

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

Sara Folgado ALBERTO, S. Sousa PIRES, A. FIGUEIREDO, J. Ramos de DEUS

RESUMO

Introdução: Define-se como insuficiência hepática aguda o desenvolvimento rápido de falência hepática em indivíduos sem doença hepática prévia ou com doença hepática crónica compensada.

Etiologia: É variada e é o principal indicador do prognóstico, pelo que a sua rápida identificação é vital. **Avaliação inicial e diagnóstico:** Atendendo a uma possível progressão para falência multiorgânica é necessário o internamento destes doentes numa Unidade de Cuidados Intensivos. A primeira abordagem terapêutica inclui medidas intensivas de suporte até determinar a etiologia exacta, para um tratamento dirigido. Para além da encefalopatia porto-sistémica podem ocorrer um conjunto de complicações sistémicas responsáveis pela alta morbidade e mortalidade desta entidade e que exigem uma vigilância e terapêutica rigorosas. Os sistemas artificiais de suporte hepático são alternativas de tratamento ainda em estudo e sem influência comprovada a longo prazo, sendo o transplante hepático a terapêutica final. Atendendo às limitações inerentes a este procedimento, a sua decisão depende de um prognóstico correcto baseado em vários modelos estatísticos de previsão.

SUMMARY

ACUTE LIVER FAILURE

Acute liver failure refers to the rapid development of severe acute liver injury with impaired synthetic function in a patient who previously had a normal liver or a well compensated liver disease. Its aetiology is diversified and it provides one of the best indicators of prognosis thus being crucial its quick identification. Because it can progress to multiple organ failure syndrome these patients should be managed in an Intensive Care Unit. The first therapeutic approach consists of intensive care support until treatment for specific aetiologies can be started. Besides encephalopathy, many other complications can develop causing the high rates of morbidity and mortality of acute liver failure and so they need tight surveillance and treatment. Liver support systems are therapeutic options still in study and without proven success in a long term period which makes hepatic transplantation the final therapeutic. Given the wide limitations of hepatic transplantation the final decision is based on a correct diagnosis and prognostic scoring systems.

S.F.A., S.S.P., A.F., J.R.D.:
Serviço de Gastrenterologia.
Hospital Fernando Fonseca.
Amadora

© 2009 CELOM

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Hepática Aguda (IHA) define-se como um rápido desenvolvimento de insuficiência hepática (alterações da coagulação e encefalopatia porto-sistémica-EPS), em indivíduos sem doença hepática prévia ou com doença hepática compensada^{1,2}.

O tempo para se poder definir insuficiência aguda é variável consoante os autores. A maioria considera um intervalo inferior a oito semanas desde o aparecimento de icterícia até ao aparecimento de EPS em doentes sem patologia anterior ou inferior a duas semanas em doente com patologia hepática subjacente. Outros consideram um tempo inferior a 26 semanas para o aparecimento do quadro clínico¹⁻³.

Os doentes com doença de Wilson, Hepatite B adquirida por via vertical ou com hepatite auto-imune podem ser incluídos nesta definição, apesar da possibilidade de cirrose, se a doença for reconhecida há menos de 26 semanas³.

A IHA pode ainda dividir-se em subgrupos^{2,3}:

– Fulminante ou Hiperaguda: ocorre em menos de sete dias

– IHA Aguda: entre oito a 28 dias desde o aparecimento da icterícia até ao aparecimento de encefalopatia

– Subaguda: >28 dias

Esta subdivisão surgiu para facilitar o prognóstico e a detecção de complicações; os doentes com doença fulminante tinham maior probabilidade de desenvolver edema cerebral mas de recuperar sem necessidade de transplante hepático enquanto que os doentes com doença subaguda tinham maior probabilidade de apresentar hipertensão portal e alta taxa de mortalidade sem transplante hepático^{2,3}.

A incidência da IHA não está bem definida, estimando-se cerca de 2000 casos por ano nos Estados Unidos da América (EUA)^{3,4}.

Aquando das primeiras descrições, nos anos 50, relatava-se uma taxa de mortalidade de quase 100%. Actualmente, cerca de 43% dos doentes sobrevivem sem transplante hepático, 28% morrem e 29% são submetidos a transplante hepático⁴.

O diagnóstico de IHA baseia-se no exame objectivo (EPS) e nos achados laboratoriais (hiperbilirrubinémia, prolongamento do tempo de protrombina e do INR ≥ 1.5). É importante o diagnóstico diferencial com outras patologias que se manifestem com icterícia, coagulopatia e alteração do estado de consciência como sépsis, lúpus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica trombótica ou DHC descompensada. A medição do factor VIII pode auxiliar na distinção entre IHA e sépsis, pois os seus valores são normais na primeira e reduzidos na segunda, respectivamente^{2,3}.

ETIOLOGIA

A etiologia é o principal indicador de prognóstico, daí a extrema importância na sua identificação (Quadro 1). Pode estabelecer-se a causa da IHA em cerca de 60 a 80% dos casos, sendo a sua maioria por hepatotoxicidade a fármacos¹.

Há grande variabilidade de etiologias de acordo com a geografia. Assim, nos EUA ou no Reino Unido a principal causa de IHA é a intoxicação por acetaminofeno ou reacção idiosincrática a fármacos enquanto que em França, Índia ou Japão a infecção por VHB é a principal etiologia^{1,2}.

1) Viral

A hepatite vírica aguda é a principal causa de de IHA, com os vírus A, B e D a serem os principais responsáveis nos países Ocidentais⁶. A IHA ocorre em 0.2 a 4% destes doentes^{5,6}.

A hepatite viral como causa de IHA é cada vez menos frequente. Os casos causados pelo vírus da Hepatite A (VHA) são raros (0.01%)², e quando ocorre o prognóstico é relativamente bom. O vírus da Hepatite B (VHB) é o principal causador de IHA viral^{2,5}. A Hepatite C quase não é considerada como causa IHA, devido à raridade dos casos descritos pedindo-se, no entanto, a sua serologia para excluir doença hepática crónica subjacente desconhecida. A infecção pelo vírus da Hepatite D (VHD) com co-infecção com VHB é responsável por 4 % das IHA nas áreas endémicas para VHB².

A Hepatite E (VHE) é uma causa frequente em países endémicos e em grávidas (onde pode ser responsável por 30% das IHA). Deverá ser pensada no caso de viagens para Rússia, Paquistão, México, Índia².

Os vírus herpes (*herpes simplex* e *varicela-zoster*) podem causar hepatite aguda assintomática e em casos mais raros podem ser responsáveis por IHA por necrose celular hepática maciça devido a serem vírus altamente citopáticos⁶. Ainda não há casos descritos de IHA por citomegalovírus e o vírus Epstein-Barr uma vez que estes são pouco citopáticos⁶.

2) Toxicidade por Acetaminofeno/ Paracetamol ou outros fármacos

A hepatotoxicidade por fármacos é responsável por mais de 50% da IHA, incluindo a toxicidade por acetaminofeno (40%) ou reacção idiosincrática por fármacos (12%)⁴.

O acetaminofeno é uma hepato-toxina dose-dependente e a sua ingestão é a principal causa de IHA nos EUA. Geralmente só valores acima de 10 g/dia podem causar IHA³, no entanto, para doentes com alcoolismo crónico ou com ingestão de fármacos que induzam o citocromo

Quadro 1 – Causas de Insuficiência Hepática Aguda

Viral	
- Vírus de Hepatite A (VHA)	- Vírus de Epstein –Barr (EBV)
- Vírus de Hepatite B (VHB)	- Citomegalovírus (CMV)
- Vírus de Hepatite E (VHE)	- Vírus de <i>Herpes simplex</i> (HSV)
- Vírus de Hepatite D (VHD)	- Vírus de <i>Varicela zoster</i>
Fármacos/toxinas	
- acetaminofeno/paracetamol	- isoniazida
- ácido valpróico	- metildopa
- álcool	- ouro
- amiodarona	- rifampicina
- antidepressivos tricíclicos	- sulfonamidas
- anti inflamatórios não esteróides	- tetraciclina
- cetoconazol	- tetracloreto de carbono
- fenitoína	- <i>Amanita phalloides</i>
- halotano	- produtos de hermanária
- inibidores da monoamino-oxidase (MAO)	- suplementos dietéticos
Vascular	
- Trombose da veia porta	- Síndrome de Obstrução sinusoidal/Doença Venoso-oclusiva
- Síndrome de Budd Chiari	- Hepatite isquémica
Metabólica	
- Doença de Wilson	- HELLP
	- Síndrome de Reye
Outros	
- Infiltração maligna	- Hepatite auto-imune
- Sépsis	- Indeterminada

p450 (como anticonvulsivantes) valores de três a quatro g/dia são suficientes para causar lesão^{3,4}.

Valores de transaminases muito elevados (cerca de 3500 UI/L), mesmo na ausência de história, deverão levantar a suspeita de intoxicação³.

Para além do paracetamol, são raros os fármacos que causam hepatotoxicidade dose-dependente. A maioria das reacções é idiosincrática, ocorrendo geralmente nos primeiros seis meses de toma do fármaco, com uma incidência de um para 10 000 a um para 1 milhão doentes/ano²; esta incidência pode variar de 0.001% para os anti-inflamatórios não esteróides a 1% para a combinação isoniazida/rifampicina⁵. Por exemplo, numa série de 141 transplantes hepáticos nos EUA os principais fármacos detectados foram isoniazida (16%), propiltiuracilo (9%), fenitoína (7%) e valproato (7%)². Vários produtos homeopatas também podem estar implicados, tendo-se inclusivamente, retirado alguns do mercado³ (Quadro 2).

O diagnóstico de reacção idiosincrática a toxinas ou fármacos é difícil de estabelecer devido à falta de

especificidade de exames laboratoriais e à impossibilidade de repetir a exposição para comprovação⁴, podendo-se apenas fazer um diagnóstico de fortemente sugestivo, compatível ou incompatível, de acordo com o intervalo de administração e o início da reacção⁶.

Quadro 2 – Alguns produtos de ervanária

Nome popular	Função
Kava-Kava	Ansiedade
Escutelária	Ansiedade, rugas, protector solar
Poejo	Arrepio, espasmos
Confrei	Asma, febre, acne, queimadura
Carvalho pequeno	Antipirético, antiséptico
Crista de galo ou erva de ferro	Asma, constipação, diurético
Licopódio	Cistite
Chaparral	Anti-reumático, anti-inflamatório

3) Toxinas (*Amanita phalloides*)

Não existe nenhum teste laboratorial que confirme a presença destas toxinas, pelo que a suspeita deverá ser levantada pela história clínica de ingestão de cogumelos nas duas horas a quatro dias anteriores e pela sintomatologia gastrointestinal exuberante (com náuseas, vômitos, diarreia e cólica abdominal)^{3,6}.

4) Síndrome de Budd Chiari

Esta síndrome ocorre por obstrução aguda do fluxo das veias supra-hepáticas; a obstrução do fluxo venoso hepático por síndrome de obstrução sinusoidal (antigamente denominado de doença veno-oclusiva) ou por patologia cardíaca são excluídas desta definição. Pode ser classificada de acordo com a sua etiologia (*Primário*: se a obstrução for de causa endoluminal ou *Secundário*: se a obstrução tiver origem fora do sistema venoso), de acordo com o local da obstrução ao fluxo venoso (podendo ocorrer desde as pequenas vénulas até a junção veia cava inferior/aurícula direita), pelo tempo de duração (*agudo* ou *crónico*) ou pela gravidade da doença (*fulminante* ou *não fulminante*), embora não haja consenso nestas duas últimas classificações. No exame objectivo destaca-se dor no hipocôndrio direito, ascite de início súbito e hepatomegália⁷.

O diagnóstico é confirmado por meios imagiológicos, sendo a ecografia abdominal com Doppler o exame de primeira linha, com uma sensibilidade de 75%, seguido da tomografia computadorizada (TC) ou da ressonância magnética (RM) hepática. A presença de neoplasia pode ser uma das causas da Síndrome de Budd Chiari, pelo que, durante os exames imagiológicos, deve-se não só confirmar o diagnóstico mas também excluir uma neoplasia subjacente. Sugere-se também a exclusão de uma síndrome mieloproliferativa, pois é uma das etiologias mais comuns⁷.

5) Hepatite Isquémica

As lesões isquémicas ocorrem geralmente após períodos de hipovolémia marcados ou após paragem cardíaca. Nem sempre os períodos de hipovolémia são reconhecidos³.

6) Doença de Wilson

A doença de Wilson é uma causa rara (2-3%) de IHA, no entanto rapidamente fatal sem transplante hepático.

Ocorre tipicamente em doentes jovens, com anemia hemolítica com Coombs negativo e níveis de bilirrubina >20 mg/dL, à custa da bilirrubina não conjugada. Os níveis de ceruloplasmina são geralmente baixos, embora em 15% dos casos possam estar normais, com altos níveis de cobre sérico, urinário e hepático. Não é obrigatória a presença de anel de Kayser-Fleischer (presente em 50% dos

casos). A existência de níveis baixos de fosfatase alcalina e de ácido úrico e de um índice bilirrubina total/fosfatase alcalina > dois são fortes indicadores do diagnóstico^{2,3}.

7) Síndrome HELLP

No último trimestre de gravidez um pequeno número de grávidas pode desenvolver IHA, associada a uma elevada mortalidade fetal e materna.

Esta IHA surge geralmente com uma tríade de icterícia por hemólise e por insuficiência do hepatócito, coagulopatia e trombocitopenia; a hipoglicémia e pré-Eclâmpsia estão também presentes na maioria dos casos.

A observação de aspectos sugestivos de esteatose hepática por ultrasonografia auxilia o diagnóstico^{2,3}.

8) Hepatite Auto-imune

Tal como para a doença de Wilson, estes doentes podem já ter uma doença crónica pre-existente não diagnosticada e ainda serem considerados com IHA. Representam a forma mais grave de hepatite auto-imune, estando, nestes casos, preconizada a realização de biópsia hepática para confirmação do diagnóstico, uma vez que os auto-anticorpos nem sempre estão presentes².

9) Etiologia Indeterminada

A IHA de causa indeterminada, definida por resultados serológicos negativos e sem outras etiologias identificadas, constitui 15 a 44% dos casos. Quando não é possível determinar a etiologia após a avaliação de rotina a biópsia hepática torna-se um auxílio precioso^{2,3}.

De salientar a importância de um diagnóstico preciso, pois dele depende o prognóstico e uma terapêutica mais dirigida.

AVALIAÇÃO INICIAL E DIAGNÓSTICO

A história clínica deverá incluir^{2,3}:

– viagens recentes a países endémicos de hepatite viral; possibilidades de exposição a infecção viral; ingestão de fármacos, especialmente paracetamol; ingestão de cogumelos; exclusão de álcool ou doença hepática crónica; tempo de evolução dos sintomas.

No exame objectivo ter em atenção^{2,3}:

– grau de encefalopatia; pesquisa de estigmas de doença hepática crónica; presença de icterícia, muito frequente mas nem sempre presente; dor no hipocôndrio direito.

Avaliação laboratorial inicial com^{2,3,6}:

– hemograma com plaquetas; tempo de protrombina/

INR; tipagem sanguínea (sistema ABO e Rh); ionograma; glicose; Alaninaminotranferase (ALT), aspartataminotranferase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e bilirrubina; electroforese de proteínas; função renal; gasimetria arterial; lactato (de preferência arterial); doseamento de acetaminofeno; toxicologia; serologia (Anti-VHA IgM, AgHBs, anti-HBc IgM, anti-VHD IgM, anti-VHE IgM, anti-VHC, RNA do VHC, DNA do VHB, CMV-IgM, EBV, HSV-IgM e Varicela zoster-IgM); ceruloplasmina; teste de gravidez; amoniémia; Anticorpo anti-nuclear (ANA) e anticorpo anti músculo liso (ASMA); Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH); amilase e lipase; Factor V.

Tendo em conta que uma das principais causas de IHA é a intoxicação por acetaminofeno, este deve ser sempre doseado, mesmo sem história de ingestão³.

Após uma primeira avaliação é necessário uma avaliação constante do estado de consciência. Se não houver EPS o internamento pode ser em enfermaria. Se houver EPS é mandatório o internamento em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) pois o grau de consciência pode agravar em poucas horas^{3,6,8}.

Após estas decisões iniciais a avaliação diária inclui^{2,3,5,9}: hemograma, coagulação, avaliação da glicemia capilar; ionograma; gasimetria arterial; função renal; provas hepáticas (embora estas tenham pouca correlação com a evolução e prognóstico); radiografia de tórax; parâmetros hemodinâmicos.

A colheita de produtos para cultura (sangue, urina, secreções brônquicas e líquido ascítico) deverá ser realizada de modo frequente, como será explicado adiante³.

PROGNÓSTICO

Atendendo à pouca disponibilidade de órgãos para transplante, à escassez de alternativas terapêuticas e às potenciais complicações de imunossupressão pós-transplante, o prognóstico exacto é o objectivo principal.

Não existe um único factor que isolado possa prever os resultados. As variáveis com mais influência são³:

- EPS: quanto maior o grau, pior o prognóstico
- idade (< 10 anos ou > 40 anos pior prognóstico)
- etiologia

A ingestão de paracetamol, VHA, VHB, síndrome HELLP têm melhor prognóstico do que reacção idiosincrática a drogas, toxinas, Hepatite viral não-A, não-B, hepatite auto-imune, doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari ou causa indeterminada^{1,7,10}.

Uma recuperação espontânea é mais provável com graus baixos de EPS¹:

Grau I ou II – 65 a 70% de recuperação

Grau III – 40 a 50% de recuperação

Grau IV – < 20% de recuperação

A histologia hepática não consegue prever o prognóstico, não sendo então recomendada a biópsia hepática, à excepção da suspeita de hepatite auto-imune ou de etiologia indeterminada.

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da Insuficiência Hepática Aguda (IHA) inclui o tratamento da etiologia responsável pela IHA e das suas complicações sistémicas⁹.

Inicialmente devem ser efectuadas medidas intensivas de suporte, com correcção das alterações hemodinâmicas, da coagulação ou do equilíbrio hidro-electrolítico até se determinar a etiologia exacta. É também necessário manter uma vigilância de possíveis infecções e manutenção da nutrição^{2-4,9}.

À excepção da hepatite auto-imune, a corticoterapia não está indicada, uma vez que não tem benefícios comprovados e aumenta o risco de infecção e sépsis^{2,3}.

A. TRATAMENTO DA ETIOLOGIA

1) Viral

– Medidas gerais de suporte

– Aciclovir no caso de infecção por herpes vírus (via oral: 200mg cinco vezes/dia) ou varicela zoster (via oral: 800 mg cinco vezes/dia) ou cinco mg/kg intra vascular (IV) de oito em oito horas^{3,11}.

– Lamivudina (100 mg/dia) no caso de Hepatite B aguda^{9,11}

2) Acetaminofeno

Na suspeita ou certeza de ingestão de acetaminofeno ou quando não há qualquer história do doente deve administrar-se N-acetilcisteína.

Dose oral (por Sonda Nasogástrica -SNG): 140 mg/Kg em solução de 5%, seguido de 70 mg/Kg de quatro em quatro horas até um total de 17 administrações.

Dose EV: uma dose de impregnação de 140-150 mg/Kg em Dextrose a 5% a correr em 15 min seguido de 70 mg/Kg de quatro em quatro horas num total de 17 doses^{3,6,11}.

Se a ingestão for inferior a quatro horas, antes da administração de N-acetilcisteína deve administrar-se, por via oral ou por SNG, carvão activado (1g/Kg)^{3,11}.

É também aconselhado uma hidratação agressiva especialmente se houver oligúria ou acidose.

3) Fármacos

Existe uma longa lista de fármacos e de produtos de ervanária capazes de causar IHA (Quadros 1 e 2). Como não existe nenhum antídoto para estes casos a opção é a interrupção de todos os fármacos³.

Há que ter em conta a taxa de mortalidade de 10% a curto prazo destes doentes e referenciar para transplante hepático (TH) os doentes com IHA fulminante (menos de sete dias) pois a probabilidade de sobrevida apenas com tratamento de suporte é de 20%¹².

Não está indicada a administração de corticoides excepto se se tratar de uma reacção de hipersensibilidade^{2,3,9}.

4) Toxinas (*Amanita phalloides*)

Na suspeita ou certeza de ingestão destes cogumelos deve iniciar-se o tratamento com lavagem gástrica e carvão activado (um g/Kg) administrado por via oral ou por SNG, seguido de fluidoterapia e diurese forçada⁹. A Penicilina G é o antídoto aceite. Embora nem todos os estudos efectuados comprovem a sua eficácia deverá administrar-se por via EV 300000 a um milhão U/Kg/dia ou quatro milhões de U de duas em duas horas^{3,6,11}. Embora sem resultados comprovados existe outra terapêutica opcional ou adicional com silimarina, cinco mg/Kg EV em *bólus*, seguido de perfusão contínua com de 20 mg/Kg/hora^{3,11}.

Deve referenciar-se de imediato o doente para transplante hepático pois raramente os doentes sobrevivem só com terapêutica médica³.

5) Síndrome de Budd Chiari

A abordagem terapêutica é variada, de acordo com a etiologia e a gravidade. No caso de uma síndrome de Budd-Chiari aguda, sem neoplasia existente deve proceder-se a anticoagulação e trombólise e propor para transplante hepático. Se a função hepática se continuar a agravar pode realizar-se a criação de um shunt transjugular intrahepático porto-sistémico (TIPS) ou descompressão cirúrgica enquanto o doente aguarda transplante hepático^{3,7}.

No caso de neoplasia existente o tratamento será apenas paliativo³.

6) Hepatite Isquémica

Tendo em conta que a causa da insuficiência hepática se deve a hipovolémia, a ressuscitação com soros e a correcção das causas que conduziram ao colapso cardíaco e à hipovolémia são o tratamento indicado³.

7) Doença de Wilson

Não existe tratamento imediato para a doença de Wilson com IHA.

De modo imediato deve baixar-se o cobre sérico com hemofiltração contínua ou plasmáfereze. O tratamento com penicilamina é controverso. Alguns autores acham-no arriscado devido ao risco de hipersensibilidade³, enquanto outros propõem-no na ausência de encefalopatia^{5,11}.

Como são raros os casos de Doença de Wilson com IHA que sobrevivem apenas com tratamento médico, propôr de imediato o doente para transplante hepático³.

8) Síndrome HELLP

A melhor terapêutica é o diagnóstico precoce de modo a contactar rapidamente a equipa de obstetria para indução do parto, havendo geralmente uma recuperação rápida da função hepática após o parto³.

9) Hepatite Auto-imune

Deve iniciar-se a administração de prednisona um a cinco mg/Kg/d e propôr o doente para transplante hepático no caso de má resposta à terapêutica³.

10) Infiltração maligna

Neste caso estão apenas indicadas medidas terapêuticas paliativas³.

B. TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES

Pode ocorrer uma variabilidade de complicações para além da encefalopatia porto-sistémica (EPS): edema cerebral, insuficiência renal, infecção e sépsis, alterações metabólicas, coagulopatia, hemorragia digestiva.

1) Encefalopatia Porto-sistémica

A EPS é uma síndrome de alterações do estado mental e de função neuro-muscular anormal resultantes de insuficiência hepática mas cujas manifestações clínicas e alterações electroencefalográficas não são específicas de doença hepática⁶.

O desenvolvimento de EPS no contexto de IHA é o evento chave que define o prognóstico. Caracteriza-se pela rápida deterioração do estado de consciência, aumento da pressão intracraniana e redução da pressão de perfusão cerebral⁸. A EPS tende a ser progressiva a não ser que haja reversão da insuficiência hepática². O tratamento é dirigido para a diminuição da concentração de amónia com:

- lactulose 15 -30 mg três vezes/dia³
- dieta com restrição proteica a 60 mg/dia³
- enema de lactulose

– neomicina 500 mg duas vezes/dia (caso não haja resposta à lactulose em 48 horas)⁹

Antes de qualquer intervenção deve realizar-se uma tomografia axial computadorizada de crânio para excluir outras causas de encefalopatia como hemorragia cerebral³.

Como já referido anteriormente a existência de EPS implica o internamento numa Unidade de Cuidados Intensivos.

À medida que evolui para grau III ou IV procede-se a³:

- intubação oro-traqueal para protecção da via aérea.
- no caso de necessidade de sedação escolher propofol, uma vez que também reduz o fluxo cerebral
- monitorização rigorosa da hemodinâmica, função renal, glicose e equilíbrio hidro-electrolítico

2) Edema Cerebral

O edema cerebral correlaciona-se com o grau de EPS, raramente ocorrendo nos graus I e II e desenvolvendo-se em cerca de 75-80% dos doentes com encefalopatia grau IV^{3,9}. Os doentes com insuficiência hepática aguda ou hiperaguda estão em maior risco⁵.

Desconhece-se o mecanismo exacto que conduz ao edema cerebral; a hipótese mais provável é a perda da auto-regulação do fluxo cerebral e do metabolismo celular^{3,8}.

As consequências do edema cerebral são^{2,3,9}: aumento da pressão intracraniana (PIC), herniação do tronco cerebral, hipóxia cerebral, convulsão.

Deve-se estar atento aos sinais de aumento da PIC^{3,9}: hipertensão, bradicardia, alterações da frequência respiratória, aumento do *tónus* muscular, hiperreflexia, resposta pupilar assimétrica.

Como estes sinais podem estar ausentes ou serem difíceis de detectar num estágio inicial de IHA muitos autores propõem monitorização invasiva da PIC⁹.

A decisão de uma monitorização invasiva é controversa. São os riscos menores que o benefício? Sabendo que se espera uma mortalidade de 90% em doentes com aumento da PIC difícil de controlar, justificará aumentar ainda mais esta mortalidade com as complicações inerentes a este procedimento invasivo? Em que altura efectuar a medição invasiva da PIC?⁸

Existem quatro tipos de cateteres de medição de PIC⁹:

- cateter epidural: coloca-se fora da duramater
- cateter subdural: coloca-se abaixo da duramater
- cateter parenquimatoso: coloca-se no parenquima cerebral
- cateter intraventricular: coloca-se no ventrículo cerebral.

Os casos de decisão de medição invasiva da PIC são aqueles com critérios de bom prognóstico ou candidatos para transplante hepático. O *timing* apropriado é com EPS

grau III ou IV, em que há necessidade de sedação e ventilação mecânica do doente. Embora dê uma medição menos rigorosa, o cateter epidural é o preferido pois é menos invasivo e causa menos complicações (3.8%)^{8,9}. No caso de doentes com critérios de mau prognóstico e que não são candidatos a transplante hepático a decisão de medição invasiva da PIC é mais difícil e questionável. Qual a relevância desta monitorização se a mortalidade destes doentes é quase total? A contra-argumentação reside no facto de tentar aumentar a sobrevida com um controlo mais rigoroso e agressivo de todos os parâmetros.

Pretende monitorizar-se^{8,9}:

- PIC
- Pressão de perfusão cerebral (PPC): é a diferença entre a pressão arterial média e a PIC
- Consumo de oxigénio cerebral: cálculo da diferença da oxigenação entre o fluxo arterial e fluxo jugular venoso

Os Objectivos são^{3,9}:

- PIC < 20 mmHg
- PPC > 50 mmHG

As medidas terapêuticas a efectuar são^{3,4,8,9}:

- colocar o doente em ambiente calmo, sem estímulos sensoriais, uma vez que qualquer estimulação aumenta a PIC
- evitar manobras de Valsava pois aumentam a PIC
- monitorização hemodinâmica rigorosa pois a hiperhidratação aumenta a PIC
- cabeceira elevada a 30°-45° se PPC > 50 mmHg. Se PPC < 50 mmHg manter doente na horizontal^{3,9}.
- se PIC > 20 mmHg provocar hiperventilação com pCO₂ < 25 mmHg⁹
- manitol 0.5-1g/Kg em bólus EV e depois quando necessário, de modo a manter a osmolalidade plasmática entre 310-325 mosmol/Kg⁹
- vigilância apertada da função renal. Se insuficiência renal ou oligoanúria remover por hemofiltração três a cinco vezes a quantidade de volume do manitol administrado^{9,13}
- não está indicado manitol profilático³
- fenobarbital três a cinco mg/kg EV em bólus se não houver resposta ao manitol

No caso de ocorrerem convulsões³:

- evitar sedativos/benzodiazepinas; administração de fenitoina; o uso de fenitoina profilática é controverso⁹; a dexametasona não está indicada pois não foi provada a sua eficácia na diminuição do edema cerebral^{2,3,9}.

3) Insuficiência Renal

Trinta a 50% dos doentes desenvolvem Insuficiência Renal Aguda, aumentando até 75% nas etiologias que por si só causam lesão renal (como o acetaminofeno)⁹.

A maioria destes doentes apresenta, de início, uma circulação hiperdinâmica com vasodilatação periférica, défice de volume intravascular devido à diminuição da ingestão de água pela encefalopatia, por transudação para o espaço extravascular e por perdas gastrintestinais^{3,5}. Assim comportam-se como os doentes com cirrose e síndrome hepato-renal em termos de alterações hemodinâmicas e concentração baixas de sódio urinário ou fracção excretada de sódio, na ausência de terapêutica diurética ou lesão tubular prévia³.

O principal tratamento é a prevenção, pois uma vez instalada a insuficiência renal é irreversível⁹. Assim, é fundamental manter a hidratação com colóides (albumina) e soros dextrosados (2000cc/d) e evitar agentes nefrotóxicos.

Para manter a taxa de filtração glomerular são necessárias pressões arteriais médias de 50-60mmHg. Quando necessário, recorrer a agentes inotrópicos como dopamina³.

Evitar³:

– noradrenalina (agrava oxigenação periférica); aminoglicosídeos (nefrotóxico); anti inflamatórios não esteróides (nefrotóxico); terlipressina (aumenta a PIC); vasopressina (aumenta a PIC); métodos de contraste (nefrotóxico; se necessário seguir protocolo de protecção com N-acetilcisteína).

Quando for necessário recorrer a métodos de substituição renal, optar por hemofiltração veno-venosa contínua em detrimento da hemodiálise intermitente, pois vários estudos mostraram que o método contínuo melhora a estabilidade cardiovascular e intracraniana^{3,13} ao minimizar as flutuações hemodinâmicas e cerebrais que ocorrem quando se inicia o método intermitente⁵.

4) Infecção e Sépsis

Tendo em conta a importância da função hepática na síntese de imunoglobulinas, estes doentes estão sujeitos a um risco aumentado de infecções bacterianas e fúngicas. Se se observar alteração do estado de consciência após internamento hospitalar suspeitar de infecção nosocomial.

Os microorganismos mais comumente isolados são estafilococos, estreptococos e gram negativos e um terço dos doentes desenvolve infecções fúngicas (principalmente a *Candida albicans*) durante a segunda e terceira semana de hospitalização². Os locais mais comuns de infecção são o aparelho respiratório e urinário⁹. Assim, sugere-se³:

– colheita frequente de culturas de sangue, urina, secreções brônquicas e líquido ascítico; avaliação laboratorial seriada com proteína C reactiva; Radiografia de tórax seriadas.

Medidas terapêuticas⁹:

– antibiótico empírico de largo espectro (alguns autores preconizam o seu uso profilático); evitar aminoglicosídeos; descontaminação selectiva do tubo digestivo (esta medida é controversa); cobertura anti-fúngica empírica (alguns autores preconizam o seu uso profilático).

5) Alterações Metabólicas^{3,9}

As alterações metabólicas mais frequentes são: acidose metabólica, alcalose respiratória, hipocaliemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoglicemia.

a) Acidose metabólica

Desenvolve-se com a progressão da insuficiência hepática, devido ao aumento do ácido láctico. O melhor tratamento é tratar a etiologia da IHA.

b) Alcalose respiratória

Desenvolve-se como resposta compensatória da acidose metabólica. Uma vez mais, a terapêutica de escolha é o tratamento da etiologia subjacente à IHA e o tratamento da acidose metabólica.

c) Hipocaliemia

Vários factores contribuem para o seu desenvolvimento como a terapêutica diurética ou aumento do tónus simpático. A hipocaliemia agrava a encefalopatia uma vez que aumenta a produção de amónia renal. Fornecer suplementos de potássio de acordo com as necessidades.

d) Hiponatremia

A hipoperfusão celular com o aumento da libertação de hormona antidiurética, associada à insuficiência renal comumente existente, são os principais causadores da diminuição da excreção de água e consequente hiponatremia diluicional.

e) Hipofosfatémia

A hipofosfatémia é frequente nos doentes com ingestão de acetaminofeno.

A baixa concentração de fosfato sérico deve-se ao seu movimento para o meio intracelular por um mecanismo ainda desconhecido, devido à alcalose metabólica e à libertação de insulina induzida pela administração de glicose. Fornecer suplementos de fósforo de acordo com as necessidades.

f) Hipoglicemia

Ocorre em mais de 40% dos doentes com IHA devido

às perdas das reservas hepáticas de glicogénio e da perturbação na neoglicogenese. Pretende-se um controlo rigoroso da glicemia capilar de modo a manter-se acima dos 65 mg/dl, recorrendo ao uso de soros dextrosados.

6) Coagulopatia

Tendo em conta a importância da função hepática na síntese dos factores de coagulação, estes doentes têm alterações na coagulação e discrasia hemorrágica, com necessidade de administração de Vitamina K 10 mg/dia.

Considera-se necessário a correcção da trombocitopenia com concentrado de plaquetas se³:

- plaquetas < 10 000/mm³
- plaquetas < 50 000-70 000/mm³ se se forem efectuar procedimentos invasivos
- plaquetas < 50 000/mm³ se discrasia hemorrágica

A trombocitopenia correlaciona-se com o risco de hemorragia mais do que o INR⁵.

Considera-se necessário a correcção da coagulação com plasma fresco e/ou factor VII se³:

- INR > sete
- INR > 1.5 com discrasia hemorrágica

7) Hemorragia Gastrointestinal

Devido às alterações de coagulação, à ventilação mecânica > 48 horas com aparecimento de úlceras de stress estes doentes têm elevada probabilidade de hemorragia digestiva alta³.

Sugere-se desde início³:

- Sonda Nasogástrica para alimentação e vigilância de HDA; terapêutica com inibidores da bomba de protões ou com antagonistas dos receptores H2.

8) Nutrição

Uma vez que já há défice de proteínas e albumina devido à disfunção hepática deve evitar-se o agravamento dessa deficiência por má nutrição. Para além de evitar a desnutrição, um início precoce da nutrição reduz também o risco de úlceras de stress e consequente hemorragia digestiva alta.

A nutrição por via entérica deve iniciar-se logo que possível. Não é necessária uma restrição proteica muito rigorosa, 60 g por dia é suficiente. No caso de não ser possível via entérica optar pela via parentérica, apesar do risco aumentado de infecção por esta última³.

9) Falência MultiOrgânica (MORS)

A IHA pode despoletar as lesões microvasculares que conduzem à MORS, isto é, os hepatócitos lesados liber-

tam actina que polimeriza no lúmen dos capilares e não conseguem metabolizar algumas substâncias vaso-ativas que se acumulam na circulação sistémica.

Os vários órgãos afectados incluem o pâncreas (a pancreatite aguda ocorre principalmente na etiologia por acetaminofeno), o pulmão (a insuficiência respiratória é comum e está associada a hipertensão intracraniana e aumento da mortalidade), o rim e o cérebro já referidos anteriormente.

De salientar que a MORS está associada a um pior prognóstico, com aumento da mortalidade e é contra-indicação para transplante hepático².

SISTEMAS ARTIFICIAIS DE SUPORTE HEPÁTICO¹⁴

Antes do transplante hepático (TH), o prognóstico da IHA era mau, com mortalidade de quase 100%. Actualmente, apesar da disponibilidade do TH, os sistemas artificiais de suporte hepático continuam a ser indispensáveis para manter o doente enquanto aguarda um dador compatível (cujo tempo de espera e variável) ou para aqueles que não são candidatos para transplante.

Na Europa o único sistema disponível é o sistema de recirculação de moléculas adsorventes (MARS). Também chamado de diálise de albumina extra corporal, o MARS é um sistema *non-cell-based* que expõe o ultrafiltrado do doente a uma solução rica em albumina através de uma membrana. Parte-se do princípio que a bilirrubina e outras substâncias com ligação à albumina e toxinas movem-se através de um gradiente de concentração do ultrafiltrado do doente para a solução com 25% de albumina. Este ultrafiltrado segue depois para um sistema de diálise renal convencional fornecendo também suporte renal.

A desvantagem deste sistema reside no facto ter sido principalmente experimentado na doença hepática crónica e de não existirem estudos para a IHA e no seu elevado custo (cerca de 2000 euros por tratamento).

TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático ortotópico é a única terapêutica definitiva e, em alguns casos a única opção, para os doentes que não conseguiram regenerar um número mínimo de hepatócitos compatível com a vida^{3,15}.

A decisão para transplante hepático baseia-se num conjunto de critérios e indicadores de prognóstico que sugerem alta probabilidade de morte e quando já foram exploradas todas as alternativas terapêuticas.

Após esta decisão devem equacionar-se cuidadosamente as seguintes questões:

- Conseguirá o doente sobreviver à cirurgia e ao pós-operatório imediato?
- Conseguirá o doente cumprir o rigoroso regime de fármacos imunossupressores após o transplante?
- Terá o doente, alguma comorbilidade que contra-indique o transplante?
- Terá o doente, alguma contra-indicação para o transplante hepático? (Quadro 3).

Toda uma avaliação pré-transplante deverá ser efectuada, dentro das possibilidades.

Foram criados vários modelos estatísticos para tentar prever o prognóstico dos doentes com IHA. Dois dos modelos mais conhecidos para propor o doente para TH são os Critérios do King's College (Quadro 4), e os critérios de Clichy-Paris (Quadro 5)^{1,3, 6,10,11}.

Estes critérios de prognóstico não são aplicáveis em doentes com DHC agudizada. Da mesma maneira, a pontuação de MELD (*Model for Endstage Liver Disease*), usada para prever a mortalidade em doentes com DHC, não pode ser aplicado nos doentes com IHA³.

Quadro 5 – Critérios de Clichy-Paris

Factor V < 20%	< 30 anos
Factor V < 30 %	> 30 anos

CONCLUSÃO

Embora sendo uma entidade rara mas grave, a sua mortalidade tem vindo a diminuir devido a um aumento de uma etiologia mais benigna (ingestão de paracetamol), a uma abordagem terapêutica intensiva e ao aparecimento de novas técnicas terapêuticas, nomeadamente o transplante hepático.

É vital a transferência do doente para centros especializados para uma rápida avaliação diagnóstica e de prognóstico e do tratamento das complicações.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Quadro 3 – Contra-indicação para Transplante Hepático

Contra-Indicações Absolutas	Contra-Indicações Relativas
- SIDA	- Idade > 70 anos
- Neoplasia extra-hepática	- HIV
- Doença cardio-pulmonar avançada	- Sépsis de origem extra-hepática ou biliar
- colangiocarcinoma	- DNA do HBV positivo
	- Alcoolismo
	- Toxicoddependência
	- Obesidade mórbida
	- Doença psiquiátrica grave
	- trombose do sistema portal
	- Hipertensão pulmonar

Quadro 4 – Critérios do King's College Hospital

ETIOLOGIA POR PARACETAMOL	ETIOLOGIA NÃO-PARACETAMOL
- pH < 7.3 (independentemente do grau de EPS)	TP >100 segundos/INR > 6.5 (independentemente do grau de EPS)
OU	OU
- Tempo de protrombina > 100 seg	3 das seguintes variáveis:
E	- Idade < 10 anos e > 40 anos
- Creatinina > 3.4 mg/dL	- Etiologia: hepatite viral não-A, não-B, halotano, reacção idiosincrática a fármacos
E	- Icterícia > 7 dias antes do aparecimento da EPS
-EPS III ou IV	- Tempo de protrombina > 50 seg/INR > 3.5
	- Bilirrubina total > 17.5 mg/dL

BIBLIOGRAFIA

1. GOLDBERG E., CHOPRA S. Fulminant hepatic failure: Definition, etiology and prognostic indicators. Aug. 2006 in www.uptodate.com [Acedido em 8 de Fevereiro de 2007]
2. FONTANA RJ: Acute Liver Failure. In: Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia. Elsevier edition 8th Ed. 2006: 1993-2003
3. POLSON J., LEE W: AASLD Position Paper: the management of acute liver failure. Hepatology 2005;5(41):1179-97
4. LEE W: Acute liver failure in the United States. Liver disease 2003;23(3): 217-226
5. O'GRADY JG: Acute Liver Failure. In: Arroyo V, Sánchez-Fueyo A. Advances in the Therapy of Liver Diseases. Barcelona Ars Medica 2007;543-8
6. AREIAS J: Insuficiência Hepática Aguda. In: Tratado de Hepatologia. Ed. Permanyer Portugal 2006;cap 4:93-119
7. JANSSEN H et al: Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. J Hepatol 2003;38:364-371
8. JALAN R: Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. Liver disease 2003;23(3):271-282
9. GOLDBERG E, CHOPRA S: Overview of treatment of fulminant hepatic failure. Aug 2006 www.uptodate.com [Acedido em 8 de Fevereiro de 2007]
10. RIORDAN S, WILLIAMS R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure and prognostic criteria in acute liver failure. Liver disease 2003;23(3):203-215
11. AREIAS M, ROMÃOZINHO JM, FERREIRA M, AMARO P, LEITÃO MC: Fulminant hepatic failure: a portuguese experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007;19(8):665-9
12. WATKINS P, SEEFF L: Drug-Induced Liver Injury: Summary of a single topic clinical research conference. Hepatology 2006;43:618-631
13. ASH S. Liver dialysis system for hepatic failure. 2006 www.uptodate.com [Acedido em 8 de Fevereiro de 2007]
14. STEVENS. AC: Liver support systems. 2006 www.uptodate.com [Acedido em 8 de Fevereiro de 2007]
15. MURRAY K., CARITHERS R: AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. Hepatology 2005;41(6):1-26



Hospital Fernando Fonseca. Amadora