessários para provar a origem hereditária. A deficiência de proteína C é a desordem mais comum com prevalência de 25%⁴.

Uma vez que várias etiologias são encontradas em pelo menos 25% do pacientes, a identificação de uma única causa não deve impedir investigação de outros fatores etiológicos^{1,2,8}.

Na maioria dos casos, o fator local responsável pela ocorrência de trombose das veias hepáticas não pode ser determinado, entretanto o fator predisponente pode ser reconhecido em mais de 90% dos casos com investigação adequada^{4,8}.

Carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma renal, adenocarcinoma adrenal hemangiosarcoma hepático primário, hemangiotelioma epitelióide, sarcoma da VCI, mixoma atrial direito e doença hidática alveolar podem causar SBC pela invasão do fluxo venoso. Cistos e abscessos parasitários e não parasitários também podem comprimir o fluxo. SBC pode ocorrer seguido de trauma abdominal, tanto por compressão por hematoma intrahepático ou por herniação do fígado através de uma ruptura diafragmática⁹.

3.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes apresenta hepatomegalia, dor no quadrante superior direito e ascite^{3,7,10}.

A apresentação clínica da SBC depende da extensão e da velocidade de oclusão da veia hepática e do desenvolvimento de uma circulação colateral para descompressão dos sinusóides hepáticos^{2,3,6,7,11}.

SBC assintomática ocorre em 15 a 20% dos casos, sendo a ausência de sintomas fortemente associada a uma vasta rede de veias colaterais^{4,5,9}.

Doenças cardíacas como regurgitação tricúspide, pericardite constrictiva e mixoma atrial direito podem apresentar manifestações indistinguíveis da SBC, mas um exame físico cuidadoso pode descartar essas doenças^{4,8}.

Frequentemente pacientes recebem diagnóstico de colecistite por causa da combinação de dor abdominal e um exame ultrassonográfico mostrando espessamento da parede da vesícula biliar. Geralmente esses pacientes são submetidos a colecistectomia¹⁰.

3.6.1 Forma Fulminante

É uma forma clínica infrequente (menos de 5%), que pode aparecer quando a obstrução é rápida e extensa, produzindo uma intensa necrose hepática. Não é necessariamente uma manifestação inicial da SBC, podendo ocorrer em paciente em tratamento inadequado, sofrendo fenômenos de retrombose das veias hepáticas¹². A forma fulminante é definida pelo desenvolvimento de encefalopatia dentro de 8 semanas da instalação da icterícia⁷.

Ocorre mais freqüentemente em mulheres com hipercoagulabilidade durante a gravidez, os pacientes se apresentam com intensa e súbita dor abdominal com vômitos, acentuada hepatomegalia, icterícia, ascite, elevação marcante de transaminases (geralmente maior que 1000 U/ml), com rápida deterioração da função hepática resultando em encefalopatia e falência renal¹³.

3.6.2 Forma Aguda

A forma aguda apresenta uma instalação rápida, ascite intratável e sintomas de curta duração. Nessa forma, a circulação colateral não se desenvolve⁷.

Ocorre em 20 a 30% dos casos, os sinais e sintomas se desenvolvem dentro de 1 a 2 meses e incluem dor abdominal, hepatomegalia dolorosa e ascite, mas sem encefalopatia. Geralmente o nível sérico de bilirrubinas é menor que 5 mg/dl e os níveis séricos de transaminases elevam-se 2 a 3 vezes acima do normal¹³.

3.6.3 Forma Subaguda

Essa é a forma mais frequente de apresentação^{3,12}. O quadro clínico de dor abdominal, ascite, hepatomegalia, aumento das transaminases, hiperbilirrubinemia

e queda do tempo de atividade da protrombina se desenvolvem em um período mais prolongado, que pode oscilar entre três a seis meses. Nesses pacientes podem-se observar sinais de hipertensão portal como esplenomegalia e varizes esofágicas¹². O dano hepatocelular é mínimo devido o desenvolvimento de veias colaterais hepáticas e portais⁷. Sinais e sintomas se desenvolvem em 3 a 6 meses¹³.

3.6.4 Forma Crônica

Nessa forma a sintomatologia é dificilmente distinguida dos sintomas de outros tipos de cirrose com hipertensão portal. O dado clínico mais característico é uma ascite rica em proteínas, de difícil controle. Nessa fase, a biópsia hepática evidencia um parênquima com importante alteração da estrutura por traves de fibrose que unem as veias centrolobulares (cirrose invertida)¹².

3.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SBC deve ser suspeitado nas seguintes circunstâncias: (a) sempre que o paciente apresentar simultaneamente ascite, hepatomegalia e dor abdominal superior; (b) pacientes com sinais de doença hepática crônica, que apresenta uma ascite intratável contrastada com uma pequena alteração da função hepática, (c) sempre que a doença hepática é documentada em um paciente que apresenta uma desordem trombótica; (d) sempre que a insuficiência hepática fulminante está associada com hepatomegalia e ascite (e) após a exclusão de alcoolismo, hepatite viral crônica B ou C, auto-imunidade, sobrecarga de ferro, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina em pacientes com doença hepática crônica. Essas circunstâncias, embora sugestivas, não são suficientes para fazer o diagnóstico da SBC, o qual só é estabelecido mediante a demonstração de obstrução da via de saída venosa^{1,8}.

Os exames radiológicos desempenham um papel importante na avaliação de um paciente suspeita de BCS. De fato, em recomendações do consenso atual, o exame radiológico é suficiente para fazer um diagnóstico da SBC. A biópsia hepática é necessária somente se o exame radiológico é inconclusivo¹⁴.

As modalidades radiológicas de imagem são a ultra-sonografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, exames de medicina nuclear e venografia hepática^{1, 14}.

Os achados de imagem de Budd-Chiari são variáveis e dependem do estágio da doença (isto é, aguda ou crônica)¹⁵.

3.7.1 Ultrassonografia (USG)

A primeira linha de investigação deve ser o USG combinado com Doppler que tem um diagnóstico com sensibilidade de mais de 75%^{1, 2, 4, 8, 12}.

No fígado normal, as veias hepáticas direita, esquerdas e médias podem ser claramente visualizadas. As veias hepáticas esquerda e média normalmente se unem e drenam para a VCI separadamente da veia hepática direita. A USG com doppler demonstra o fluxo nessas veias para o átrio direito¹⁴.

Imagem das veias hepáticas sem sinal de fluxo e com aparência de teia de aranha, circulação colateral e fluxo estagnado, reverso ou turbulento são indicativos de SBC. Veias hepáticas não visualizadas ou tortuosas são comuns, mas não são achados sonográficos específicos da SBC, podendo ser observados na cirrose avançada causada por outras etiologias^{8, 11, 14}. Veias colaterais intra-hepáticas ou subcapsulares são achados ultrassonográficos de boa sensibilidade, presentes em até 80% dos casos^{8, 14}.

A hipertrofia do lobo caudado também pode ser observada^{14, 16}. Além da veia hepática principal, a veia hepática direita inferior e a veia do lobo caudado são duas veias que devem ser examinadas durante a avaliação ultrasonográfica. A veia hepática inferior direita constitui a principal drenagem venosa da área posteroinferior direita do fígado, estando presente em 18% da população normal. Essa veia aumenta de tamanho e se torna a principal drenagem venosa do lobo direito nos pacientes com oclusão da veia hepática direita. A drenagem do lobo caudado via veia do lobo caudado é preservada na SBC. Essa veia pode ser observada em 50% dos pacientes com SBC¹¹ e se igual ou maior que 3 mm de diâmetro sugere a SBC^{11, 15}.

3.7.2 Tomografia Computadorizada (TC)

A TC deve ser realizada como uma modalidade de imagem de segunda linha, ¹⁰ evidenciando alterações morfológicas e de perfusão hepática ^{10, 11, 14}.

Veias hepáticas não visualizadas são sugestivas de SBC, mas os resultados falso-positivos podem ocorrer em 50% dos casos. Nefropatia por contraste iodados pode ocorrer ⁸.

Na forma aguda de SBC, a morfologia do fígado é geralmente normal, podendo apresentar aspecto heterogêneo. A oclusão das veias hepáticas e a ascite são achados típicos. A trombose das veias hepáticas são hipoatenuantes, e a veia cava é comprimida pelo aumento do lobo caudado. Ascite e esplenomegalia estão geralmente presentes ^{15, 17}.

Na síndrome de Budd-Chiari subaguda ou crônica, o contraste na TC é útil para descrever as regiões de hipoperfusão do parênquima hepático. Às vezes, a única pista para o diagnóstico da SBC são veias colaterais intra-hepáticas volumosas sem ascite ou alterações morfológicas significativas. A forma crônica é também caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos nódulos regenerativos, que podem ser vistos como uma resposta a uma perda focal de perfusão portal e hipervascularização em áreas com preservado fluxo venoso hepático. Estes nódulos são geralmente múltiplos e têm um diâmetro típico de 0.5-4.0 cm. Na TC helicoidal, os nódulos regenerativos são homogêneos e hiperatenuantes na fase arterial e ligeiramente atenuantes na fase venosa, permitindo o diagnóstico diferencial do carcinoma hepatocelular, este geralmente apresenta hiperatenuação heterogênea em relação ao fígado em fase arterial e hipoatenuação em fase sem contraste e venosa portal ^{15, 17}.

A TC pode ser recomendada para determinar a anatomia vascular e a configuração hepática, quando um desvio portossistêmico transjugular intra-hepático é considerado ⁸.

3.7.3 Ressonância Nuclear Magnética (RNM)

A RNM deve ser realizada como uma modalidade de imagem de segunda linha. RNM não é tão eficaz como USG para demonstrar os vasos colaterais intra-hepáticos e não pode mostrar a direção de fluxo⁸. A RNM tem todas as vantagens da TC em relação ao USG com Doppler, seu uso deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal, principalmente com taxa de filtração glomerular menor que 30 ml/min/1,73 m², uma vez que o uso do gadolínio não pode ser considerado mais seguro nesses pacientes^{18,19}. A RNM pode mostrar a trombose da veia hepática e avaliar a VCI, mas é mais caro do que TC⁸.

A RNM tridimensional com contraste tem sensibilidade semelhante à venografia hepática⁸.

3.7.4 Venografia Hepática

Venografia hepática é considerada padrão ouro para a avaliação das veias hepáticas, da extensão da trombose e das pressões da veia cava. Cavografia inferior deve ser realizada para demonstrar a estenose ou a oclusão da VCI. As desvantagens de venografia hepática são dificuldade de canulação de veias hepáticas e a necessidade de uma quantidade considerável de contraste iodado⁸.

O diagnóstico de BCS é confirmado por um padrão de teia de aranha na venografia hepática^{8, 14}.

A venografia hepática deve ser realizada quando a suspeita de SBC é alta, mesmo na ausência de resultados típicos em outras imagens radiológicas. No entanto, se o diagnóstico é determinado pelo USG, TC, ou RNM, a venografia hepática não é essencial¹⁴.

Atualmente esse método de imagem é preferencialmente usado para fornecer parâmetros para abordagens terapêuticas intervencionistas¹¹.

3.7.5 Biópsia hepática

A biópsia hepática não é necessária para confirmar o diagnóstico de SBC, mas pode ser usada para descartar outras causas⁶. A biópsia hepática é importante na diferenciação de SBC e doença veno-oclusiva⁸.

A biópsia hepática geralmente traz informações inespecíficas⁵. A biópsia hepática mostra congestão, perda de hepatócitos e fibrose predominantemente localizadas na área centrolobular. A congestão pode ser vista na insuficiência cardíaca e pericardite constrictiva. Fibrose perivenular pode ser encontrada também em pacientes diabéticos ou alcoólicos⁸.

O risco de sangramento do procedimento deve ser levado em consideração, pois essas pacientes geralmente recebem terapia anticoagulante e trombolítica precocemente⁹.

3.7.6 Diagnóstico etiológico

Após o diagnóstico da SBC devem ser avaliados os possíveis fatores etiológicos. Deve ser realizado hemograma, avaliação do sangue periférico, determinação dos fatores de coagulação e seus inibidores, testes genéticos para o fator V e protrombina, determinação do anticorpo antifosfolípide e anticoagulante lúpico e citometria de fluxo para hemoglobinúria paroxística noturna. A biópsia de medula óssea é útil para o diagnóstico de doença mieloproliferativa primária e determinação da massa celular eritrocitária total. Se disponível, culturas de medula, sangue periférico ou de osso devem ser realizadas para a avaliação da formação de colônia eritroides espontâneas, um achado sugestivo de doença mieloproliferativa⁸.

3.8 TRATAMENTO

A abordagem terapêutica para a SBC é diversa, e deve ser adaptada para a gravidade da doença¹. O tratamento é baseado em experiências de centro de referência, uma vez que ainda não foram desenvolvidos ensaios clínicos randomizados a longo prazo^{5,6}.

3.8.1 Doenças Subjacentes

O reconhecimento imediato e o tratamento de causas subjacentes são recomendados⁵.

3.8.2 Manejo clínico

O manejo clínico consiste em anticoagulação, restrição de sódio, terapia diurética e paracentese⁷.

Pacientes assintomáticos devem receber tratamento para potencial doença subjacente. Embora baseado em evidência circunstancial, o início de terapia com anticoagulantes deve ser considerada porque (a) estados pró-trombóticos subjacentes frequentemente estão presentes, (b) a melhoria recente no prognóstico da SBC coincidiu com a utilização generalizada da anticoagulação, (c) não há relatos de hemorragia grave, em pacientes com a síndrome que receberam anticoagulação e (d) existe comprovada eficácia da anticoagulação em outras formas de trombose¹.

Para os pacientes sintomáticos, a anticoagulação deve ser combinada com diuréticos ou paracentese para ascite e com terapia farmacológica ou endoscópica quando há uma história de sangramento devido à hipertensão portal. Os pacientes com ascite, hemorragia digestiva alta ou sinais de insuficiência hepática deve ser rigorosamente acompanhados¹.

Para a anticoagulação, é recomendado o uso de heparina na fase aguda seguido por varfarina em longo prazo⁷.

Uma estratégia geral para controlar a ascite inclui redução da ingestão diária de sódio para aproximadamente 60-90mEq/dia (1,5-2,0 g de sal). Pacientes com ascite moderada podem ser tratados com diuréticos orais, como furosemida (20-40 mg/dia) ou espironolactona (50-200 mg/dia). Pacientes com ascite de grande volume ou ascite tensa, podem ser submetidos a paracenteses periódicas. O controle da ascite reduzirá a dor abdominal e o desconforto^{7, 10}.

O início precoce da terapia com anticoagulantes deve ser realizado independente da identificação de uma desordem pró-trombótica subjacente. Esse tratamento será suficiente em controlar a doença hepática em 10% dos pacientes^{5, 6}.

Infelizmente, o manejo clínico sozinho está associado a uma mortalidade maior que 80%, tendo como principal causa de morte a falência hepática¹⁰.

3.8.3 Terapia trombolítica

Não há nenhum consenso publicado sobre trombólise na SBC e seu uso deve ser individualizado²⁰.

Recente série de casos com revisão da literatura realizada por Sharma concluiu que a terapia trombolítica sistêmica tem pequena eficácia e trombólise local é mais eficaz em trombos agudos com suboclusão. O autor sugere que o ativador de plasminogênio tecidual (tPA) é o agente trombolítico de escolha e que deve ser aplicado próximo ou dentro do trombo²⁰.

Existem algumas evidências de que a infusão local de agentes trombolíticos associada a angioplastia com colocação de stent estão associados a restauração da patência de veias recentemente trombosadas^{9,10,20,21}.

Terapia trombolítica é considerada em pacientes com a forma aguda de SBC, especialmente na rara situação em que o exame angiográfico revela um trombo recente. Uroquinase ou tPA é infundido diretamente na veia hepática trombosada por 24h através de um acesso transjugular ou transfemoral. Entretanto, a taxa de sucesso é baixa com a terapia trombolítica e existe o risco de sangramento e embolia pulmonar^{3,10}.

A angioplastia percutânea ou transhepática é recomendada para os pacientes sintomáticos que apresentam pequenas estenoses, pois pode aliviar os sintomas em mais de 70% dos pacientes. Entretanto o risco de reestenose é alto. Em pacientes assintomáticos, o risco benefício de tal intervenção ainda é controverso^{3,5}.

3.8.4 TIPS e Shunt Portossistêmico Cirúrgico

Pacientes refratários ao tratamento clínico e os pacientes com complicações graves ou recorrentes, principalmente ascite refratária, devem ser considerados para a colocação de stent, de TIPS ou shunt portossistêmica cirúrgico¹.

TIPS é efetivo para descomprimir o sistema porta e leva ao controle da ascite e melhora da função hepática em curto tempo. Entretanto, após uma média de 2 anos de acompanhamento a disfunção do shunt foi relatada em mais da metade dos pacientes^{9,10}. Disfunção do TIPS e eventos clínicos significantes foram menos comuns quando utilizados politetrafluoretileno (PTFE) cobrindo o stent⁹.

Hoje, TIPS, com stent recoberto com PTFE, tem uma importância significativa no manejo dos pacientes com indicação de shunt, podendo servir como uma terapia definitiva naqueles pacientes que apresentam melhora após TIPS ou uma ponte para transplante²². Em pacientes de alto risco, o TIPS melhora a sobrevida. Entretanto, quando o procedimento falha e ocorre deteriorização clínica o transplante hepático ortotópico é a última opção de tratamento na SBC⁶.

Os shunts cirúrgicos têm sido atualmente abandonados como uma modalidade de tratamento da SBC⁶. Podem ser necessários no pequeno número de pacientes refratários ao TIPS²².

3.8.5 Transplante hepático

O transplante hepático é o tratamento de preferência para os pacientes que tem SBC com forma fulminante, cirrose ou falência do shunt portossistêmico^{1, 2, 3, 10}.

A taxa de sobrevida em 5 anos pós transplante é maior que 95%³. A sobrevida em 10 anos é em média de 75%².

O reaparecimento de obstrução do fluxo tem sido observado de 4 meses a 7 anos de transplante¹⁰. A recorrência da SBC após o transplante é reportada em mais de 27% dos pacientes, podendo indicar um novo transplante⁷.

Com o uso do MELD, a partir de 2002, para indicação de transplante hepático, houve uma mudança no perfil do paciente com SBC que recebe o transplante. Isso pode ser considerado um fator de melhora da sobrevida do paciente, uma vez que o candidato a receber o transplante tem um menor índice de gravidade⁷.

Apesar do transplante hepático teoricamente corrigir a trombofilia subjacente, a terapia contínua com anticoagulante é recomendada após o transplante para todos os pacientes, uma vez que múltiplos fatores etiológicos podem estar presente no paciente com SBC³.

3.9 PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com SBC têm melhorado significativamente nas últimas décadas, o que pode ser explicado pelo diagnóstico precoce, introdução de novas modalidades de tratamento e uso rotineiro da terapia anticoagulante⁶.

Critérios utilizados no escore de Child-Pugh têm sido relatados como fatores prognósticos independentes^{9, 23}. Escores prognósticos ainda estão sendo elaborados, sendo que esses são mais úteis em estudos clínicos, não sendo relevantes no manejo individual⁹.

Formas assintomáticas apresentam um bom prognóstico. Já nas formas sintomáticas estima-se que 90% dos pacientes não tratados irão morrer em cerca de 3 anos. A mortalidade está relacionada à ascite refratária, falência hepática e sangramento gastrointestinal⁵.

4. CONCLUSÃO

SBC é uma doença rara, mas potencialmente fatal. É causada por obstrução venosa hepática, excluindo-se causa cardíaca ou doença veno-oclusiva.

SBC é uma doença complexa com um amplo espectro de etiologias e apresentação. Pode ser classificada em primária e secundária dependendo do processo subjacente. A maioria dos casos SBC primária são causados por desordem hipercoagulabilidade subjacentes.

O diagnóstico da SBC pode ser realizado por exames de imagem. Uma abordagem multidisciplinar no diagnóstico e no tratamento é útil.

A anticoagulação deve ser iniciada precocemente, quando não houver contraindicações. O uso de trombolíticos é controverso. Entretanto, a trombólise pode ser efetiva quando administrada localmente juntamente com a colocação de stent em um trombo recente.

Atualmente TIPS, com stent recoberto com PTFE, é efetivo para descomprimir o sistema porta, levando a uma melhora clínica e apresentando uma importante alternativa no manejo dos pacientes com indicação de shunt, podendo servir como uma terapia definitiva naqueles pacientes que apresentam melhora após TIPS ou uma ponte para transplante.

O transplante hepático é o tratamento preferido na doença descompensada.

Consensos sobre o manejo dos casos mais complexos ou dos pacientes refratários ao tratamento clínico estão atualmente em evolução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JANSSEN, H.L.A; GARCIA-PAGAN, J.C.; ELIAS, E. et al. **Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel.** Journal of Hepatology 38 (2003) 364-371
2. VALLA, D.C. **The Diagnosis and Management of the Budd-Chiari Syndrome: Consensus and Controversies.** Hepatology, vol. 38, No. 4, 2003, pág. 793-802.
3. MENON, K.C.; SHAH, V.; KAMATH, P.S. **The Budd-Chiari Syndrome.** N Engl J Med 2004; 350:578-85.
4. VALLA, D.C. **Hepatic Vein Thrombosis (Budd-Chiari Syndrome).** Seminars in Liver Disease, vol. 22, number 1, 2002, pag. 5-12.
5. VALLA, D.C. **Primary Budd-Chiari syndrome.** Journal of Hepatology 50 (2009) 195-203.
6. HOEKSTRA, J.; JANSSEN, H.L.A. **Vascular liver disorders (I): diagnosis, treatment and prognosis of Budd-Chiari syndrome.** Neth J Med 2008 Sep;66(8): 334-9.
7. HORTON, J.D.; MIGUEL, F.L.S.; ORTIZ, J.A. **Budd-Chiari syndrome: illustrated review of current management.** Liver Int, 2008 Apr;28(4): 455-66
8. BAYRAKTAR, Y.; AYDINLI, M. **Budd-Chiari syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis.** Worl J Gastroenterol. 2007 May 21; 13(19):2693-6
9. PLESSIER, A; VALLA, D.C. **Budd-Chiari Syndrome.** Semin Liver Dis. 2008 Aug; 28(3): 259-69.
10. ZIMMERMAN, M.A.; CAMERON, A.M.; GHOBRIAL, R.M. **Budd-Chiari syndrome.** Clin Liver Dis. 2006 May; 10(2): 259-73.

11. ERDEN, A. **Budd-Chiari syndrome: A review of imaging findings.** Eur J Radiol 2007 Jan; 61(1):44-56.
12. GARCIA-PAGAN, J.C.; PERELLO, A.; BOSCH J. **Sindrome de Budd-Chiari.** Gastroenterol Hepatol 2000, 23:491-497.
13. SLEISENGER AND FORDTRAN'S. **Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management - Ninth Edition** Mark Feldman, Lawrence S. Friedman and Lawrence J. Brandt
14. KAMATH, P.S. **Budd-Chiari Syndrome: Radiologic Findings.** Liver Transp. 2006 Nov;12(11 Suppl 2):S21-2
15. BRANCATELLI, G.; VILGRAIN, V.; FEDERLE, M.P. et al. **Budd-Chiari Syndrome: Spectrum of Imaging Findings.** AJR AM J Roentgenol 2007 Feb;188(2):W168-76.
16. BUCKLEY, O.; BRIEN, O.; SNOW, A. et al. **Imaging of Budd-Chiari syndrome.** Er Radiol. 2007 aug; 17 (8):2071-8.
17. LUPESCU, I.G.; DOBROMIR, C.; POPA, G.A. et al. **Spiral Computed Tomography and Magnect Resonance Angiograph Evaluation in Budd Chiari Syndrome.** J. Gastrontestin Liver Dis. 2008 Jun; 17 (2): 223-6.
18. FUJISAKI, K.; ONO-FUJISAKI, A.; KURA-NAKAMURA, N. et al **Rapid deterioration of renal insufficiency after magnetic resonance imaging with gadolinium-based contrast agent.** Clinical Nephrology, Vol. 75 – No. 3/2010 (251-254)
19. PERAZELLA, M.A. **Current Status of Gadolinium Toxicity in Patients with Kidney Disease.** Clin J Am Soc Nephrol 4: 461-469, 2009. doi: 10.2215/CJN.06011108

20. SHARMA, S.; TEIXEIRA, A.; TEIXEIRA, P. et al. **Pharmacological trombolysis in Budd-Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature.** J Hepatol, 2004 Jan;40(1):172-80.

21. HERNANDEZ-GUERRA, M.; GARCIA-PAGAN, J.C. **Recomendaciones en el manejo diagnostic y terapeutico de los enfermos con syndrome de Budd-Chiari.** Gastroenterol Hepatol 2004;27(8):473-9

22. OLLIFF, S.P. **Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of Budd Chiari syndrome.** Eur J. Gastroenterol Hepatol. 2006 Nov; 18(11):1151-4.

23. KLEIN, A.S.; MOLMENTI, E.P. **Surgical treatment of Budd-Chiari syndrome.** Liver Transpl. 2003 Sep; 9(9):891-6.