

ABORDAGEM INICIAL À INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

Ana Paula Victor Schmitt
Vanessa Sinnott Esteves
Carlos Kupski

UNITERMOS

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA; HEPATITE FULMINANTE.

KEYWORDS

ACUTE LIVER FAILURE; FULMINANT HEPATIC FAILURE.

SUMÁRIO

A insuficiência hepática aguda é uma entidade clínica rara cujo reconhecimento precoce é crucial para a instituição de medidas e transferência do paciente para centro de transplante hepático emergencial. O objetivo deste artigo é revisar tópicos diagnósticos e o tratamento inicial da insuficiência hepática aguda.

SUMMARY

Acute liver failure is a rare critical illness whose early recognition is crucial for the establishment of management measures and to proceed the patient transference to a center with active emergency liver transplantation program. The purpose of this article is to review basic topics of diagnosis and initial treatment of acute liver failure.

INTRODUÇÃO

A insuficiência hepática aguda é uma entidade clínica rara, definida por dano hepático agudo, severo e potencialmente reversível, associado a coagulopatia significativa (INR $\geq 1,5$ ou fator V $< 50\%$ do normal)¹, em pacientes sem hepatopatia prévia, com evolução para encefalopatia hepática em um período máximo de 8 semanas após o surgimento da icterícia, cuja mortalidade varia entre 50 a 90%. Geralmente acomete adultos e o quadro clínico contempla alterações nos testes hepáticos, coagulopatia e sinais e sintomas clínicos de diminuição da função hepática, como icterícia e encefalopatia.

CLÍNICA

A apresentação clínica é variável e inespecífica. Pode haver mialgia, náuseas, fadiga e mal estar, hiporexia, desconforto no quadrante superior direito do abdome, cefaleia, diarreia, hepatomegalia, distensão abdominal por ascite, icterícia, colúria e acolia. Alguns dados da anamnese podem sugerir a etiologia, como quadro neurológico associado, na doença de Wilson; história de etilismo e libação alcoólica recente, sinais de etilismo crônico (contratura de Dupuytren, pelagra, hipertrofia de parótidas), na hepatite aguda alcoólica; sexo feminino ou história de doença autoimune, nas hepatites autoimunes; internação em UTI ou instabilidade hemodinâmica, na hepatite isquêmica; história de uso de medicamentos, na hepatotoxicidade por drogas.^{7,8} Caracteristicamente, há alteração na atividade das aminotransferases, com elevação de cerca de 10 vezes o limite da normalidade. A fosfatase alcalina e a gamaglutiltransferase podem alterar-se, mas com valores proporcionalmente inferiores que das aminotransferases. Com a progressão do dano hepático, desenvolvem-se a icterícia e a encefalopatia hepática (Tabela 1).

Tabela 1 - Encefalopatia hepática.

| Estágio | Estado mental | Sinais neurológicos |
|-----------------|--|---|
| Grau I | Confusão leve, euforia ou depressão; diminuição da atenção, lentificação mental; irritabilidade; inversão do padrão sono-vigília | Incoordenação, tremor leve, dificuldade na escrita |
| Grau II | Sonolência; letargia; dificuldade na habilidade analítica, mudanças na personalidade, comportamento inapropriado, desorientação intermitente | Asterixis, ataxia, disartria |
| Grau III | Torpor, dificuldade para elaborar perguntas, desorientação temporoespacial, confusão importante, amnésia, fala incoerente | Hiperreflexia, rigidez muscular, fasciculação, sinal de Babinski |
| Grau IV | Coma | Perda do reflexo oculovestibular, perda da resposta a estímulos dolorosos, postura de descerebração. <i>Flapping</i> ausente. |

Modificado de Guia de Medicina de Urgência (coord. Elisa Miecko Suemitsu Higa, et al. -3 ed. - Barueri,SP:Manole, 2013)

Após confirmação laboratorial do diagnóstico sindrômico, é mandatória a investigação etiológica (tabela 2) para a instituição de tratamento específico, bem como a avaliação da gravidade do dano hepatocelular.

Tabela 2 – Investigação Etiológica

| Hepatotoxicidade | | Outras causas: | | |
|---|---|--------------------------------|--|---|
| - Overdose de paracetamol - Hepatite alcoólica - Reação idiossincrásica a drogas - Toxinas - Amanita phalloides - Solventes orgânicos - Fósforo | - Nível de acetaminofeno - Rastreamento toxicológico | Outras hepatites virais | Vírus Epstein-Barr (EBV) Citomegalovírus (CMV) Vírus Herpes Simples (HSV) Toxoplasmose Rubéola Dengue Adenovírus Associação entre vírus B e D | |
| Hepatite A | - Anti-HAV IgM | | Doenças metabólicas | Esteatose aguda da gravidez Síndrome de Reye |
| Hepatite B | - HBsAg - Anti-HBc IgM | | | |
| Hepatite C | - Anti-HCV | | | |

| | | | |
|-----------------------------|--|--|--|
| | - HCV-RNA | | Falência circulatória aguda Síndrome de Budd-Chiari Doença veno-oclusiva Infarto agudo do miocárdio |
| Hepatite E | Hepatite E | Eventos vasculares | |
| Doença de Wilson | - Ceruloplasmina sérica - Cobre urinário - Pesquisa de Anéis de Kayser-Fleischer | | |
| Hepatites autoimunes | - FAN- - Anticorpo anti-músculo liso - Anti-LKM1 | Infiltração tumoral maciça Transplante hepático com disfunção primária de enxerto | |

Adaptado de Guia de Medicina de Urgência (coord. Elisa Miecko Suemitsu Higa, et al. -3 ed. - Barueri,SP:Manole, 2013) e Ostapowicz, 2000.

CLASSIFICAÇÃO

A insuficiência hepática aguda pode ser classificada em hiperaguda, aguda e subaguda, de acordo com o intervalo de tempo entre o surgimento da icterícia e a encefalopatia, conforme proposto por O'Grady⁵ - o que possui caráter clínico relevante por auxiliar na identificação da causa, possíveis complicações e prognóstico.

Embora o prognóstico não seja bom em nenhuma das classificações, tende a ser pior nas formas subagudas, provavelmente pela coexistência de certo grau de hipertensão porta e alterações compatíveis com o processo de cirrose hepática.

TRATAMENTO

A disfunção hepatocelular aguda pode cursar com complicações como icterícia e aumento de risco de sangramentos, além de hipoglicemia, que pode contribuir para a lesão cerebral, e acidose metabólica, que pode levar a disfunção cardiocirculatória. O reconhecimento precoce, a estabilização metabólica e hemodinâmica e a transferência do paciente para instituição com programa de transplante hepático são os objetivos do manejo inicial.

Pacientes com encefalopatia grau I podem ficar em observação em enfermaria, mas devem ser mantidos em ambiente tranquilo e submetidos a testes neurológicos periódicos. Para pacientes em que houver progressão para encefalopatia grau II ou com grau II, III ou IV estabelecido, o tratamento em UTI está indicado, devendo-se minimizar os estímulos potencialmente estressores do sistema nervoso central¹.

Dosagens diárias de aminotransferases e bilirrubinas, coagulograma, hemograma completo, painel metabólico, gasometria arterial e hemoglicoteste são úteis para acompanhar a evolução do quadro clínico. Hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia devem ser monitoradas e prontamente tratadas¹. A diminuição isolada dos níveis séricos de aminotransferases pode significar tanto melhora espontânea quanto piora da função hepática e lesão de hepatócitos. Os valores de bilirrubinas, tempo de protrombina e INR diminuem junto com os valores das aminotransferases em

pacientes que estão apresentando melhora, e têm valores ascendentes na piora do quadro¹.

A restauração do volume intravascular é a conduta inicial, visando à otimização da perfusão tecidual sistêmica e redução da chance de falência múltipla de órgãos. A pressão arterial média deve ser mantida igual ou acima de 75mmHg, de forma que a pressão de perfusão cerebral permaneça entre 60 a 70 mmHg. A instabilidade hemodinâmica, com hipotensão arterial e taquicardia, pela acentuada vasodilatação periférica e extravasamento de fluido para o espaço extravascular, deve ser corrigida - com parcimônia e cuidado sobre hiper-hidratação, devido ao risco de hiponatremia, desencadeamento ou agravamento de hipertensão intracraniana e edema cerebral. Pacientes hipotensos devem receber ressuscitação volêmica com solução salina¹, enquanto pacientes com acidose podem receber solução salina adicionada de 75mEq de bicarbonato de sódio. Dextrose associada à solução cristalóide ou glicose hipertônica endovenosa podem ser administradas em caso de hipoglicemia, cujo risco está aumentado pela diminuição da gliconeogênese em resposta ao jejum. Pacientes que não respondem à ressuscitação volêmica podem necessitar de suporte vasopressor. Ainda, deve-se atentar para insuficiência adrenal secundária ao choque séptico - se houver persistência de hipotensão apesar de reposição de volume e suporte vasopressor, a administração de hidrocortisona deve ser considerada.

É frequente a associação da perda da função hepática à sepse, decorrente da imunossupressão que acompanha o quadro. A antibioticoterapia profilática é recomendada na presença de coagulopatia associada a alguma falência orgânica ou encefalopatia e em pacientes com alta probabilidade de piora clínica em curto prazo, independente de haver ou não evidência de quadro infeccioso associado. Os focos de infecção mais frequentes são respiratório, urinário e sanguíneo, e, já que sinais de localização de infecção frequentemente estão ausentes, há recomendação de realização rotineira de exames de urina e escarro, hemocultura e radiografias de tórax¹, especialmente se houver deterioração do quadro clínico, como piora da encefalopatia ou da função renal.

A administração precoce de N-acetilcisteína, droga de escolha na insuficiência hepática por intoxicação por paracetamol, parece ter benefício em qualquer etiologia de hepatotoxicidade grave, possivelmente por seus efeitos antioxidantes e imunomoduladores, com efeito aparentemente mais pronunciado em pacientes com encefalopatia de baixo grau.⁶

Pacientes em insuficiência hepática estão em risco aumentado de sangramento, sendo o trato gastrointestinal o foco mais frequente. Por conseguinte, está indicada a prevenção de úlceras de estresse com bloqueadores de H² ou inibidores da bomba de prótons. A reposição de plasma apenas pelo alargamento assintomático do INR não é recomendada, pelo risco

de desencadear trombose, pela diminuição associada dos mecanismos anticoagulantes e fibrinolíticos, além de interferir no uso dos valores de tempo de protrombina/INR como parâmetro de avaliação da função hepática. Assim, a reposição de fatores de coagulação está indicada apenas se houver sangramento espontâneo ativo ou se o paciente tiver que ser submetido a procedimento invasivo.

Na hepatite fulminante ocorre um estado de hipercatabolismo, com consumo acelerado de proteínas teciduais,⁴ o que pode comprometer a força muscular geral, a musculatura respiratória e a função imune. O suporte nutricional deve ser iniciado precocemente, com 1,0 a 1,5 g de proteína por quilo de peso/dia, pela via enteral, monitorizando os níveis séricos de amônia e, se necessário, suspendendo temporariamente a administração proteica se houver piora da hiperamoniemia. Em pacientes com encefalopatia grau I ou II, usualmente é possível suprir a demanda metabólica pela dieta oral ou enteral, enquanto a dieta enteral deve ser garantida àqueles com grau III ou IV¹. Devido ao risco de aumento da pressão intracraniana, a instalação de sonda nasogástrica só deve ser feita em pacientes sedados e intubados.

De modo geral, a sedação deve ser evitada, pelo possível mascaramento de sinais de piora da encefalopatia e edema cerebral. Contudo, na agitação severa que não pode ser manejada de outra forma, benzodiazepínicos de ação curta podem ser administrados em baixas doses¹. Opioides devem ser evitados, por diminuírem os limiares de convulsão.

Pacientes com encefalopatia com progressão rápida para agitação e redução do sensório idealmente devem ter adequado controle de vias aéreas, com sedação e intubação precoce. O uso de lactulose é controverso, pelo risco de íleo paralítico metabólico e distensão intestinal. A osmoterapia profilática, que consiste no uso intravenoso de salina hipertônica, pode diminuir a chance de surgimento de hipertensão intracraniana, por contrapor-se ao aumento da osmolaridade neuronal. Para pacientes que evoluem com hipertensão intracraniana a despeito das medidas de prevenção, a conduta consiste em bolus IV de 20 ml de NaCl 30% ou 200 ml de NaCl 3%, mantendo o sódio sérico < 150 mEq/l. Uma alternativa é a infusão de manitol.⁹

Disfunção renal é uma complicação muito frequente na insuficiência hepática fulminante. Em pacientes com necessidade de terapia de substituição renal, a estratégia de escolha é a hemodiálise contínua, que resulta em maior estabilidade metabólica e hemodinâmica, pelo controle da hiperamonemia e outros distúrbios bioquímicos e ácido-básicos.

PROGNÓSTICO

A identificação precoce dos pacientes com baixa probabilidade de sobreviver apenas com o tratamento clínico é fundamental para definir

candidatos a transplante antes que evoluam para disfunção multiorgânica.⁴ Há vários sistemas de avaliação prognóstica, entre os quais a encefalopatia é um dos critérios em comum, considerando a idade do paciente e a severidade da disfunção hepática, dada pelo grau de icterícia e presença de coagulopatia. O sistema mais aceito para predição prognóstica é o proposto pelo King's College de Londres,⁵ apesar de sua sensibilidade limitada.

CONCLUSÃO

O manejo de pacientes com insuficiência hepática aguda inclui cuidados em nível de complexidade adequado, com monitoramento constante da função hepática e *status* clínico, prevenção e tratamento de complicações e suporte nutricional específico. A identificação da etiologia da disfunção hepática é fundamental para a instituição de medidas terapêuticas específicas. A avaliação prognóstica precoce, conforme probabilidade de recuperação hepática espontânea, é essencial para realizar a indicação de transplante o mais breve possível.

REFERÊNCIAS

1. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):965-7. [acesso 2014 maio 10]. Disponível em: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf> -
2. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:542.
3. Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-94
4. Simpson KJ, Bates CM, Henderson NC, et al. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl* 2009;15:600-9.
5. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
6. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.
7. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376(9736):190-201.
8. Craig DG, Lee A, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: the current management of acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(3):345-58.
9. Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure and severe encephalopathy. *LiverTranspl* 2005;11:1581-9.